

Европейские рекомендации по диагностике и лечению рака предстательной железы.

Докладчик: Бекеев С.Н.

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

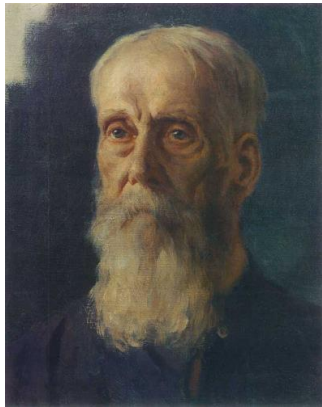


Эпидемиология.

- Рак предстательной железы (РПЖ) на сегодняшний день считается одной из самых серьезных проблем мужского населения Европы и США. В Европе РПЖ является наиболее распространенной солидной опухолью, заболеваемость которой составляет 214 случаев на 1000 мужчин. Это заболевание занимает 2-е место среди причин смерти от онко заболеваний среди мужчин.

Факторы риска.

- Возраст. Практически не встречается в возрасте менее 40 лет. Увеличивается с возрастом.
- 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.



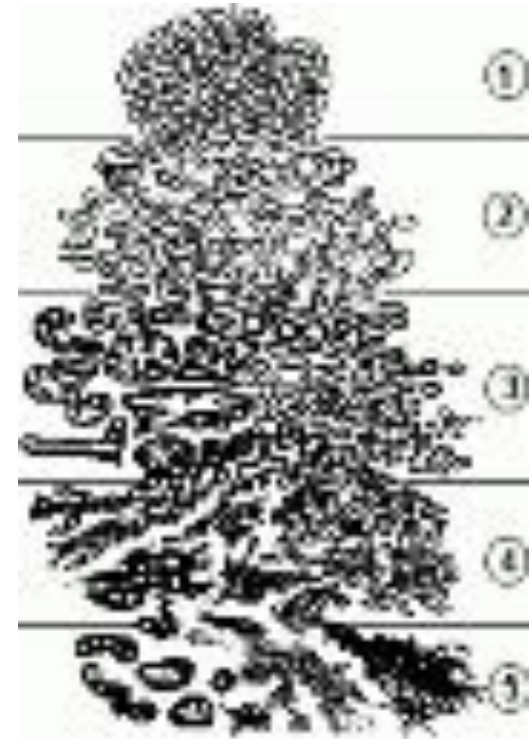
TNM классификация

- 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_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_3 - Опухоль распространяется за пределы капсулы предстательной железы
- T_4 - Неподвижная опухоль или опухоль, распространяющаяся на соседние структуры, кроме семенных пузырьков: шейку мочевого пузыря, наружный сфинктер, прямую кишку, мышцу, поднимающую задний проход, и/или тазовую стенку.

- 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

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.



Скрининг и ранняя диагностика

- Оба типа обследований преследуют 2 главные цели:
- Снижение смертности от РПЖ. Основной целью обследований не ставится ни выявление как можно большего количества опухолей, ни выживаемость, поскольку последняя в значительной мере зависит от времени постановки диагноза.
- Повышение качества жизни , которое имеет большое значение: при оценке увеличения продолжительности жизни используется поправка на качество жизни.

Диагностика

- Пальцевое ректальное исследование
- Определение уровня ПСА
- Трансректальное ультразвуковое исследование
- Биопсия предстательной железы

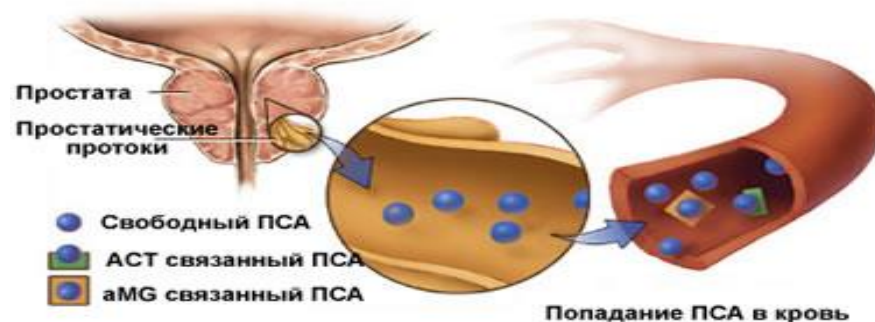
Пальцевое ректальное исследование(ПРИ)

- Пальцевое ректальное исследование является простым, доступным и дешевым методом исследования ПЖ.
- Большинство новообразований ПЖ локализуется в периферической зоне ПЖ и могут быть выявлены при ПРИ, если их объем достигает $0,2 \text{ см}^3$ и более. **Выявление узелка или зоны уплотнения с помощью ПРИ является абсолютным показанием для проведения биопсии ПЖ.** Примерно у 18% всех больных РПЖ выявляется только по данным ПРИ независимо от уровня ПСА.



