

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Красноярский государственный медицинский
университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства
здравоохранения Российской Федерации ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф.
Войно-Ясенецкого

Кафедра онкологии и лучевой терапии с курсом ПО

РЕФЕРАТ

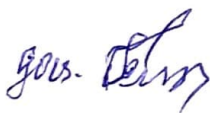
Рак предстательной железы

Заведующий кафедрой:

ДМН, профессор Зуков Р.А.

Проверил: КМН, доцент Гаврилюк Д.В.

Выполнила: ординатор Левченко Е.А.



Красноярск 2021

План:

1) Введение.....	3
2) Анатомия.....	3
3) Классификация.....	4
4) Гистопатологическая градация.....	5
5) Диагностика.....	6
6) Лечение.....	9
(a) –хирургическое.....	10
(b)-лучевая терапия.....	11
(c) -лекарственная терапия.....	14
7) Заключение.....	19
8) Список литературы.....	21

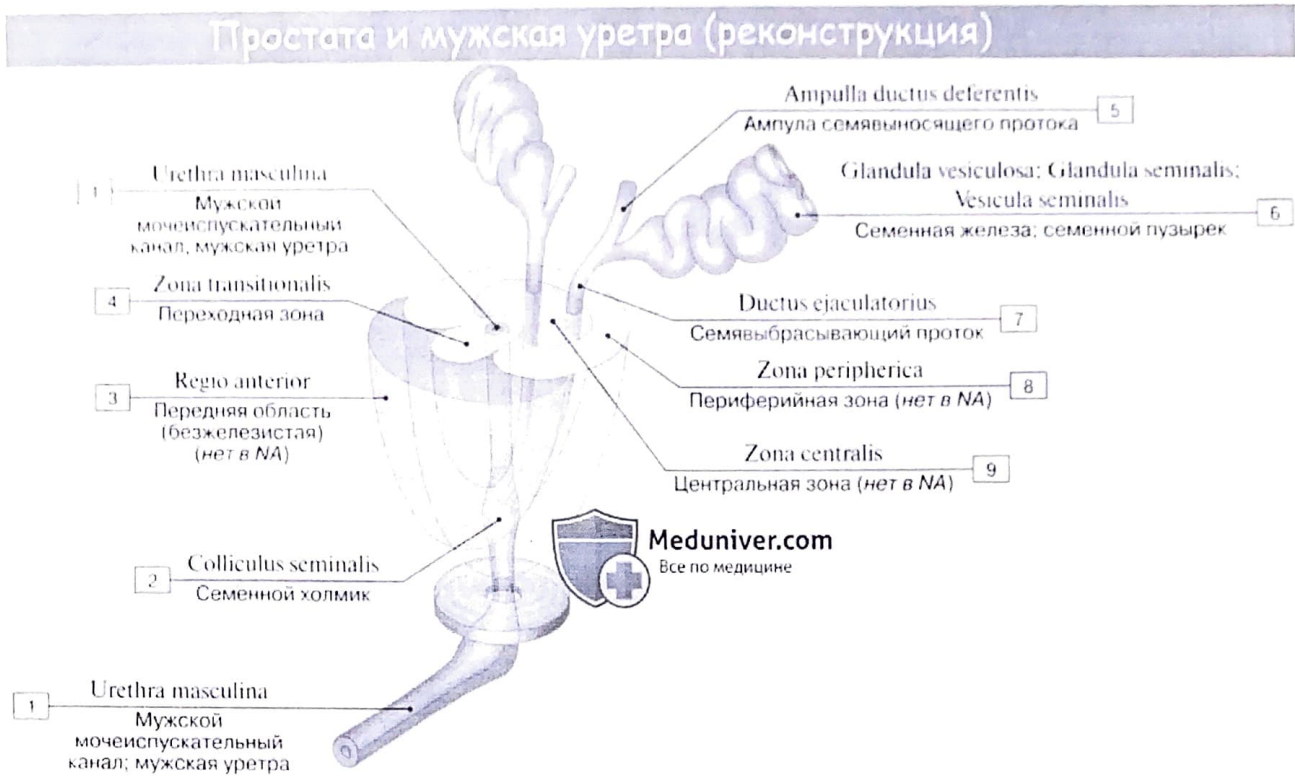
Введение

Рак предстательной железы — злокачественная опухоль из элементов железистого эпителия предстательной железы. У лиц моложе 40 лет РПЖ диагностируется крайне редко; наибольшее число заболевших имеют возраст 50–70 лет. Факторами, ассоциированными с повышенным риском развития заболевания, являются наличие РПЖ у родственников первой линии (брат и/или отец), наличие герминальной мутации в гене BRCA2, рак молочной железы и/или рак яичников у родственниц первой линии, а также употребление пищи с высоким содержанием жиров животного происхождения. Метастазирует РПЖ как лимфогенно (регионарными являются лимфоузлы таза дистальнее бифуркации общих подвздошных артерий), так и гематогенно (кости, внутренние органы, мягкие ткани). Чаще всего метастатические очаги выявляются в костях таза, позвоночнике и ребрах, причем рентгенологически обычно определяется выраженный остеобластический (остеосклеротический) компонент.

