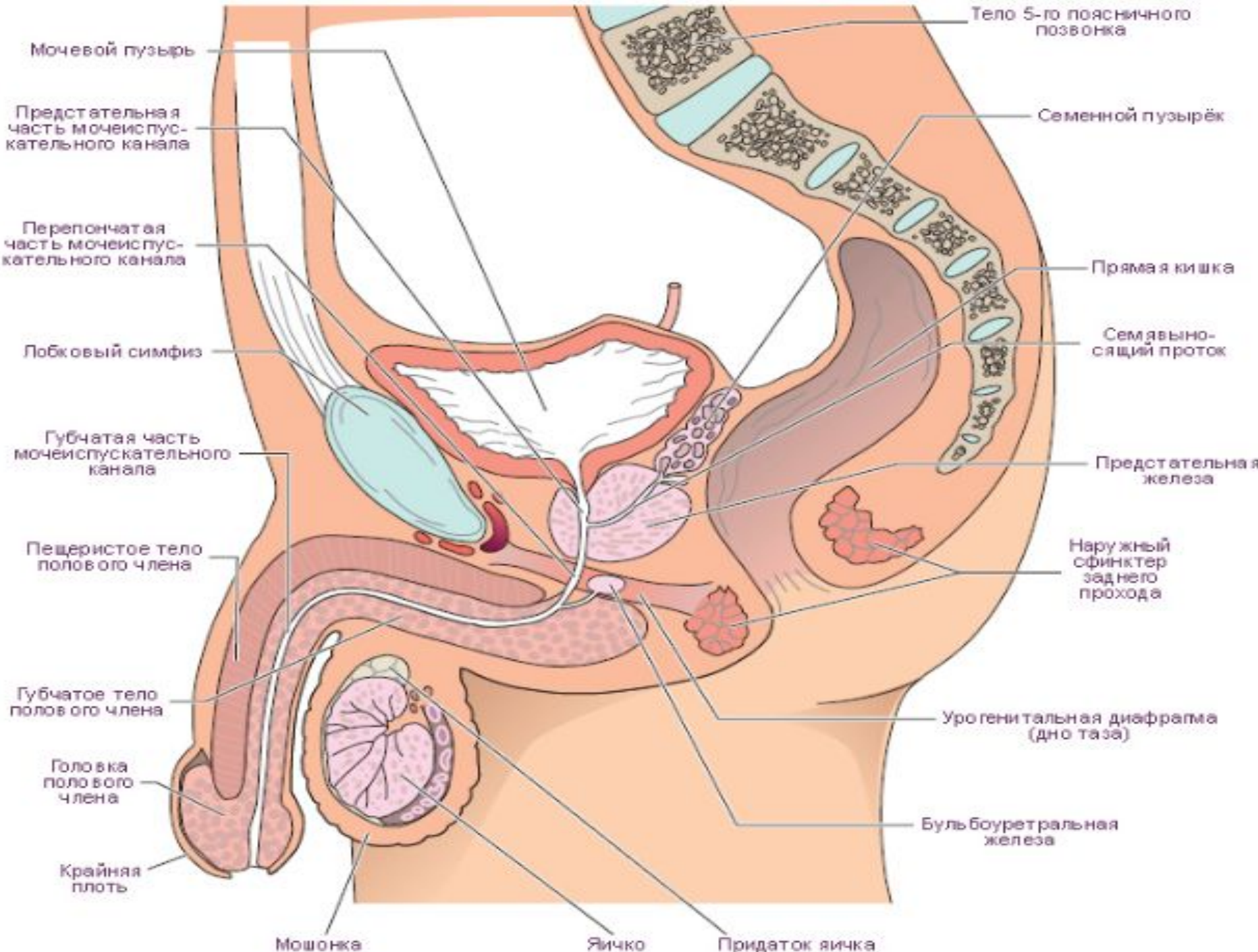


Рак предстательной железы.

Диагностика, лечение, прогноз.

Выполнили:

Андреев А.Э.
Рамазанов Е.С.



Мочевой пузырь

Предстательная часть мочеиспускательного канала

Перепончатая часть мочеиспускательного канала

Лобковый симфиз

Губчатая часть мочеиспускательного канала

Пещеристое тело полового члена

Губчатое тело полового члена

Головка полового члена

Крайняя плоть

Мошонка

Яичко

Придаток яичка

Тело 5-го поясничного позвонка

Семенной пузырь

Прямая кишка

Семявыносящий проток

Предстательная железа

Наружный сфинктер заднего прохода

Урогенитальная диафрагма (дно таза)

Бульбоуретральная железа

Локализация опухоли.

- Рак в 80 % случаев возникает в периферической зоне и 10 % в переходной зоне или центральной, что отличает его от ДГПЖ.



Дифференциальная диагностика.

- Отсюда богатая дизурическая симптоматика при ДГПЖ и отсутствие симптомов на ранних стадиях рака ПЖ.

Дифференциальная диагностика.

- Опухоли периферической зоны лучше пальпируются – поэтому пальцевое обследование – универсальный метод диагностики РПрЖ.

Первичная диагностика

- Определение уровня простатспецифического антигена (ПСА) в сыворотке крови.
- Пальцевое ректальное исследование (ПРИ).
- Мультипараметрическая магнитно-резонансная томография (МРТ)
- Биопсия предстательной железы (ПЖ) под контролем трансректального ультразвукового исследования (ТРУЗИ)
- Компьютерная томография.

ПСА-диагностика.

- Популяционные исследования показали, что не существует определенного дискриминационного уровня ПСА. Высокая вероятность выявления РПЖ определяется даже у мужчин с предельно низкими показателями данного маркера.

Нормы ПСА.

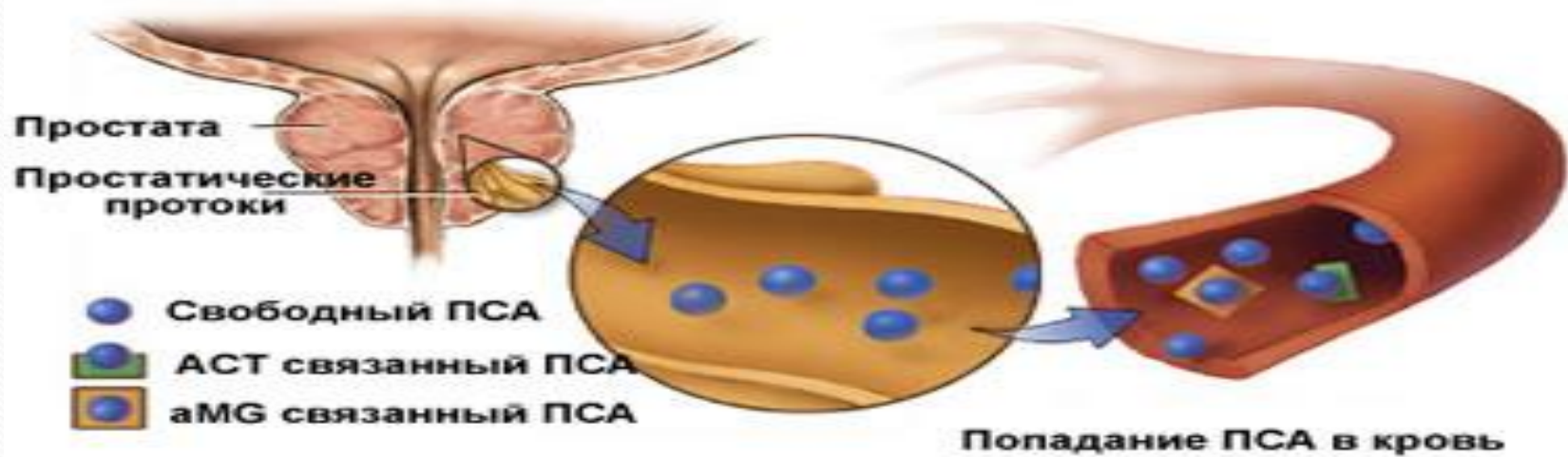
- $\leq 1,4$ нг/мл у мужчин до 60 лет (чувствительность – 0,74; специфичность – 0,79)
- - $\leq 2,1$ нг/мл у мужчин ≥ 60 лет (чувствительность – 0,68; специфичность – 0,70)
- - $\leq 2,5$ нг/мл – средний популяционный уровень ПСА у мужчин с нормальными данными ПРИ

Факторы, влияющие на концентрацию ПСА в сыворотке крови:

- Нарушение целостности базальной мембраны при доброкачественной патологии:
 - Инфаркт простаты.
 - Простатит.
 - Манипуляции с простатой (массаж, ТРУЗИ, цистоскопия и пр.).
- • Рак предстательной железы:
 - Повышенная проницаемость мембраны опухолевых клеток
 - Инфильтрация раковых клеток в строму
 - Увеличение числа опухолевых клеток за счет неконтролируемой пролиферации

Формы ПСА

- Связанный ПСА: 65-95% от общего уровня маркера (связан с белками плазмы:
 - α 1-антихимотрипсином или α 2-макроглобулином – иммунологически нераспознаваем)
- Свободный ПСА (fPSA) – 5-35% от общего уровня маркера.



Формы ПСА

Посредством проведения иммуноферментного анализа возможно определение следующих фракций, повышающих чувствительность и специфичность ПСА-диагностики:

- про-ПСА (pPSA) – предшественник нативного ПСА
- «доброкачественный» (BPSA) – продукт протеолиза нативного зрелого ПСА
- «укороченные» формы pPSA – результат протеолиза pPSA

Дополнительные критерии оценки ПСА.

