

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

Д.м.н., профессор Зуков Руслан Александрович

Реферат на тему:

Лечение метастатического рака предстательной железы

Выполнил:

Клинический ординатор

Борисов Александр Викторович

Проверил:

Кафедральный руководитель ординатора

К.м.н., доцент Гаврилюк Дмитрий Владимирович

Красноярск 2021

Содержание:

1. Краткая информация
2. Лечение
3. Список литературы

Краткая информация

Определение

Рак предстательной железы (РПЖ) – это злокачественное новообразование, возникающее из эпителия желез предстательной железы.

Этиология

Этиология и патогенез данного заболевания остаются малоизученными. Многие исследования направлены на изучение диеты, продуктов питания, гормонального воздействия, а также инфекции в этиологии РПЖ. Распространенность РПЖ зависит от этнических и географических особенностей. Наиболее высокая заболеваемость у афроамериканцев, проживающих в США (на 60 % выше, чем у белых американцев), наименее высокая – у китайцев, проживающих в Китае. Помимо расовых особенностей факторами риска развития РПЖ считают генетическую предрасположенность, возраст мужчины и особенности питания. Вероятность развития опухоли предстательной железы у мужчины, у которого один из ближайших родственников первой степени родства (отец или брат) болел РПЖ, выше в 1,8 раз, чем в популяции. Если болели двое родственников или более (отец и брат или оба брата), риск заболевания РПЖ возрастает в 5,51 и 7,71 раз соответственно. Афроамериканцы имеют повышенный риск выявления РПЖ, а также большую вероятность выявления агрессивного РПЖ. Также риск развития РПЖ повышается у мужчин, употребляющих большое количество жиров животного происхождения.

Многие работы посвящены анализу связи РПЖ с алиментарными факторами и лекарственными препаратами, а также с профессиональными и другими факторами внешней среды (курение, хирургические вмешательства, инфекции и т.д.)

Таким образом, вопрос об этиологии РПЖ и возможных методах его профилактики остается спорным. Результаты многочисленных исследований о

роли факторов, которые могут оказывать влияние на риск развития РПЖ, являются противоречивыми и чаще вызывают больше сомнений и вопросов, чем дают утвердительные и однозначные ответы. Проведение дальнейших проспективных генетических, молекулярно-биологических, эпидемиологических исследований на тщательно отобранных группах, возможно, позволит более детально определить факторы риска развития РПЖ, а также пути профилактики данного заболевания

Эпидемиология

РПЖ является одним из наиболее распространенных злокачественных заболеваний у мужчин. В мире ежегодно диагностируют около 1,6 миллиона случаев РПЖ, а 366 тысяч мужчин ежегодно погибают от этой патологии. Именно с этим связан тот факт, что диагностике и лечению данной патологии в последнее время уделяется все больше внимания как за рубежом, так и в Российской Федерации. Наиболее высокие показатели заболеваемости РПЖ отмечены в США, Канаде и в ряде стран Европы, где он выходит на первое место в структуре онкологических заболеваний у мужчин. Так, по данным Национального института рака (National Cancer Institute) США, с 1986 по 1992 гг. показатель заболеваемости РПЖ среди белого населения вырос на 108 % и на 102 % – для чернокожих американцев. В Российской Федерации заболеваемость РПЖ также неуклонно возрастает. В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями мужского населения России РПЖ занимает второе место, что соответствует 14,5 % от всех диагностированных новообразований у мужчин после опухолей трахеи, бронхов, легкого (17,4 %). Так, в 2017 г. впервые выявлено 40 785 новых случаев РПЖ и стандартизованный показатель составил 40,47 на 100 тыс. населения. Прирост заболеваемости с 2007 по 2017 гг. – 70,61 % при среднем темпе прироста за 2017 г. – 5,09 %. Смертность от РПЖ в России увеличилась в течение истекших 10 лет. В 2017 г. в России от РПЖ умерло 12 565 мужчин. За 10 лет (с 2007 по 2017 гг.) прирост показателя смертности составил 13,85 % при среднегодовом темпе прироста 1,29 %. Несмотря на совершенствование методов диагностики