Анатомия

Предстательная железа, *prostate* (*prostates*, греч. от *proistanai* — представить, выдаваться вперед), представляет собой меньшей частью железистый, большей частью мышечный орган, охватывающий начальную часть мужского мочеиспускательного канала. Как железа она выделяет секрет, составляющий важную часть спермы и стимулирующий спермин, и потому развивается ко времени полового созревания. Имеются указания и на наличие эндокринной функции железы. Как мышца она является произвольным сфинктером мочеиспускательного канала, в частности препятствующим истечению мочи во время эякуляции, вследствие чего моча и сперма не смешиваются. До наступления половой зрелости является исключительно мышечным органом, а ко времени полового созревания (17 лет) становится и железой. Формой и величиной *prostate* напоминает каштан. В ней различают основание, *basis prostatae*, обращенное к мочевому пузырю, и верхушку, *apex*, примыкающую к *diaphragma urogenitale*. Передняя выпуклая поверхность железы, *facies anterior*, обращена к лобковому симфизу, от которого отделяется рыхлой клетчаткой и заложенным в ней венозным сплетением (*plexus prostaticus*); поверх этого сплетения лежат *ligg. pubovesicalia*. Задняя поверхность прилежит к прямой кишке, отделяясь от последней только пластинкой тазовой фасции (*septum rectovesicale*); поэтому ее можно прощупать у живого на передней стенке прямой кишки пальцем, введенным *per rectum*. *Urethra* проходит через предстательную железу от ее

основания к вершущке, располагаясь в срединной плоскости, ближе к передней поверхности железы, чем к задней.¹



Классификация

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

¹ Шерстюк О. А., Сарычев Л. П., Устенко Р. Л., Сарычев Я. В. Роль анатомических знаний в диагностике и лечении заболеваний простаты // Вісник проблем біології і медицини. 2013. №3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-anatomeskih-znaniy-v-diyagnostike-i-lechenii-zabolevaniy-prostaty>

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 (К региональным лимфатическим узлам относят узлы таза ниже бифуркации общей подвздошной артерии)
-	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

Гистопатологическая градация (дифференцировка по шкале Глисона)

Шкала Глисона используется только для аденокарциномы и плоскоклеточной карциномы. Индекс Глисона является суммой степени дифференцировки желез

преобладающего по распространенности (основного) компонента опухоли и степени дифференцировки желез второго по распространенности компонента опухоли.²

Степени злокачественности по Глиссону (Gleason grade)³

Grade 1	Одиночные, отдельные, плотно расположенные железы
Grade 2	Одиночные железы, более тесно располагающиеся, менее единообразные
Grade 3	Одиночные железы различного размера и взаимоотношения, крибриформные и папиллярные структуры
Grade 4	Неправильные скопления желез и сливающиеся пласты эпителия, могут наблюдаться светлые клетки
Grade 5	Анапластический рак

Для определения группы риска РПЖ категорий T1–4N0M0 в зависимости от степени дифференцировки используется разделение РПЖ по группам градации

Группа градации	Индекс Глисона	Модель Глисона
1	≤ 6	3+3
2	7	3+4
3	7	4+3
4	8	4+4; 3+5; 5+3
5	9 или 10	4+5; 5+4; 5+5

Диагностика

Первичная диагностика и последующее стадирование РПЖ базируется на данных осмотра, результатах инструментальных и лабораторных методов обследования

² Клинические рекомендации МЗ РФ: Рак предстательной железы. Российское общество урологов, Ассоциация онкологов России, Российское общество онкоурологов http://www.oncology.ru/association/clinical-guidelines/2018/rak_predstatelnoy_zhelezy_pr2018.pdf

³ Магруппов Б.А., Иноятов У.Н. МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ЕГО ОЦЕНКА ПО ШКАЛЕ ГЛИСОНА // Вестник экстренной медицины. 2020. №4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/morfologicheskaya-harakteristika-raka-predstatelnoy-zhelezy-i-ego-otsenka-po-shkale-glisona>

и патоморфологическом заключении. С целью диагностики заболевания необходимы:

- сбор жалоб и анамнеза (в том числе семейного анамнеза);
- молекулярно-генетическое исследование на наличие герминальных мутаций в генах гомологичной рекомбинации ДНК (BRCA1, BRCA2, ATM) выполняется пациентам с отягощенным наследственным анамнезом (рак молочной железы, яичников, поджелудочной железы и рак предстательной железы у близких родственников) или при диагностировании рака предстательной железы у пациента в возрасте ≤ 55 лет; тестирование на герминальные мутации в генах MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 — при подозрении на синдром Линча или при наличии данного синдрома у кровных родственников. При выявлении у пациента молекулярно-генетических нарушений показано медико-генетическое консультирование;
- определение уровня ПСА в сыворотке крови;
- пальцевое ректальное исследование;
- МРТ таза с контрастированием;
- биопсия предстательной железы под контролем ТРУЗИ или МРТ с патоморфологическим исследованием опухолевой ткани.

Окончательный диагноз устанавливается на основании данных пункционной биопсии предстательной железы и гистологического исследования. ТРУЗИ является основным методом визуального контроля за выполнением пункционной биопсии, обеспечивающим получение проб ткани предстательной железы прицельно из предполагаемых опухолевых очагов.⁴ Возможно выполнение биопсии простаты под МРТ-наведением. Для обеспечения достаточной информативности биопсия, как правило, носит мультифокальный характер, то есть заключается в получении нескольких (12 и более) кусочков ткани, каждый из которых имеет форму столбика диаметром 1–2 мм и длиной 17–20 мм. При выявлении аденокарциномы предстательной железы для каждого столбика указывают уровень дифференцировки по шкале Глисона, процентное отношение площади поражения к общей площади срезов, отмечают признаки перинеуральной инвазии и инвазии в капсулу железы. При обнаружении простатической интраэпителиальной неоплазии (ПИН) указывают глубину

⁴ Пасевич К. Г., Черенков В. Г., Петров А. Б., Строженков М. М. Многоэтапный скрининг рака предстательной железы // Вестник НовГУ. 2012. №66. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/mnogoetapnyy-skrining-raka-predstatelnoy-zhelezy>

морфологических изменений, выделяя ПИН высокой и низкой степени. При необходимости биопсия простаты может быть выполнена повторно через 3–6 месяцев. Пациенты с установленным на основании биопсии диагнозом РПЖ должны быть обследованы с целью определения клинической стадии заболевания в соответствии с классификацией по системе TNM. Алгоритм обследования пациентов со стадиями T1–T4N0M0 определяется в зависимости от группы риска, отражающей прогноз больных, и риска регионарных метастазов, определяемого по номограммам.

Группы риска РПЖ (для стадий T1–4N0M0)

Риск	Описание		
Очень низкий	T1c, группа градации 1, ПСА < 10 нг/мл, менее 3 позитивных биопсийных столбцов, содержащих менее 50% опухоли в каждом, плотность ПСА (Отношение уровня ПСА к объёму предстательной железы (в см3), вычисленному по данным ТРУЗИ) < 0,15 нг/мл/см3		
Низкий	T1–2a, группа градации 1, ПСА < 10 нг/мл		
Промежуточный	Не имеет признаков высокого или очень высокого риска, имеет 1 и более факторов промежуточного риска: T2b–T2c, группа градации 2–3, ПСА 10–20 нг/мл	Благоприятный	1 фактор риска, группа градации 1–2, < 50% позитивных столбцов
		Неблагоприятный	2–3 фактора риска, группа градации 3, ≥ 50% позитивных столбцов
Высокий	T3a или группа градации 4–5 или ПСА > 20 нг/мл		
Очень высокий	T3b–T4 или первичный паттерн Глисона 5 или > 4 биопсийных столбцов с группой градации 4–5		

С целью стадирования заболевания при стадиях РПЖ T1–4N0M0 выполняются дополнительные исследования

Риск	Алгоритм обследования
Очень низкий	Дополнительное обследование не показано
Низкий	Дополнительное обследование не показано
Промежуточный	КТ/МРТ таза при риске регионарных метастазов > 10% ¹

	Остеосцинтиграфия ² КТ/МРТ таза при риске регионарных метастазов > 10% ¹
Высокий	Остеосцинтиграфия ² КТ/МРТ таза при риске регионарных метастазов > 10% ¹
Очень высокий	Сканирование костей ² КТ/МРТ таза при риске регионарных метастазов > 10% ¹

¹ Пациентам с метастазами в лимфоузлах таза показана КТ/МРТ брюшной полости и забрюшинного пространства с контрастированием и рентгенография органов грудной клетки. При выявлении рентгенографических изменений легочной ткани показана КТ органов грудной полости, при подозрении на увеличение внутригрудных лимфоузлов — КТ органов грудной полости с контрастированием.