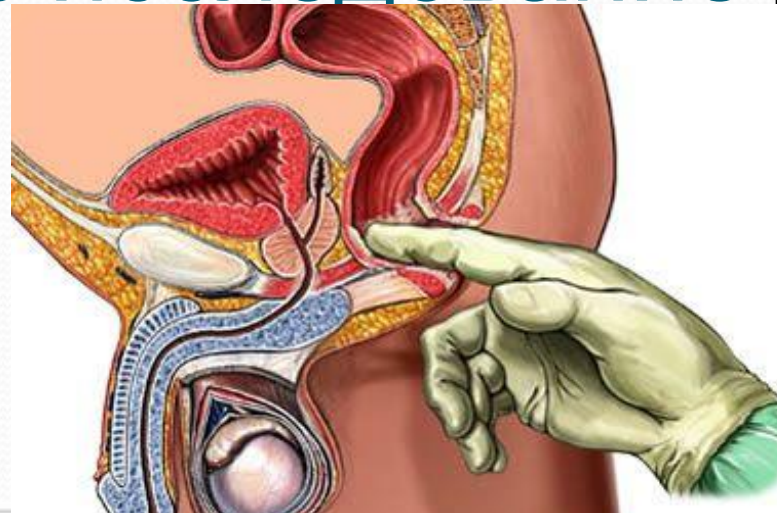
- Плотность ПСА (ПСА D). Зависимость уровня общего ПСА от объема предстательной железы. Значения плотности ПСА более $0,15 \text{ нг/мл/см}^3$ – одно из показаний к биопсии предстательной железы.
- Скорость прироста ПСА (ПСА V). Показатель ПСА V более $0,75 \text{ нг/мл/год}$ характерен для рака предстательной 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.

Критерии повторного анализа ПСА.

- Мужчины с исходным уровнем простатического специфического антигена более 2 нг/мл нуждаются в ежегодном его определении,
- При величине менее 2 нг/мл ежегодный скрининг теряет смысл и должен проводиться реже — раз в 2—3 года.
- При увеличении интервалов до 5 лет и более риск обнаружения уже диссеминированного рака резко возрастает.

Пальцевое ректальное исследование (ПРИ).

- Несмотря на низкую чувствительность ($\leq 30\%$) и специфичность (20-40%), метод ПРИ позволяет определить мужчин, находящихся в группе риска диагностики РПЖ. Любое пальпируемое узловое образование в ПЖ является показанием для выполнения трансректальной биопсии под контролем ТРУЗИ.



Трансректальная эхография.

- Является информативным методом диагностики рака предстательной железы, позволяющим визуализировать опухоль, когда пальпация еще неинформативна.
- На ранних стадиях новообразование, как правило, имеет гипоэхогенную структуру.

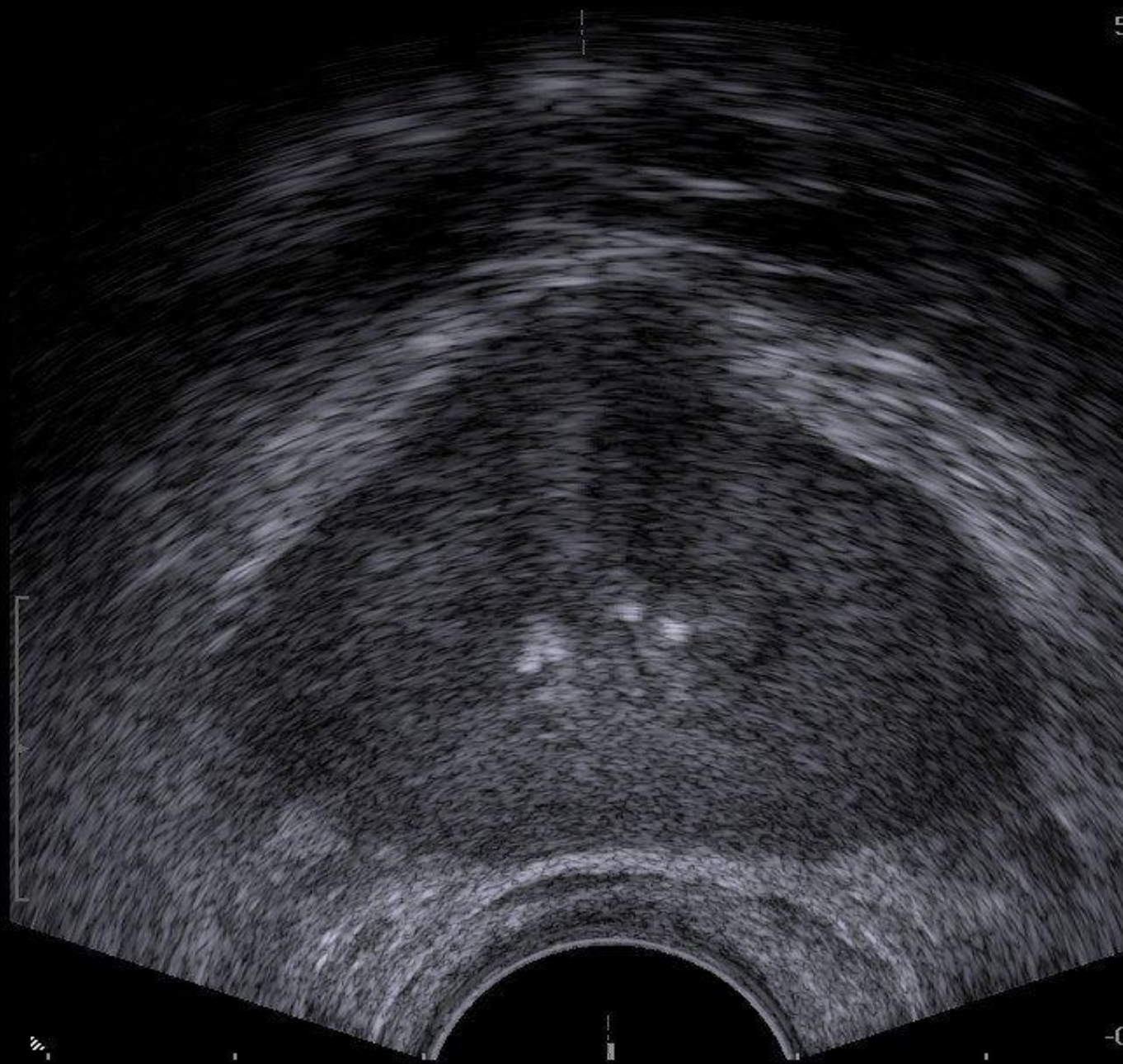
МИ: 1.06<1.50

ТИМ: 0.8<2.0

Разр / ЧК 1/20 Гц

▼ Общий

В усил. 50 %



▼ Измерения

Трансректальная эхография.

С целью повышения диагностической точности ТРУЗИ разработаны и применяются в клинической практике методы эластографии и гистосканинга.

Методы основаны на оценке различий упругости, эластичности, консистенции и васкулиризации неизменной нормальной и опухолевой ткани.

Тем не менее, чувствительность ТРУЗИ при первичной диагностике и стадировании РПЖ остается низкой и составляет 60-90% при специфичности – 50-70%.