Простатический специфический антиген (ПСА)

- Диагностика РПЖ кардинально улучшилась с введением анализа на уровень ПСА. ПСА представляет собой калликреинподобную протеазу сыворотки крови, которая вырабатывается преимущественно эпителиальными клетками ПЖ. Для практических целей можно сказать, что он органоспецифический, однако не считается специфическим для рака. Поэтому его уровень может быть повышенным при ДГПЖ, простатите и инфекции в железе, ишемии и инфаркте железы, после эякуляции, ПРИ, биопсии, массаже предстательной железы и других 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

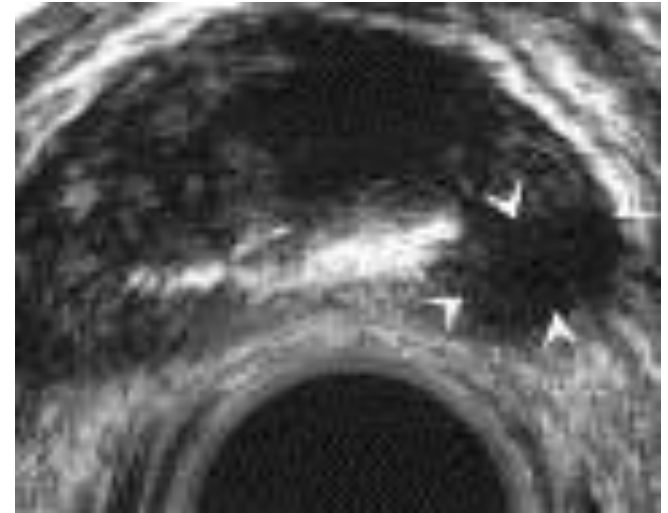
- Имеется множество коммерческих диагностических систем для измерения уровня ПСА, но единые международные стандарты относительно этого показателя не установлены. Уровень ПСА относят «непрерывным» параметрам, т.е. чем выше его значение, тем больше вероятность наличия РПЖ . Это означает, что нет общепринятого пограничного значения этого показателя. Результаты недавнего исследования по профилактике РПЖ, проведенного в США, подтвердили, что у многих мужчин РПЖ может присутствовать, несмотря на низкий уровень ПСА крови.

Представлено соотношение между показателем выявления РПЖ и уровнем ПСА у 2950 мужчин с нормальным уровнем ПСА в группе плацебо.

Уровень ПСА, нг/мл	Риск РПЖ, %
0-0,5	6,6
0,6-1	10,1
1,1-2	17,1
2,1-3	23,9
3,1-4	26,9

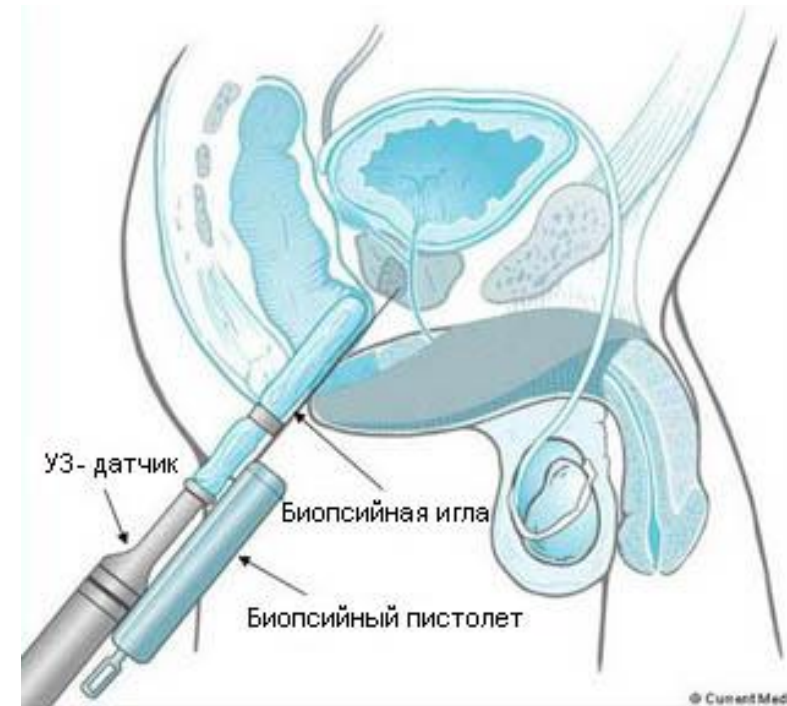
Трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ)

- На всегда можно увидеть классическую картину гипоэхогенного участка в периферической зоне ПЖ. ТРУЗИ в серошкальном режиме не позволяет определить РПЖ с достаточной достоверностью. Поэтому таргетная биопсия под ТРУЗИ- контролем подозрительных зон не представляется эффективной заменой систематической биопсий. Однако может оказаться полезной дополнительная биопсия под ТРУЗИ- контролем подозрительных зон.