РПЖ и внедрение ПСА-мониторинга, заболеваемость запущенными формами РПЖ в России остается высокой. По данным на 2018 г., метастатический РПЖ IV стадии, при которой уже невозможно проведение радикального лечения данных пациентов, верифицирован у 18,9% пациентов. Местнораспространенный РПЖ без наличия регионарных и отдаленных метастазов (III стадия РПЖ) диагностирован у 21,5% пациентов, локализованный РПЖ I–II стадии выявлен у 58,5% пациентов.¹

Стадирование

Клиническая стадия	Патоморфологическая стадия	Характеристика
Первичная опухоль (категория T)		
cTx	–	Первичная опухоль не может быть оценена
cT0	pT0	Нет признаков наличия первичной опухоли
cT1	–	Клинически неопределяемая (не пальпируемая и не визуализируемая) опухоль
cT1a	–	Случайная гистологическая находка: опухоль обнаружена в ≤ 5% образцов удаленной ткани
cT1b	–	Случайная гистологическая находка: опухоль обнаружена в > 5% образцов удаленной ткани
cT1c	–	Опухоль обнаружена при игольной биопсии, непальпируемая опухоль
cT2	pT2	Опухоль пальпируется и ограничена предстательной железой
cT2a	pT2	Опухоль занимает менее половины одной доли
cT2b	pT2	Опухоль занимает более половины одной доли
cT2c	pT2	Опухоль локализуется в обеих долях, но без выхода за капсулу железы
cT3	pT3	Опухоль распространяется за капсулу предстательной железы, но без инвазии окружающих структур малого таза (не фиксирована при пальпации)
cT3a	pT3a	Распространение опухоли в парапростатическую клетчатку
cT3b	pT3b	Опухолевая инвазия семенных пузырьков (одного или обоих)
cT4	pT4	Опухоль распространяется на структуры малого таза кроме семенных пузырьков (мышцы/стенки таза, мочевого пузыря, прямую кишку)
Лимфатические узлы (категория N)		
cNx	pNx	Оценить состояние регионарных лимфатических узлов невозможно
cN0	pN0	Метастазы в регионарных лимфатических узлах отсутствуют
cN1	pN1	Наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах ¹
–	pN1mic	Микрометастаз в одном лимфатическом узле
Отдаленные метастазы (категория M)		
Mx	Mx	Оценить наличие отдаленных метастазов невозможно
M0	M0	Отдаленные метастазы отсутствуют
M1	M1	Определяются отдаленные метастазы
M1a	M1a	Метастазы только в нерегионарных лимфатических узлах
M1b	M1b	Метастазы в костях
M1c	M1c	Метастазы в других органах при наличии или отсутствии метастазов в костях или лимфоузлах

¹ Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.; 2019.

Лечение

Лечение метастатического РПЖ

Метастатический гормоночувствительный рак предстательной железы

Все больные метастатическим ГЧРПЖ (мГЧРПЖ) могут быть разделены на 2 группы в зависимости от степени распространенности опухолевого процесса:

- низкая распространенность процесса (незначительный объем поражения): отсутствие висцеральных метастазов и минимальное поражение костей (менее 4 метастазов в костях);
- высокая распространенность процесса (значительный объем поражения): наличие висцеральных метастазов и / или множественные (> 4) метастазы в костях, из них как минимум один метастаз — вне костей таза или позвоночника.

Локальное лечение первичной опухоли при метастатическом гормоночувствительном раке предстательной железы

Пациентам с впервые выявленным мГЧРПЖ и низкой распространенностью опухолевого процесса (не более 3 метастазов в костях при отсутствии висцеральных метастазов) показана дистанционная ЛТ первичной опухоли (до СОД 55 Гр в 20 фракциях в течение 4 нед. или СОД 36 Гр в 6 еженедельных фракциях в течение 6 нед.). Данный подход способствует увеличению продолжительности жизни.

Локальное лечение метастазов при метастатическом гормоночувствительном раке предстательной железы

Проведение дистанционной ЛТ метастатических очагов в костях или лимфоузлах (не более 3 очагов) методикой абляционной ЛТ (SABR) помогает отсрочить необходимость назначения АДТ пациентам с мГЧРПЖ, которые хотят избежать АДТ.