анальное
отверстие

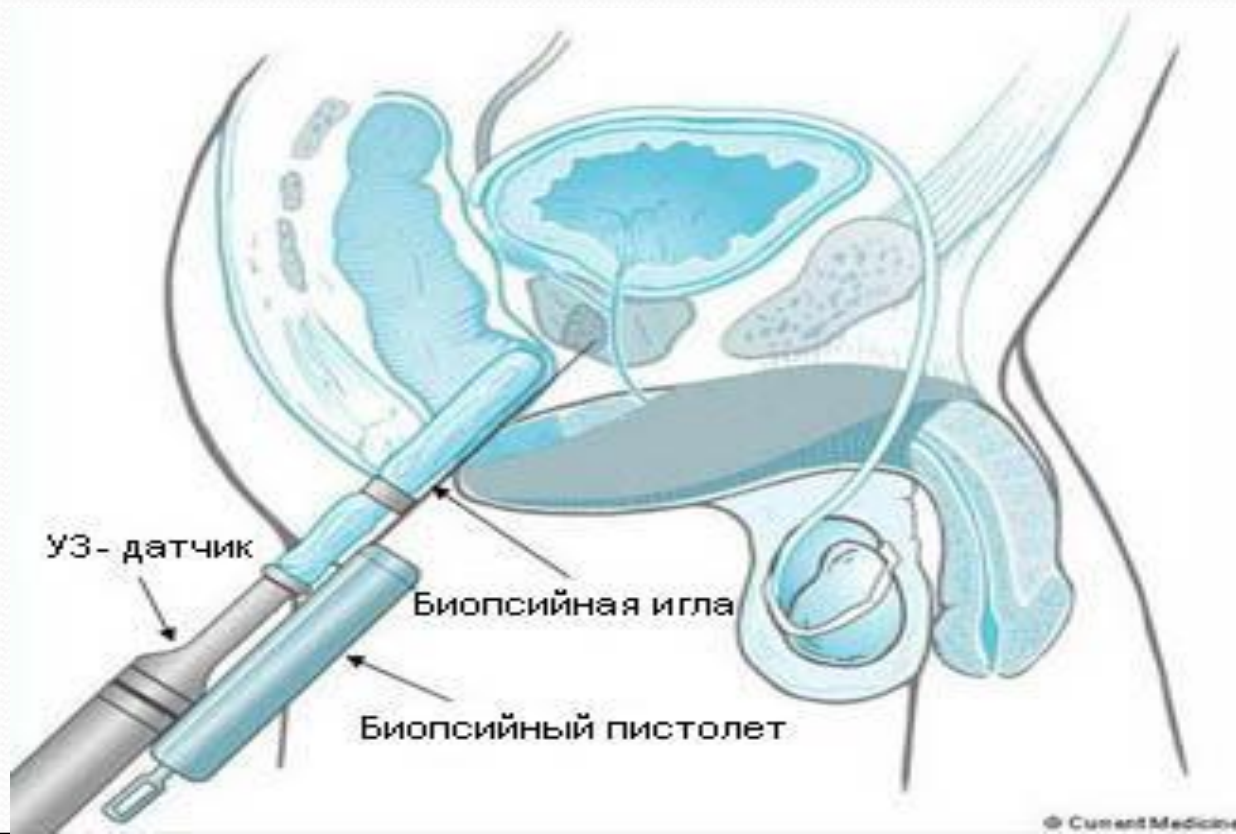
простата

мочевой
пузырь

ультразвуковой
датчик

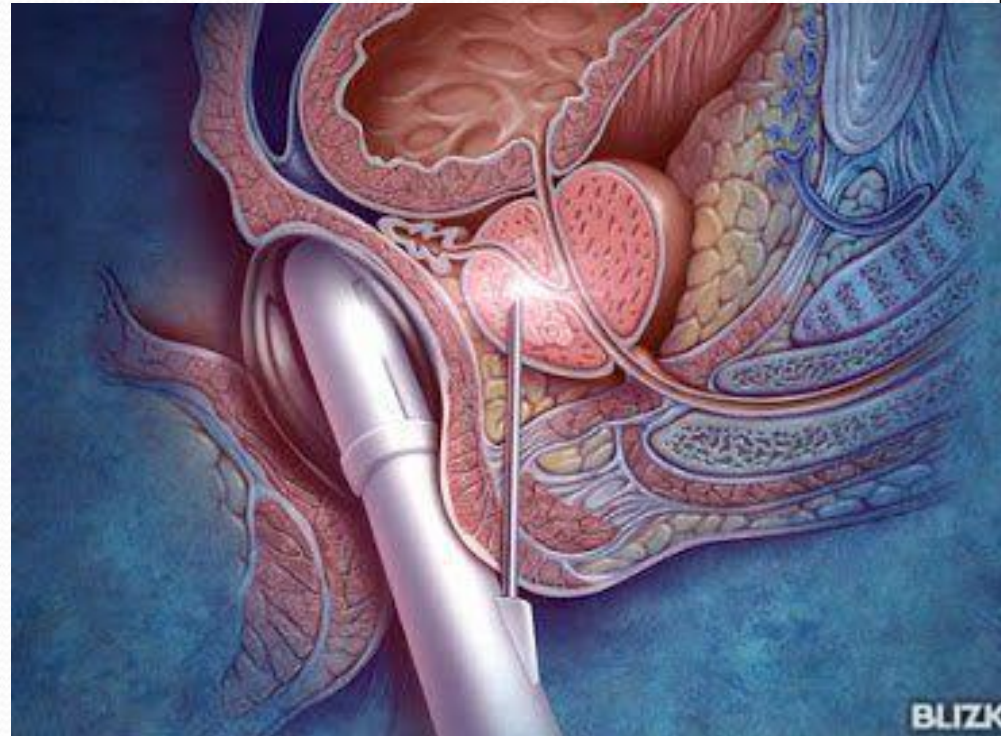
Биопсия простаты

- Показания: подозрение на наличие РПЖ по результатам одного из проведенных исследований.



Биопсия простаты

- Биопсия выполняется трансректально под контролем УЗИ.
- Минимальное количество точек – 6, оптимальное – 12 (для получения достаточного количества материала для исследования).



Оценка состояния тазовых лимфатических узлов (категория N):

- Тазовая лимфаденэктомия.
- Лимфография, лимфосцинтиграфия.
- УЗИ.
- КТ.

Выявление отдаленных метастазов (категория М):

- Рентгенография или КТ легких.
- Сканирование костей.
- УЗИ или КТ живота и таза.
- КТ.
- МРТ, включая МРТ всего тела.
- ПЭТ (по показаниям).

КТ и МРТ органов малого таза.

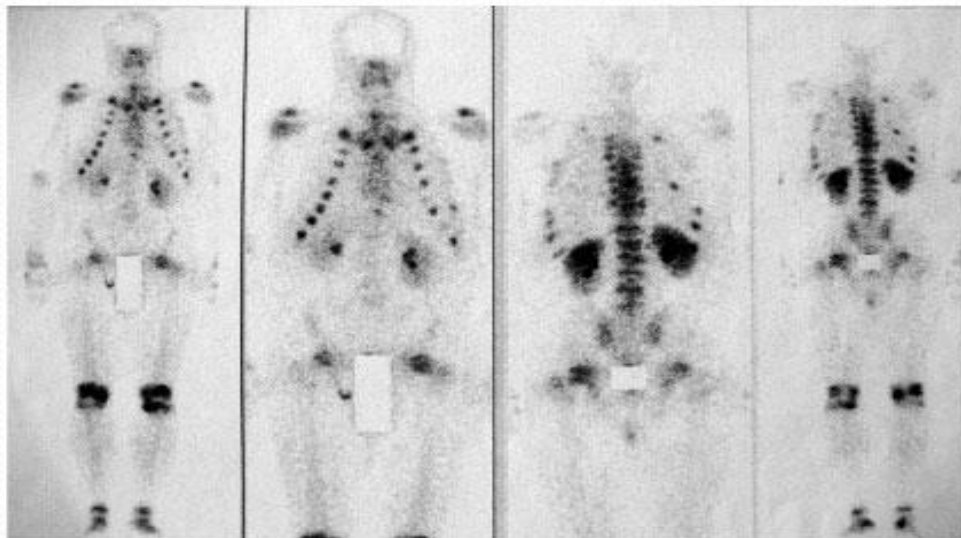
- Для определения состояния внутритазовых лимфатических узлов выполняют КТ или МРТ органов малого таза. Однако точность методов не превышает 70%.

КТ и МРТ органов малого таза.

- Точность лучевых методов диагностики повышает пункционная биопсия лимфатических узлов под контролем КТ или УЗИ.

Остеосцинтиграфия.

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





Виды лечения РПЖ

Активное наблюдение.

- Тактика активного наблюдения подразумевает проведение контрольного обследования с периодичностью не реже чем 1 раз в 6 мес. с проведением ПРИ, контроля уровня ПСА, определения времени удвоения ПСА (оптимальная периодичность контроля ПСА – каждые 3 месяца), а также выполнении повторных биопсий предстательной железы с периодичностью не менее чем 1 раз в год.

Целесообразность:

- Высокая вероятность выявления клинически незначимого РПЖ при биопсии
- Для предотвращения 1 смерти от РПЖ необходимо провести лечение у 37 больных с выявленным при биопсии РПЖ, выполненной по причине повышенного уровня ПСА, или у 100 больных РПЖ низкого риска .
- 23-42% больных РПЖ получают «избыточное» лечение.

Активное наблюдение

Преимущества:

- Предотвращение побочных эффектов терапии.
- Сохранение качества жизни и физической активности пациента.

Недостатки

- Вероятность невозможности последующего проведения радикального лечения.
- Вероятность прогрессии заболевания.
- Сложности при проведении терапии более распространенного заболевания в случае выявления его прогрессии.
- Психологический дискомфорт у пациента.

Активное наблюдение

Преимущества:

- Предотвращение «ненужной» терапии клинически незначимых опухолей.
- Сокращение стоимости лечения.

Недостатки

- Необходимость постоянного наблюдения, мониторингования уровня ПСА и выполнения повторных биопсий предстательной железы.
- При последующем проведении хирургического лечения нервосберегающая техника может быть невозможна.
- Отсутствие четких рекомендаций по проведению лучевых методов обследования, сложности при их интерпретации.

Критерии клинически незначимого РПЖ.

- Клиническая стадия $\leq T1c$
- Дифференцировка опухоли по шкале Глисона ≤ 6 баллов .
- Наличие < 3 позитивных биоптатов
- Наличие $\leq 50\%$ рака в биопсийном столбике
- Отсутствие в биоптате опухолей с градацией ≥ 4
- Плотность ПСА $< 0,15$ нг/мл/г

Показания к активному наблюдению:

- Клинически незначимый или локализованный РПЖ
- Дифференцировка опухоли по шкале Глисона < 7 баллов
- Уровень ПСА < 10 нг/мл
- Возраст больного > 75 лет
- Ожидаемая продолжительность жизни < 10 лет

Повторная биопсия при проведении активного наблюдения:

- Рекомендуется при постоянном росте ПСА, выявлении отклонений или новых очаговых изменений в предстательной железе по результатам лучевых методов диагностики.
- Должна быть выполнена не позже чем через 6 месяцев после первичной биопсии, если количество точек при первичной биопсии составило <10 .
- Не рекомендована у мужчин старше 75 лет с ожидаемой продолжительностью жизни < 10 лет.

Критерии начала терапии

- Выявление более агрессивной опухоли с градацией ≥ 7 баллов по Глиссону при повторной биопсии.
- Выявление при повторной биопсии опухолей с градацией 4 или 5.
- Выявление рака в большем количестве биоптатов.
- Желание больного начать активное лечение (отказ от наблюдения).
- Время удвоения ПСА ≤ 2 лет.

Хирургическое лечение:

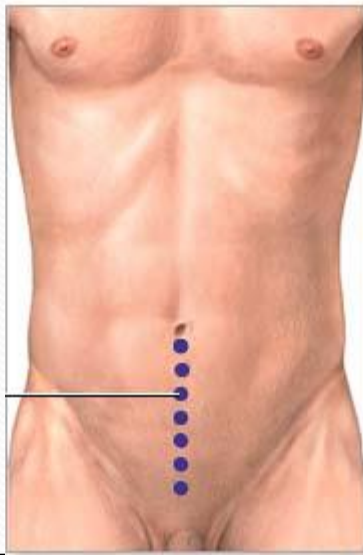
- Радикальная простатэктомия (РПЭ) является рекомендуемым методом терапии для больных локализованным РПЖ с ожидаемой продолжительностью жизни >10 лет.

Варианты РПЭ:

- Позадилонная
- Промежностная
- Лапароскопическая
- Роботизированная

Позадилонная простатэктомия

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



Radical Retropubic Prostatectomy

A. A midline incision is made through the abdomen from the umbilicus down to the pubic region.



B. The incision is retracted and the prevesical space developed.



C. The bladder mucosa is cut and the bladder retracted to expose the prostate region.



D. The anterior and posterior urethra are cut and the prostate, seminal vesicles and a portion of the vas deferens are removed.