Биопсия предстательной железы

- Показаниями для проведения биопсии ПЖ служат уровень ПСА и/или изменения, выявленные методом ПРИ. Также при проведении биопсии следует учитывать возраст пациента, возможное сопутствующие заболевания и осложнения.
- **Высокий уровень ПСА, выявленный однократно, не является прямым показанием к биопсии.** Необходимо повторно определить его через несколько недель при помощи того же анализа в стандартных условиях (т.е. без эякуляции и без манипуляций, таких как катетеризация, цистоскопия или ТУР и при отсутствии инфекций мочевых путей).



Зоны для биопсии и количество столбиков.

- При первичной биопсии забор ткани следует выполнять в периферических отделах ПЖ как можно более латерально и сзади. Дополнительные столбики нужно взять из зон, в которых выявлены изменения по результатам ПРИ/ТРУЗИ и которые определяются в каждом случае индивидуально.
- Секстантная биопсия больше не считается эффективной. При объеме ПЖ 30-40 см³ необходимо проводить биопсию не менее чем из 8 точек. С увеличением количества точек более 12 точность анализа существенно не изменяется.

Процент осложнений биопсии независимо от количества столбиков.

Осложнения	Процент биопсий
Гематоспермия	37,4
Гематурия	14,5
Ректальное кровотечение	2,2
Простатит	1,0
Фебрильная лихорадка	0,8
Эпидидимит	0,7
Острая задержка мочи	0,2
Другие осложнения, требующие госпитализации	0,3

Лечение

- ОТСРОЧЕННОЕ ЛЕЧЕНИЕ
(ВЫЖИДАТЕЛЬНАЯ ТАКТИКА /
АКТИВНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)
- РАДИКАЛЬНАЯ ПРОСТАТЭКТОМИЯ
- РАДИКАЛЬНАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ
- ГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

Выжидательная тактика

Этот термин, используемый наряду с терминами «отсроченное лечение» и «симптоматическое лечение», появился до внедрения ПСА-скрининга. Концепция выжидательной тактики продиктована тем, что РПЖ, как правило, медленно прогрессирует и диагностируется у пожилых мужчин с высоким риском смерти от сопутствующих заболеваний. Ее можно выбирать для лечения пациентов с локализованным РПЖ и небольшой ожидаемой продолжительностью жизни или пожилых пациентов с менее агрессивной опухолью.

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

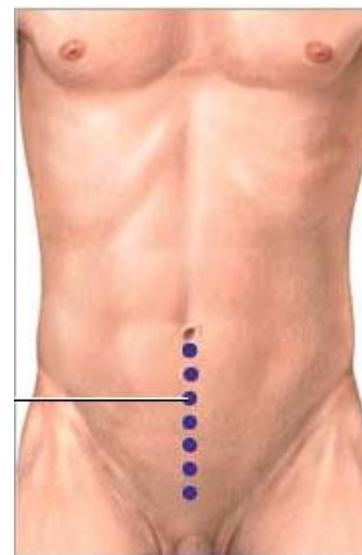
- РПЭ – это обоснованный вариант лечения для отобранных по строгим показаниям пациентов с РПЖ стадии с Т3а, с индексом Глисона 8–10 или уровнем ПСА > 20 нг/мл.
- Виды: - позадилоная простатэктомия; -радикальная простатэктомия из лапароскопического доступа; - радикальная простатэктомия промежностным доступом).

Показания:

- - Стадия Т1а. 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 3а. Для отдельных пациентов с вероятной продолжительностью жизни более 10 лет.

Позадилонная простатэктомия

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



Лапароскопическая простатэктомия

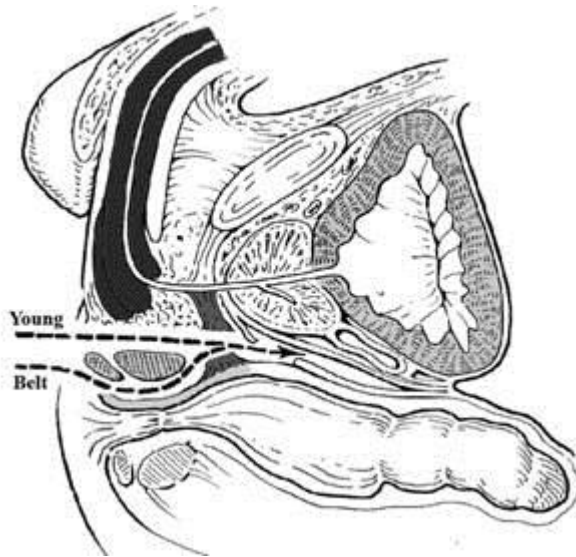
- *(чрезбрюшинная, внебрюшинная).*
- Преимущества: более точные манипуляции (увеличение), меньшая кровопотеря, меньшая частота осложнений, укорочение сроков выздоровления, лучшие функциональные результаты (сохранение потенции, мочеиспускания), меньшая травматичность.