Системное лечение метастатического гормоночувствительного рака предстательной железы

Всем пациентам с мГЧРПЖ показано проведение комбинированной терапии, основанной на АДТ (хирургическая кастрация или агонисты или антагонист ГРГ) в сочетании с антиандрогенами второго поколения (апалутамид, энзалутамид) или ингибитором стероидогенеза (абиратерон ацетат с преднизолоном) или доцетакселом. АДТ в самостоятельном виде (без комбинации с другими препаратами) может быть назначена больным с противопоказаниями к комбинированному лечению.

Андроген-депривационная терапия, рекомендованная для лечения мГЧРПЖ

Хирургическая кастрация предусматривает выполнение двухсторонней орхидэктомии или двухсторонней энуклеации паренхимы яичек. Недостатками метода являются хирургические осложнения и необратимый характер гормональных изменений в мужском организме.

Медикаментозная кастрация осуществляется с помощью агонистов или антагониста ГРГ. Из группы аналогов ГРГ используются гозерелин, трипторелин, лейпрорелин или бусерелин. Для предотвращения синдрома «вспышки болезни» (появление или увеличение интенсивности симптомов) вместе с агонистами ГРГ проводится индукционная терапия антиандрогенами первого поколения (предпочтительнее бикалутамид) в течение первых 2 нед. Назначение антагонистов ГРГ позволяет избежать феномена «вспышки», который характерен для аналогов ГРГ, при этом введение в схему лечения антиандрогенов первого поколения для предотвращения феномена «вспышки», не требуется. При мГЧРПЖ не рекомендовано применять монотерапию антиандрогенами в качестве альтернативы терапии агонистами / антагонистами ГРГ. Монотерапия нестероидными антиандрогенами первого поколения уступает кастрационной терапии по показателю общей выживаемости; эффективность монотерапии антиандрогенами второго

поколения не изучена и также не должна применяться в клинической практике.²

АДТ должна назначаться незамедлительно после диагностирования мГЧРПЖ. Отсроченное назначение АДТ ассоциировано со снижением общей выживаемости по сравнению с немедленной терапией метастатического РПЖ и не рекомендовано к рутинному использованию в широкой клинической практике.

У отдельных больных мГЧРПЖ с группой градации РПЖ 1–3 с противопоказаниями к комбинированному лечению допустимо использование кастрационной терапии агонистами / антагонистами ГРГ в интермиттирующем режиме. Интермиттирующая АДТ в данной группе больных не уступает постоянной терапии в отношении общей выживаемости, снижая частоту осложнений в периоды вне лечения и уменьшая стоимость лечения у данных пациентов. При ее использовании у больных с градацией РПЖ 4–5 показатели общей выживаемости могут снижаться. При проведении интермиттирующей АДТ следует использовать только препараты, снижающие тестостерон ниже кастрационного уровня. Интермиттирующая АДТ предполагает проведение индукционной терапии в течение 6–9 мес. У пациентов с адекватным снижением ПСА (при метастазах — до < 4 нг / мл или снижение на 90 % от исходного уровня; при местных рецидивах после радикального лечения — до 0,5 нг / мл) терапия прерывается, после чего уровень ПСА определяется каждые 3 мес. При повышении ПСА до 10 нг / мл АДТ возобновляется. Следующий перерыв делается при снижении ПСА до < 4 нг / мл. Циклы повторяются до момента, пока целевые значения ПСА станут недостижимы, и больной переводится на постоянный режим АДТ. Применение значения ПСА 20 нг / мл как стартовой точки для возобновления лечения приводит к снижению общей выживаемости.