E. The urethra and bladder neck are sutured and the wounds closed.



Позадилонная РПЭ

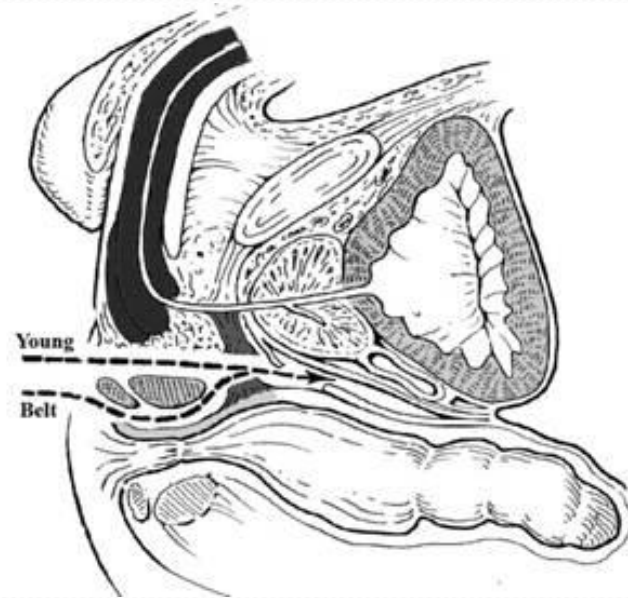
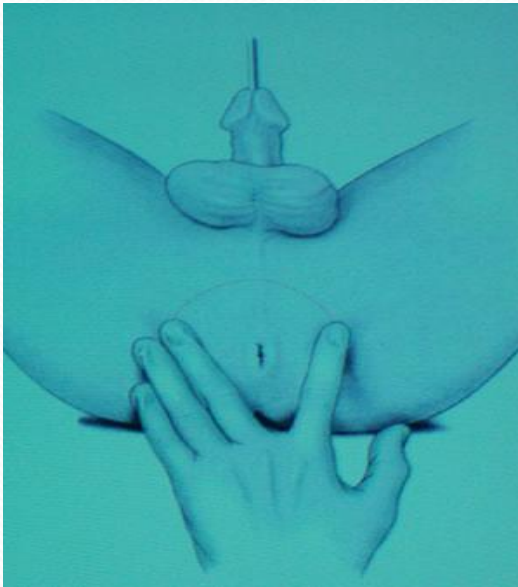
Промежностная РПЭ.

Преимущества:

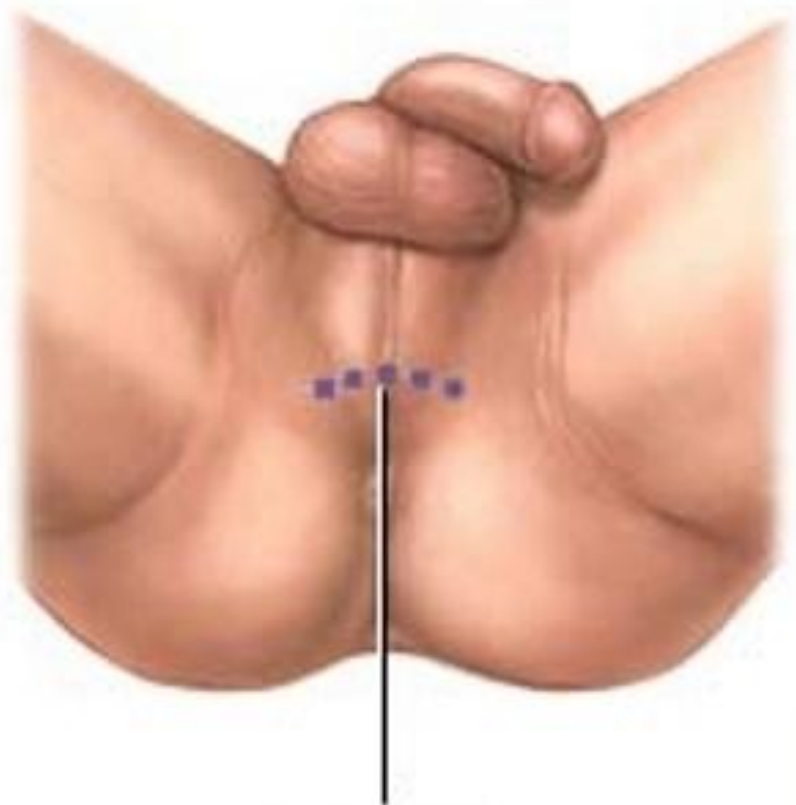
- «Анатомическое» выделение ПЖ.
- Меньшая травматичность.
- Нет необходимости дренирования малого таза.
- Ранняя активизация больного.
- Лучше визуализация верхушки ПЖ.
- Визуально-контролируемое формирование везико-уретрального анастомоза.
- Меньшая кровопотеря.

Промежностная простатэктомия. Недостатки.

- нет доступа к тазовым лимфоузлам,
- сложнее сохранить сосудисто-нервный пучок,
- чаще повреждения прямой кишки.



Промежностная простатэктомия



Разрез длиной около 4 см. выполняется в пространстве между мошонкой и анусом и простата удаляется сзади



Рак простаты

Промежностная РПЭ.

Показания:

- Гистологически подтвержденный локализованный РПЖ (T₁-T₂).
- Низкий риск метастатического поражения тазовых лимфоузлов (см. выше).
- Ожидаемая продолжительность жизни > 10 лет.

Промежностная РПЭ.

Противопоказания:

- Невозможность укладки пациента в позицию для литотомии (анкилоз, артроз и пр.).
- Тяжелая сопутствующая патология.
- Наличие в анамнезе открытых операций на тазовых органах и промежности (резекция прямой кишки, свищи и пр.).
- Большой объем ПЖ (> 100 мл).
- Узкий таз при относительно большом объеме ПЖ.

Результаты позадилонной и промежуточной РПЭ

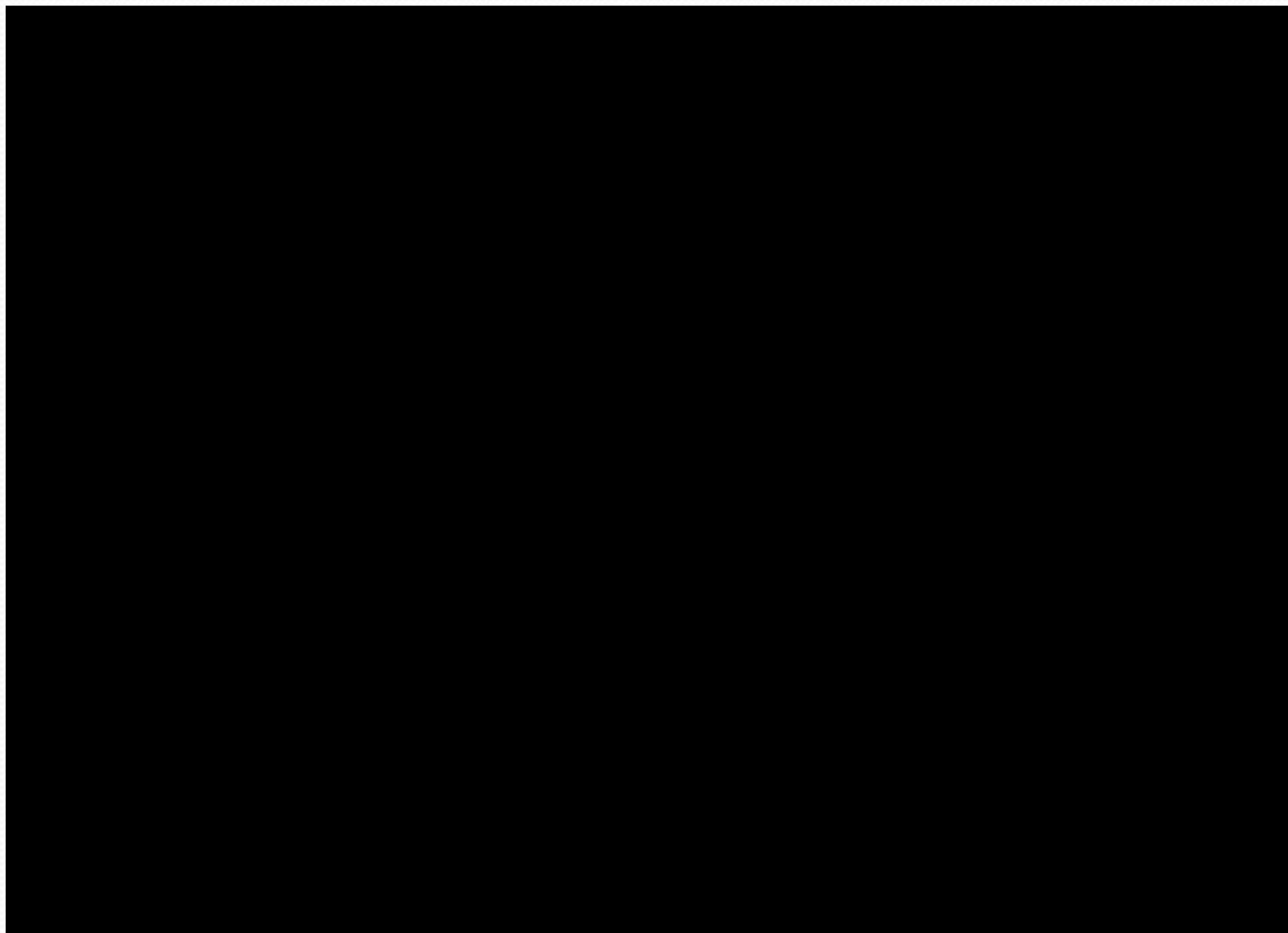
	Позадилонная РПЭ	Промежуточная РПЭ	р
Время операции, мин	197	178	< 0,05
Гемотрансфузия, %	26,2 %	15,9 %	< 0,05
Длительность катетеризации, дни	15,9	11,7	< 0,05
Время госпитализации, дни	15,2	8,5	< 0,05
Осложнения:			
Нехирургические	8,3 %	4,2 %	< 0,05
Хирургические	16,5 %	12,7 %	< 0,05
Частота позитивного хирургического края	19 %	14 %	> 0,05
3-летняя безрецидивная выживаемость	91,7 %	95,8 %	> 0,05

Лапароскопическая простатэктомия.