Промежностная простатэктомия



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



РАДИКАЛЬНАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

- Трехмерная конформная лучевая терапия (3D-КЛТ)
- Трансперинеальная брахитерапия

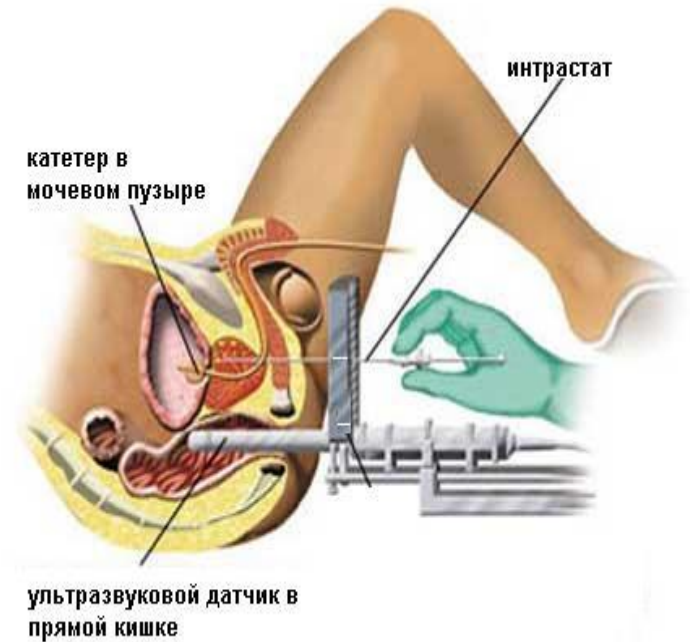
Трехмерная конформная лучевая терапия (3D-КЛТ)

- Это «золотой стандарт», но в начале 3-го тысячелетия ЛТ с модуляцией интенсивности (ЛТМИ), как усовершенствованная форма 3D-КЛТ, постепенно занимает свои позиции в высокотехнологичных центрах.

Трансперинеальная брахитерапия

Это безопасный и эффективный метод лечения, который в основном требует не более 2 дней госпитализации. Достигнут консенсус по следующим критериям отбора:

- стадия cT1b–T2a N0, M0;
- При биопсии из достаточного числа точек;
- уровень ПСА до лечения ≤ 10 нг/мл;
- 50 % положительных столбиков;
- объем ПЖ < 50 см³;
- сумма баллов по IPSS ≤ 12 .



- До настоящего момента не проводились рандомизированные исследования, в которых бы сравнивали РПЭ с ЛТ или брахитерапией при лечении локализованного РПЖ. Однако можно основываться на консенсусе Национального института здоровья США, установленном в 1988 г. ЛТ дает такую же продолжительность выживаемости, как и хирургическое лечение; кроме того, качество жизни после ЛТ как минимум не хуже, чем после РПЭ.

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

Гормональная терапия

- **Различные виды ГТ:**
- Андрогенную депривацию можно вызвать:
 - подавлением секреции андрогенов яичками путем хирургической (двусторонняя орхидэктомия) или медикаментозной кастрации.
 - ингибированием действия циркулирующих андрогенов на уровне их рецепторов в клетках ПЖ, используя конкурентные ингибиторы – антиандрогены (эстрогены)
- Кроме того, эти 2 метода андрогенной депривации можно комбинировать для достижения так называемой максимальной (или полной) андрогенной блокады (Кастрация + антиандрогены (стероидные и нестероидные)).

Противопоказания для различных видов ГТ

Вид терапии	Противопоказания
Двусторонняя орхидэктомия	Психологическое нежелание подвергаться хирургической кастрации
Эстрогены	Диагностированные сердечно-сосудистые заболевания
Монотерапия	Пациенты с метастатическим РПЖ с высоким риском развития клинического эффекта «вспышки»
Антиандрогены	В качестве первичной терапии локализованного РПЖ

Прогноз

- Прогноз зависит от стадии и степени злокачественности РПЖ при постановке диагноза.
- В случае стадии M1 медиана общей выживаемости варьирует от 28 до 53 мес, только 7 % пациентов с метастатическим РПЖ, получающих ГТ, живут 10 лет и более.
- Вероятно, что выживаемость зависит от уровня ПСА при диагностике, индекса Глисона, объема метастазов и наличия симптомов со стороны костей.
- У пациентов с местно-распространенным РПЖ без метастазов медиана общей выживаемости часто превышает 10 лет.