² Альтернативой остеосцинтиграфии может служить ПЭТ/КТ с такими трейсерами как простатический специфический мембранный антиген, меченный фторидом натрия (18F-ПСМА) или галлием (68Ga-ПСМА), 18F фторид натрия, 11С холин. Пациентам с повышенным накоплением РФП выполняется рентгенография или КТ или МРТ костей.

ПЭТ/КТ с ПСМА (18F-ПСМА 68Ga-ПСМА) обладает значительно большей аккуратностью, специфичностью и чувствительностью в сравнении с традиционными методами диагностики у пациентов РПЖ в группе высокого риска, но окончательные роль и место данного метода для рутинного использования в клинической практике пока не определены.⁵

Лечение

Радикальная простатэктомия в качестве одного из основных методов лечения пациентов с локализованным РПЖ рекомендовано выполнение РПЭ.

оперативное лечение (радикальная простатэктомия) подразумевает удаление предстательной железы с ее капсулой, семенными пузырьками и участком мочеиспускательного канала с последующим формированием везикоуретрального анастомоза. Цель операции при локализованном и местнораспространенном неметастатическим РПЖ — полное излечение пациента. Радикальное хирургическое лечение обычно выполняют у пациентов с РПЖ с ожидаемой продолжительностью жизни более 10 лет.

⁵ Горбунова Е. Н., Давыдова Д. А., Крупин В. Н., Артифексова А. А. Динамика патологических процессов у пациентов с заболеваниями предстательной железы, тактика ведения // Соврем. технол. мед.. 2011. №3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/dinamika-patologicheskikh-protsessov-u-patsientov-s-zabolevaniyami-predstatelnoy-zhelezy-taktika-vedeniya>

Варианты операционного доступа при выполнении радикальной простатэктомии:

- позадилобный;
- промежностный;
- лапароскопический/роботический

Тазовая лимфаденэктомия Рекомендуется выполнять расширенную ТЛАЭ при проведении РПЭ при риске метастатического поражения лимфоузлов >5 %

ТЛАЭ является наиболее точным методом оценки состояния тазовых лимфоузлов у пациентов с РПЖ. По объему выполняемой лимфодиссекции выделяют 3 основных вида ТЛАЭ: ограниченная, стандартная и расширенная.

Тазовая лимфаденэктомия с определением сторожевых лимфоузлов

В последнее время в клиническую практику внедрена методика оценки сторожевых ЛУ (СЛУ) у пациентов с РПЖ. ТЛАЭ с определением СЛУ у пациентов с РПЖ является относительно новым методом уточняющей диагностики лимфогенных метастазов. В основе метода лежит применение радиоизотопной лимфосцинтиграфии, при которой используют лимфотропный радиофармпрепарат (РФП), способный к избирательному накоплению в ткани ЛУ. Для выполнения данного исследования необходимо специальное материальнотехническое обеспечение: оборудование радиоизотопной лаборатории, гамма-камера, детектор гамма-излучений, непосредственно РФП. Следует отметить, что основной целью ТЛАЭ с определением СЛУ является обнаружение и удаление всех СЛУ, в том числе расположенных и вне границ стандартной ТЛАЭ, чувствительность достигает 95,2 %, по данным мировой литературы. Таким образом, обнаружение СЛУ у пациентов с РПЖ является важным диагностическим этапом при выполнении ТЛАЭ и способствует существенному улучшению ее диагностических результатов. Тем не менее, данная методика не относится к стандартным, существуют разногласия, касающиеся технических моментов процедуры (дозировка РФП, индекс накопления РФП для выполнения биопсии СЛУ и т.п.). Для включения методики в стандарты лечения, необходимо проведение рандомизированных проспективных исследований.

Нервосберегающая радикальная простатэктомия

Нервосберегающую РПЭ выполняют у пациентов с локализованным РПЖ с низким риском экстракапсулярной инвазии опухоли и сохранной эректильной функцией. РПЭ производят непосредственно пациентам с клинически

определяемыми метастазами в лимфоузлах (cN1) только в рамках клинических исследований. Не рекомендуется рутинное проведение неоадьювантного гормонального лечения перед РПЭ, так как оно не влияет на результаты лечения и исходы у пациентов с РПЭ. У пациентов с РПЖ стадии T1–T2 не рекомендуется проводить короткие (3 месяца) или длительные (9 месяцев) курсы неоадьювантной терапии аналогами гонадотропинрилизинг гормона. По данным нескольких исследований, применение неоадьювантной гормонотерапии позволило уменьшить число выявления местнораспространенных опухолей, снизить частоту выявления положительного хирургического края, а также снизить вероятность выявления метастазов в тазовых лимфоузлах, тем не менее, назначение неоадьювантной гормонотерапии никак не повлияло на показатели выживаемости (безрецидивная, опухолевоспецифическая).