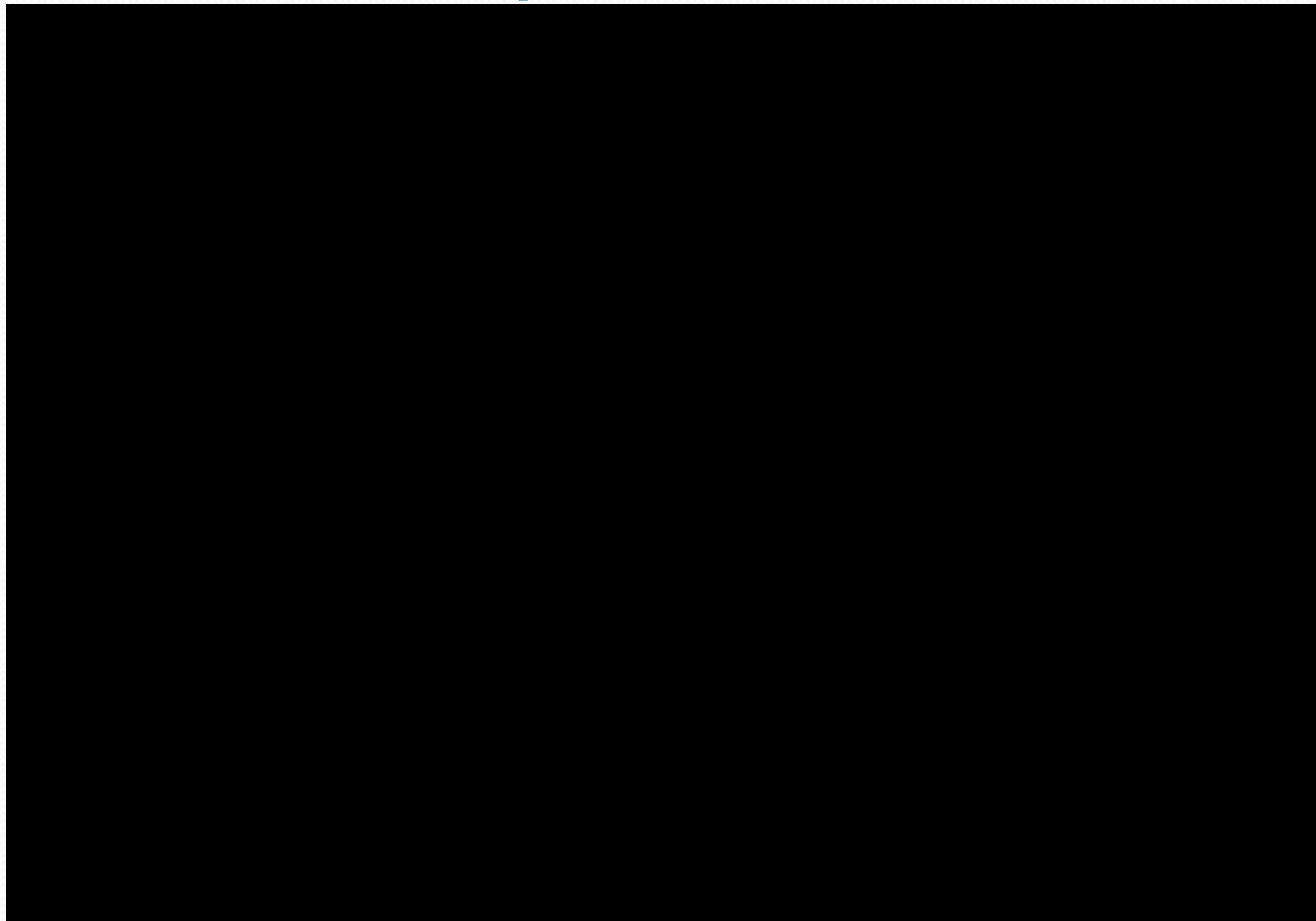
Преимущества:

- более точные манипуляции,
- меньшая кровопотеря,
- меньшая частота осложнений,
- укорочение сроков выздоровления,
- лучшие функциональные результаты (сохранение потенции, контроль мочеиспускания),
- меньшая травматичность.

Лапароскопическая РПЭ



Роботизированная РПЭ



Показания к хирургическому лечению.

- Ожидаемая продолжительность жизни больного > 10 лет •
- Локализованный РПЖ
- РПЖ низкого и промежуточного риска или клинически незначимый РПЖ при ожидаемой продолжительности жизни > 15 лет
- Местно-распространенный РПЖ стадии Т3а-Т3в при ожидаемой продолжительности жизни > 10 лет
- Отсутствие выраженной сопутствующей патологии и анестезиологических противопоказаний
- Отсутствие множественных метастазов в лимфатических узлах.

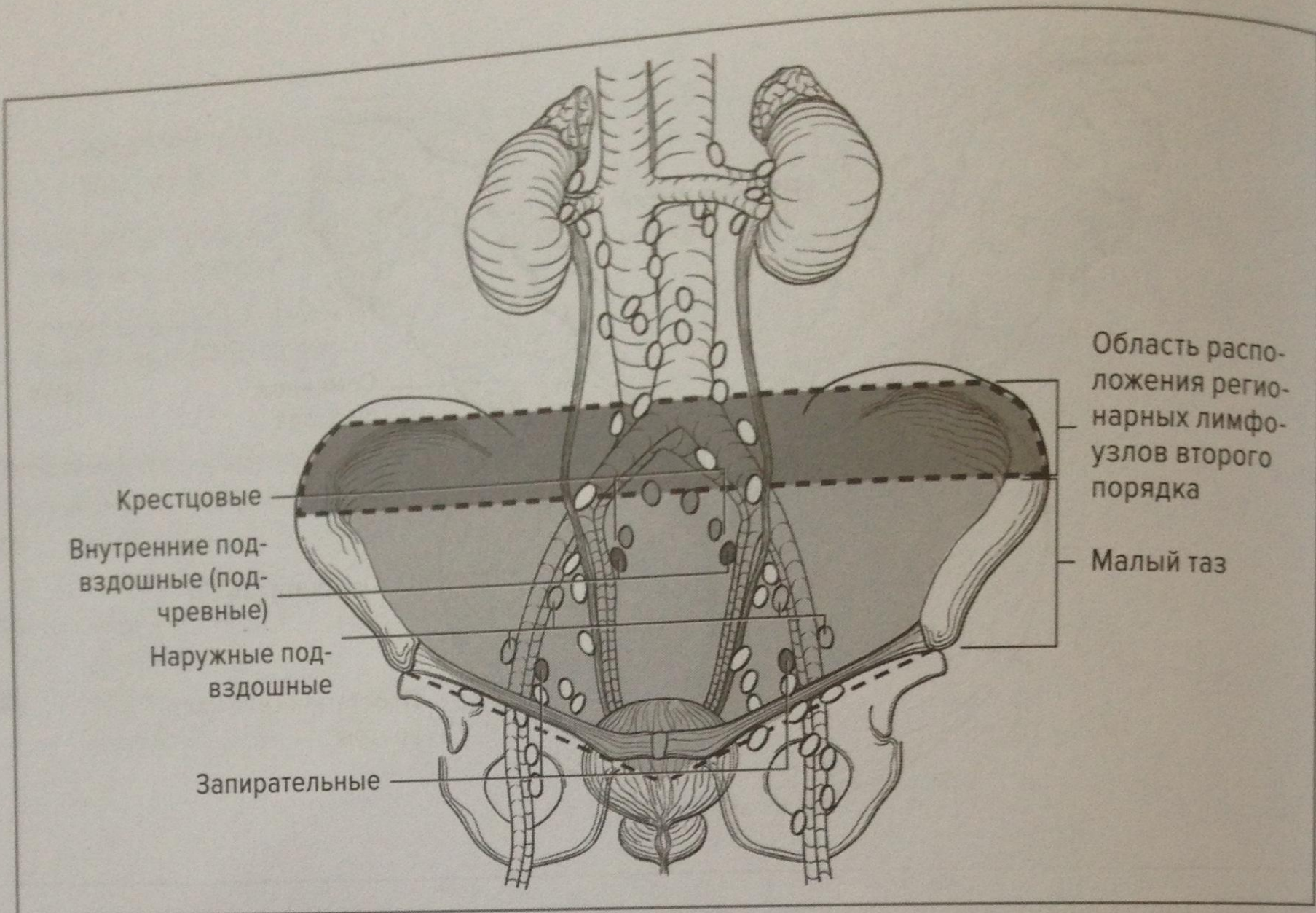


Рис. 41.3. Лимфоузлы простаты. Закрашенная область соответствует зоне регионарного лимфооттока. Незакрашенная область соответствует расположению лимфоузлов за пределами зоны регионарного лимфооттока

Противопоказания

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

Осложнения РПЭ.

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

Лучевая терапия

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



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 TхNхM+. Паллиативное лучевое лечение.
- - Для пациентов, отказавшихся от хирургического лечения.

Противопоказания и осложнения лучевой терапии.

- 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, постлучевые поражения мочевого пузыря и прямой кишки

Брахитерапия.

Брахитерапия, или интерстициальная внутритканевая лучевая терапия является вариантом лучевой терапии, при котором производят внедрение радиоактивных источников в предстательную железу. Требуется проведение анестезии и катетеризации мочевого пузыря.

После имплантации источников и восстановления мочеиспускания больной может быть выписан из стационара на 1-2 сутки после манипуляции.

Брахитерапия.

- Выделяют низкодозную и высокодозную брахитерапию. При низкодозной брахитерапии производят постоянную имплантацию источников I_{125} или Pd_{103} (йод-125 или палладий-103). После имплантации источников рекомендуется проводить постимплантационный дозиметрический контроль качества имплантации.

Низкодозная брахитерапия.

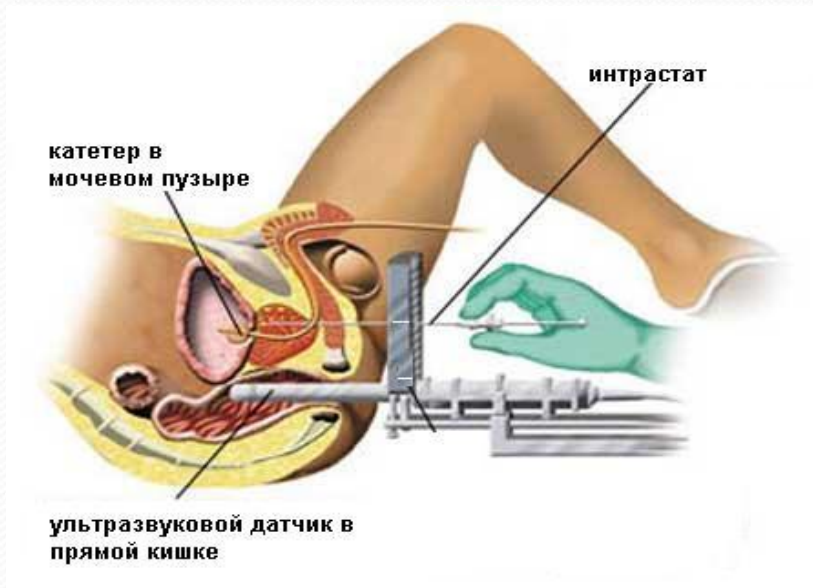
Преимущества:

- Отдаленные онкологические результаты при терапии больных РПЖ низким риском сопоставимы с хирургическим лечением при доступных сроках наблюдения
- Низкий риск недержания мочи
- Сохранение эректильной функции на начальных этапах облучения

Низкодозная брахитерапия.