² Носов Д. А., Волкова М. И., Гладков О. А., Карабина Е. В., Крылов В. В., Матвеев В. Б. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака предстательной железы. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2020 (том 10)

Комбинированные режимы, основанные на сочетании кастрационной терапии с другими препаратами, для лечения больных мГЧРПЖ

1. Комбинированная химиогормонотерапия рекомендована больным с высокой распространенностью опухолевого процесса при отсутствии противопоказаний к цитотоксическому лечению: доцетаксел 75 мг / м² в / в кап. каждый 21 день (до 6 циклов, без преднизолона) в комбинации с АДТ (агонисты / антагонисты ГРГ) до прогрессирования. Частота фебрильной нейтропении на фоне лечения может достигать 8 %. Требуется тщательный мониторинг данного и других видов токсичности (использование Г-КСФ продленного действия, непрямых антикоагулянтов, профилактика кардиотоксичности и т. д.). После завершения терапии доцетакселом продолжение АДТ в сочетании с энзалутамидом (160 мг / сут.) или апалутамидом (240 мг / сут.) до прогрессирования болезни способствует увеличению выживаемости без рентгенологического прогрессирования, но достоверно не влияет на показатели общей выживаемости больных.

2. Комбинированная гормонотерапия абиратероном 1000 мг / сут. (+ преднизолон 10 мг / сут.) в сочетании с АДТ непрерывно, длительно, до прогрессии заболевания, может быть рекомендована (по решению врачебной комиссии) больным мГЧРПЖ с высокой распространенностью процесса или больным группы высокого риска (наличие не менее 2 из 3 нижеследующих критериев: сумма Глисона ≥ 8 , ≥ 3 метастазов в костях, висцеральные очаги) при отсутствии противопоказаний к назначению абиратерона. Терапия абиратероном ассоциирована с риском развития проявлений гиперминералкортицизма (повышение артериального давления, задержка жидкости и гипокалиемия), что требует его использования в комбинации с преднизолоном, а также селекции кандидатов для лечения в соответствии с профилем коморбидного фона, мониторинга и своевременной коррекции нежелательных явлений.

3. Кастрационная терапия в сочетании с антиандрогенами второго поколения апалутамидом (240 мг / сут.) или энзалутамидом (160 мг / сут.), непрерывно, длительно до прогрессии заболевания показана больным мГЧРПЖ независимо от степени распространенности опухолевого процесса. У пациентов, не получавших ранее терапию доцетакселом по поводу мГЧРПЖ (в комбинации с АДТ), данные подходы обеспечивают существенное увеличение не только времени до рентгенологического прогрессирования, но и общей выживаемости. Специфическим нежелательным явлением для антиандрогенов второго поколения является развитие судорог, падений и патологических переломов ($< 1\%$, в большинстве случаев — 1–2 степени тяжести). Характерным для терапии апалутамидом нежелательным явлением является кожная сыпь. Кастрационная терапия в комбинации с антиандрогенами первого поколения (флутамид, бикалутамид, ципротерон ацетат) не рекомендована к использованию при мГЧРПЖ, так как не приводит к клинически значимому увеличению продолжительности жизни по сравнению с кастрационной терапией в монорежиме.

Кастрационно-резистентный рак предстательной железы

Длительная андрогенная депривация приводит к развитию кастрационно-резистентной фазы заболевания. Критериями диагноза кастрационно-резистентного РПЖ (КРРПЖ) являются наличие кастрационного уровня тестостерона (менее 50 нг / дл) в сочетании с биохимической прогрессией (повышение ПСА на 50 % от надира, подтвержденное тремя измерениями, выполненными с разницей во времени не менее 7 дней, при исходном уровне ПСА > 2 нг / мл) или радиологической прогрессией (появление 2 и более новых очагов повышенного накопления РФП на сканограммах или прогрессирование по критериям RECIST). Основными принципами лечения КРРПЖ являются следующие:

- всем больным КРРПЖ показано продолжение АДТ, что позволяет увеличить продолжительность жизни;

- для лечения КРРПЖ необходимо использовать препараты, увеличивающие продолжительность жизни и улучшающие ее качество;
- все больные КРРПЖ с метастазами в костях должны получать остеомодифицирующие препараты.

Список литературы

1. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018.
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.; 2019.
3. Носов Д. А., Волкова М. И., Гладков О. А., Карабина Е. В., Крылов В. В., Матвеев В. Б. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака предстательной железы. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2020 (том 10).