Недостатки:

- Необходимость анестезии
- Риск развития острой задержки мочеиспускания



Низкодозная брахитерапия.

Показания:

- РПЖ низкого риска:
 1. клиническая стадия T1b-T2a
 2. дифференцировка опухоли по шкале Глисона ≤ 6 баллов
 3. стартовый уровень ПСА ≤ 10 нг/мл
 4. процент позитивных биоптатов $\leq 50\%$
- Объем предстательной железы ≤ 50 см³ по данным ТРУЗИ
- Сумма баллов по вопроснику IPSS (международный вопросник по оценке симптомов заболеваний предстательной железы) ≤ 12

Низкодозная брахитерапия.

Рекомендуемые дозы:

- Для источников I_{125} – 145 Гр
- Для источников Pd_{103} – 125 Гр

Высокодозная брахитерапия

- При проведении высокодозной брахитерапии производят временную имплантацию радиоактивных игл Ir192 (иридий-192).
- Методика используется для повышения эффективности и снижения токсичности лучевой терапии у больных РПЖ высокого риска.
- Применяется совместно с ДЛТ.
- Методика высокодозной брахитерапии заключается во внедрении радиоактивных игл и подведении доз по 9,5-11,5 Гр за 2 фракции; или по 5,5-7,5 Гр за 3 фракции; или по 4-6 Гр за 4 фракции с последующим проведением ДЛТ в дозе 40-50 Гр.

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 местнораспространенных и метастатических формах рака предстательной железы.

Цель лечения - создание максимальной андрогенной блокады.

Виды гормонального 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 для гормонотерапии.

- Стадия Т1а. 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 Т и ПСА; ПСА более 20 нг/мл.
- Стадия Т3-4. Пациенты с выраженными симптомами, обширными опухолями Т3-4, в плохом физическом состоянии.
- Стадия Тлюбая, N+,Mo. *Стандартная терапия.*
- Стадия Тлюбая, Nx,M+. *Стандартная терапия.*
- Рецидив заболевания.

Гормональная терапия.

Осложнения.

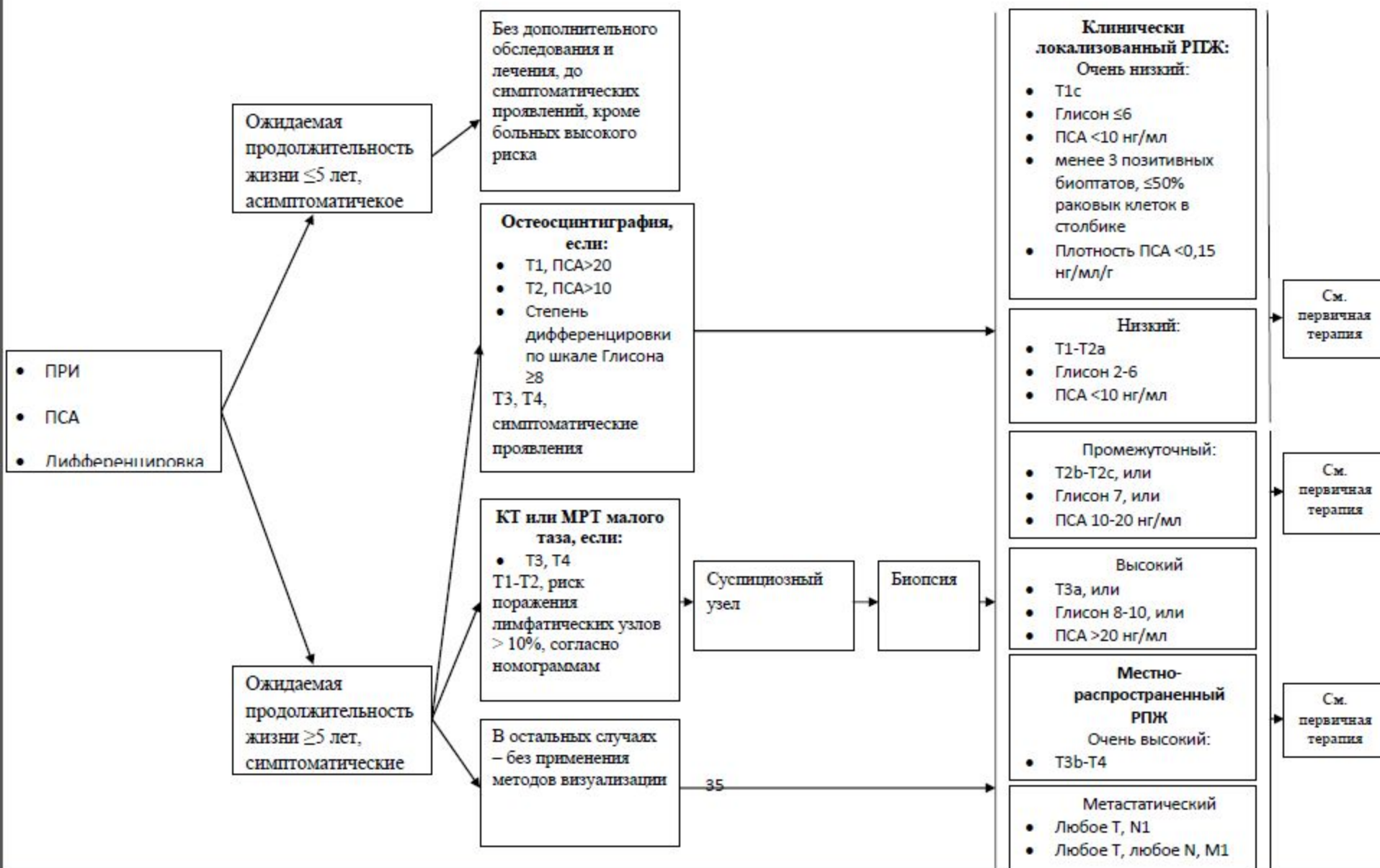
- Утрата полового влечения и потенции,
- снижения качества жизни больных,
- остеопороз,
- атрофия мышц,
- гинекомастия,
- анемия,
- рост уровней липопротеидов высокой плотности
- депрессия.

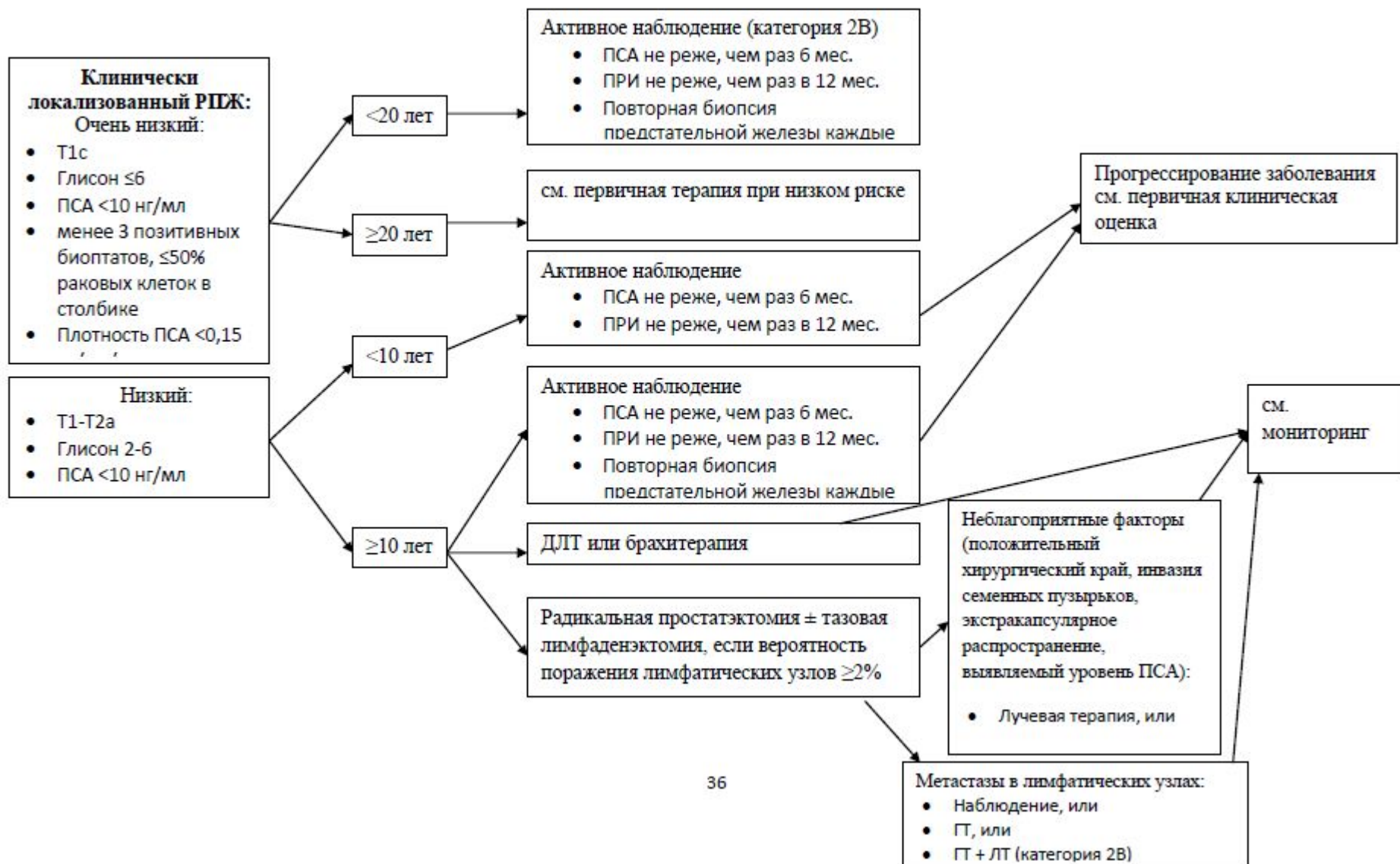
Выбор лечебной тактики.

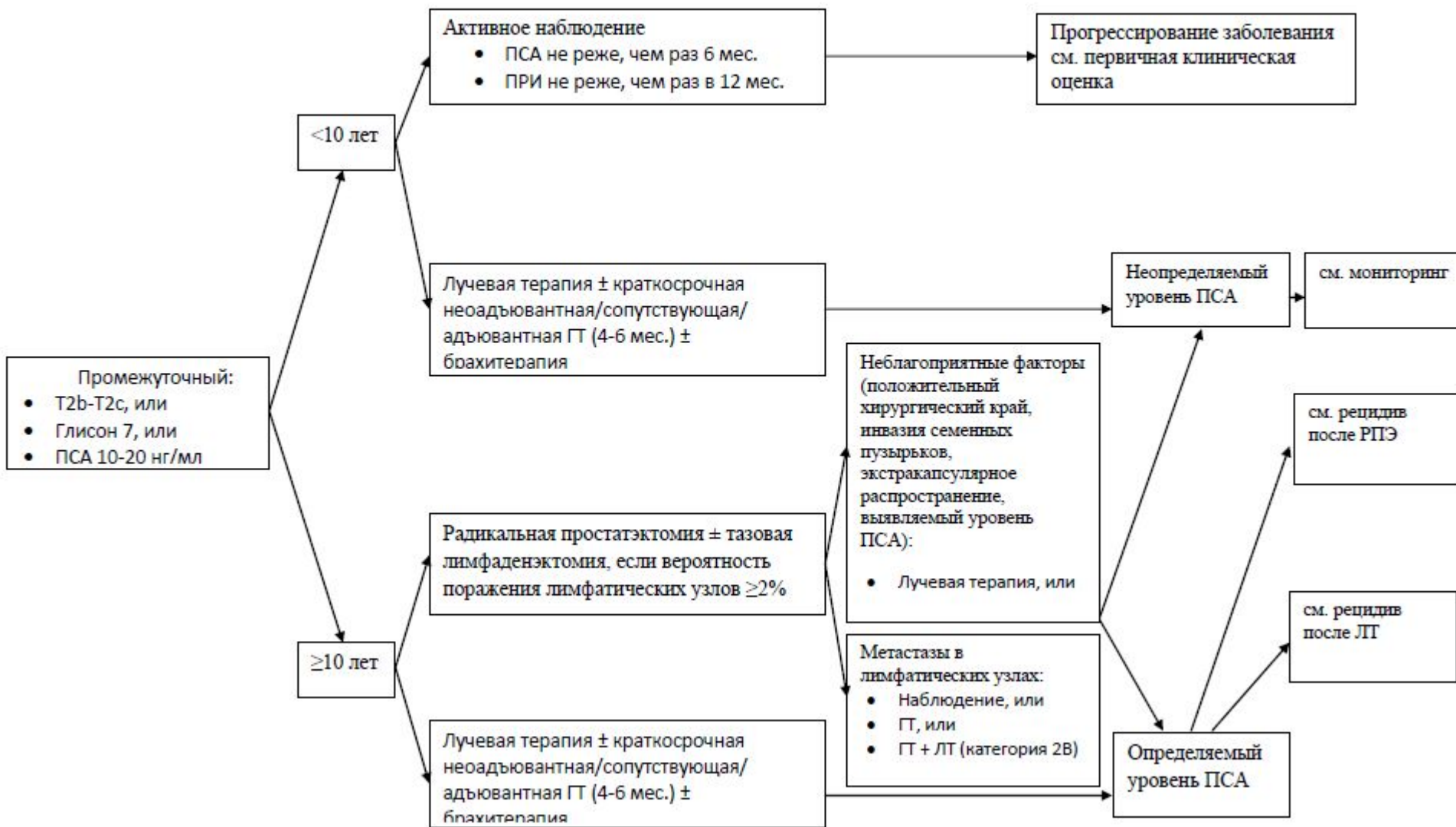
- Зависит от группы риска РПЖ по классификации D'Amico с соавт.

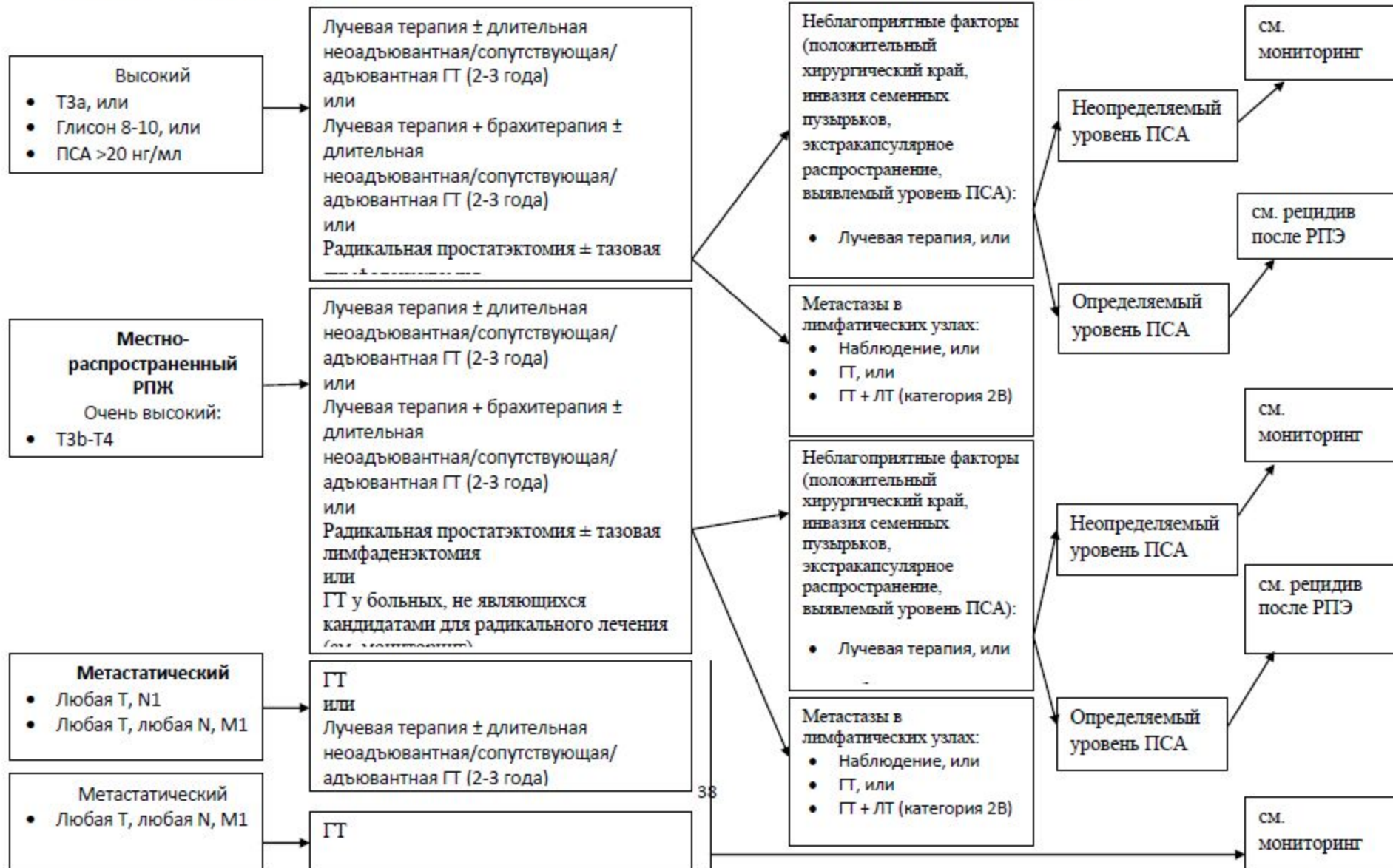
Группа риска	Клиническая стадия	ПСА, нг/мл	Сумма баллов по Глиссону	Вероятность метастатического поражения лимфоузлов	Безрецидивная выживаемость
Низкий (наличие всех факторов)	T ₁ -T _{2a}	<10	2-6	< 5%	70-90% (10 лет)
Промежуточный (наличие одного из факторов)	T _{2b} -T _{2c}	10-20	7	5-15%	60-75% (10 лет)
Высокий (наличие одного из факторов)	T _{3a}	>20	8-10	16-49%	43-60% (10 лет)

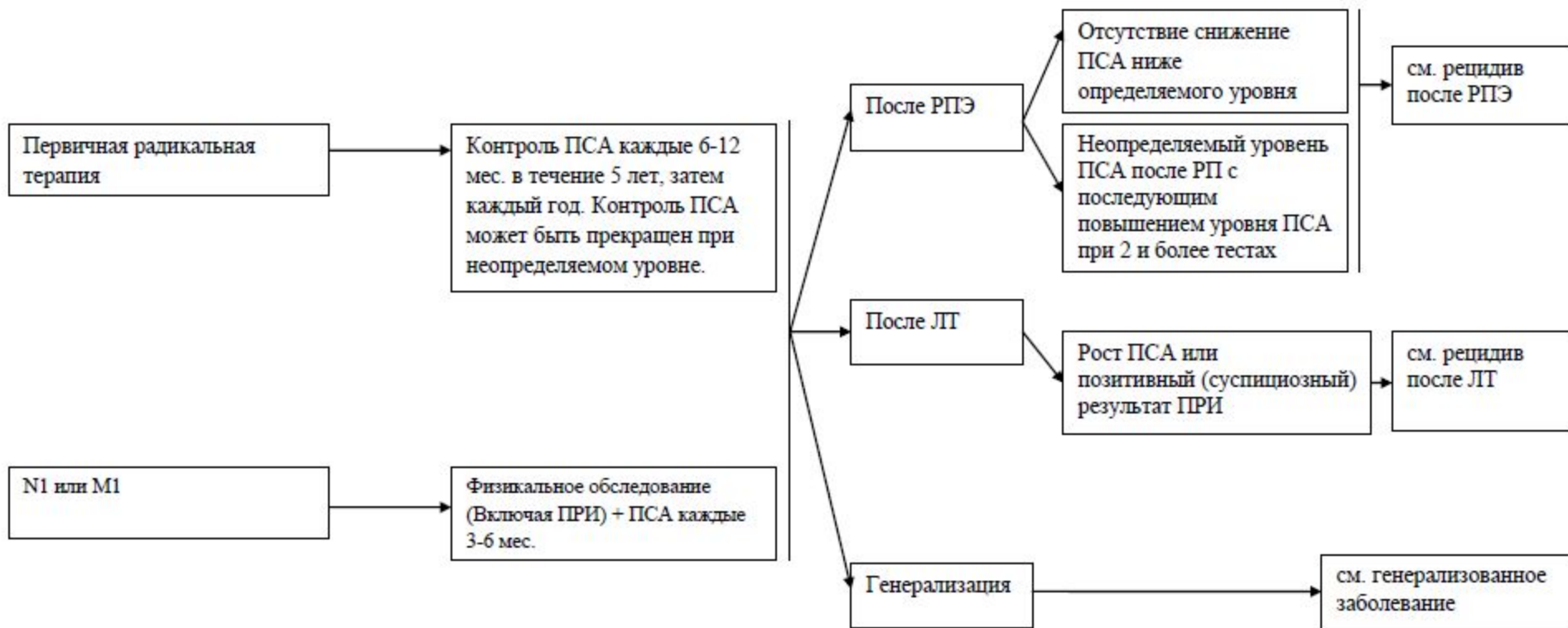
- Больных следует стратифицировать по группе риска, ожидаемой продолжительности жизни и наличию или отсутствию симптомов заболевания. Данная стратификация критически важна для планирования дальнейшей терапевтической концепции. Так, у больных с ожидаемой продолжительностью жизни < 5 лет и отсутствием симптомов заболевания проведение дальнейшей активной терапии может быть отложено.
- При наличии РПЖ с высоким риском прогрессии оправдана концепция мультимодальной терапии.







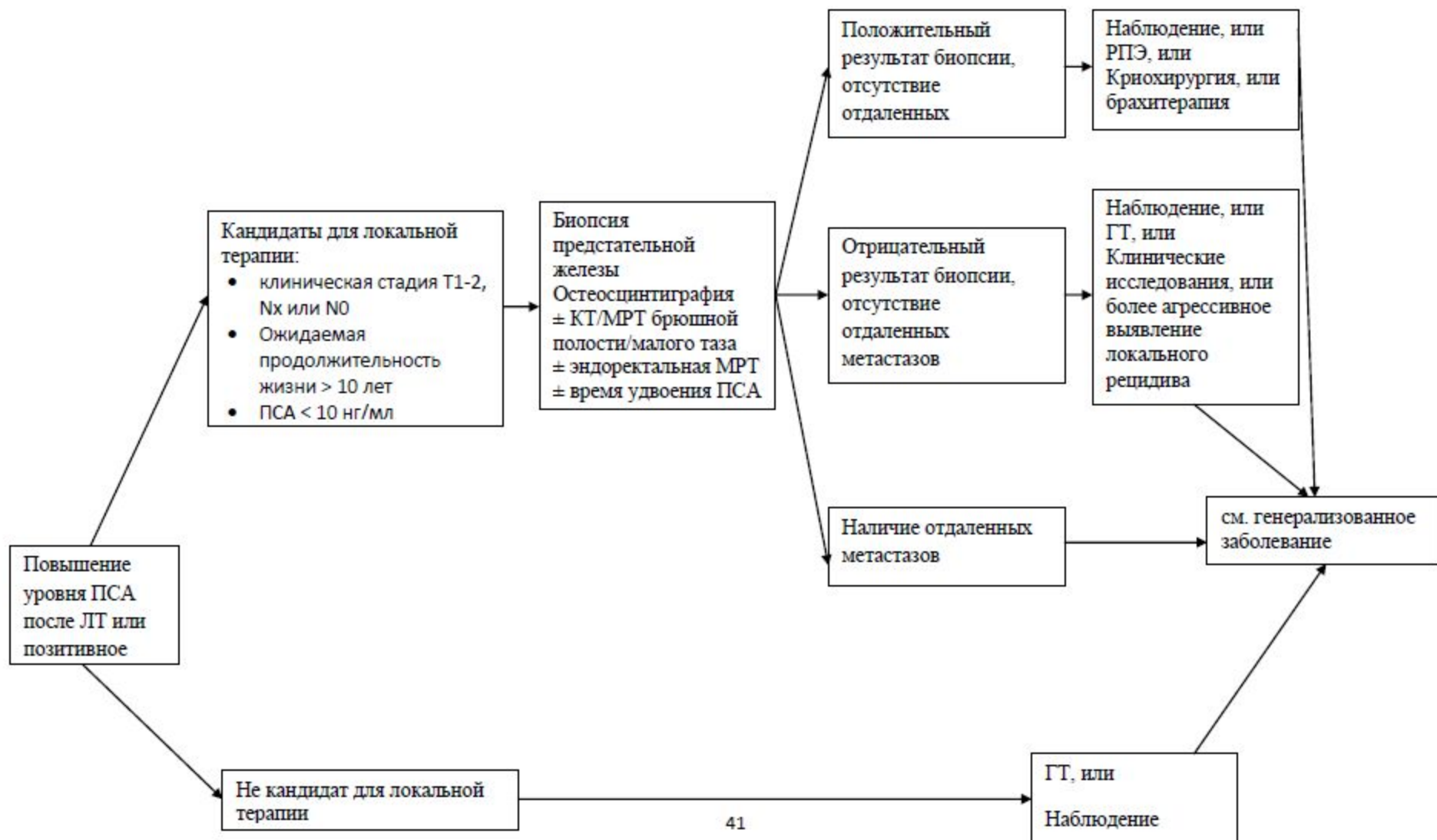
Риск рецидивирования**Первичная терапия****Адьювантная терапия**



Рецидив после радикальной простатэктомии



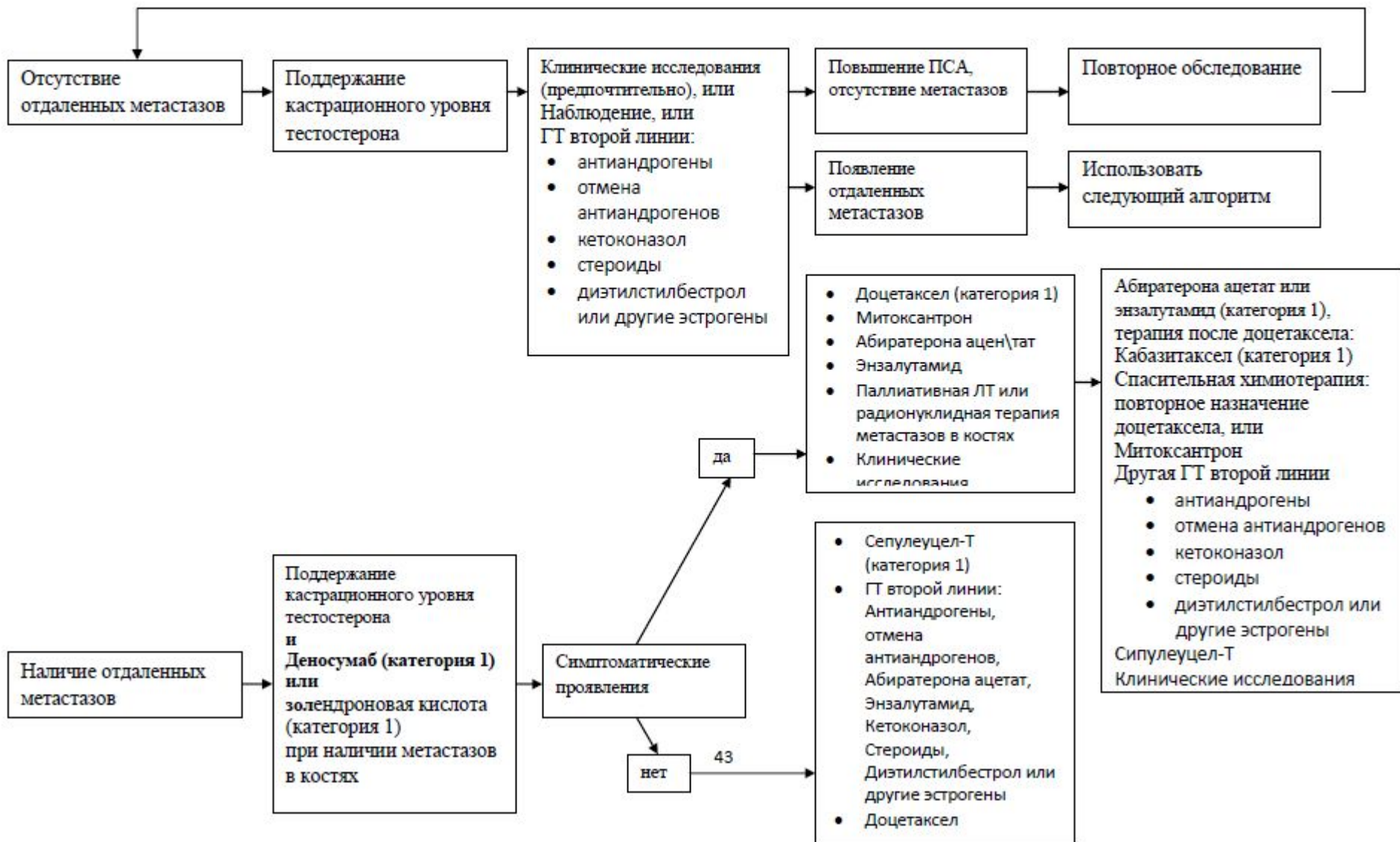
Рецидив после лучевой терапии



Генерализованное заболевание: системная терапия



Генерализованное заболевание: дополнительная системная терапия при кастрационно-резистентном РПЖ



Прогноз

- 5-летняя безрецидивная выживаемость больных I-II стадией после проведения радикального лечения – 70-90%.
- При выявлении РПЖ на стадии метастазирования средний период до прогрессирования процесса (на фоне лечения) составляет 24-36 мес.



Благодарим за внимание!