Эректильная дисфункция развивается у всех пациентов после выполнения радикальной простатэктомии без применения нервосберегающей техники. К наиболее частым осложнениям при выполнении расширенной ТЛАЭ относят образование лимфокист (10,3–19,8 %), а также тромбоз глубоких вен нижних конечностей (менее 1 %).

Лучевая терапия

Лучевая терапия (ЛТ) является одним из основных методов лечения рака предстательной железы (РПЖ) и может быть применена как в самостоятельном варианте, так и в качестве компонента комбинированного и комплексного лечения заболевания. Достижения последних десятилетий в области визуализации, развитие информационных технологий, совершенствование и внедрение в широкую клиническую практику современного радиотерапевтического оборудования, улучшение способов планирования лучевой терапии и подведения дозы позволяют обеспечить прецизионное облучение опухоли при минимальном воздействии на окружающие здоровые органы.

Варианты лучевой терапии

- По способу подведения ионизирующего излучения к опухоли:
 - а) дистанционная лучевая терапия;
 - б) контактная лучевая терапия;
 - в) сочетанная лучевая терапия.
- По виду ионизирующего излучения:

- а) квантовое (фотонное);
- б) корпускулярное (частицы).

В лечении рака предстательной железы применяются различные варианты ЛТ.

- Дистанционная лучевая терапия:

- фотонная:

- стандартная (2D, конвенциональная);

- конформная (3D);

- лучевая терапия с модуляцией интенсивности;

- корпускулярная:

- протонная (высокоэнергетические протоны);

- нейтронная (быстрые нейтроны).

- Внутритканевая лучевая терапия (брахитерапия):

- а) брахитерапия с высокой мощностью дозы (высокомощностная, временная);

- б) брахитерапия с низкой мощностью дозы (низкомощностная, постоянная, непрерывная).

- Сочетанная лучевая терапия: сочетание двух вариантов подведения дозы – дистанционной лучевой терапии и брахитерапии. В качестве радикального метода лечения локализованного РПЖ рекомендуется применение ЛТ в комбинации с гормональной терапией (как неадыювантной, так и адыювантной) с целью улучшения выживаемости пациентов.⁶

Наиболее распространенный способ лучевой терапии РПЖ – дистанционная лучевая терапия (ДЛТ).

Показания к проведению ДЛТ при РПЖ:

- локализованный РПЖ (T1–T2N0M0);

⁶ Попков В. М., Ким Т. Д. Лечение больных с местно-распространенным и диссеминированным раком предстательной железы (обзор) // БМИК. 2014. №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/lechenie-bolnyh-s-mestno-rasprostranennym-i-disseminirovannym-rakom-predstatelnoy-zhelezy-obzor>

– местнораспространенный РПЖ (T3–T4N0M0), в сочетании с гормональной терапией.

Противопоказания к ДЛТ при РПЖ:

- наличие сопутствующих инфекционно-воспалительных заболеваний мочеполовой системы, кишечника, свищей;
- предшествующее облучение области малого таза; – постоянный уретральный катетер;
- инфравезикальная обструкция;
- «микроцистис»;
- сопутствующие соматические заболевания в стадии декомпенсации;
- психические расстройства; – кахексия.

Преимущества ДЛТ:

- возможность полного излечения;
- доступность;
- меньше ограничений к применению (возраст, сопутствующие соматические заболевания и т.п.);
- отсутствие периоперационных осложнений;
- возможность лечения амбулаторно.

Недостатки ДЛТ:

- длительность лечения (радикальные курсы лечения в режиме традиционного фракционирования до 1,5–2,0 месяцев);
- невозможность точного стадирования опухолевого процесса;
- невозможность излечения сопутствующей доброкачественной гиперплазии.

Конвенциональная ДЛТ при РПЖ

Пациентам с локализованным РПЖ (T1-T2N0M0) в сочетании с гормональной терапией, пациентам с местнораспространенным РПЖ (T3-T4N0M0) рекомендуется проведение дистанционной лучевой терапии. При отсутствии возможности выполнения конформной (3D) ДЛТ рекомендовано проведение ДЛТ с использованием 2D планирования (конвенциональной) при которых

предстательная железа и семенные пузырьки идентифицируются, исходя из анатомического строения окружающих органов (костные структуры, контрастированные мочевой пузырь, прямая кишка).

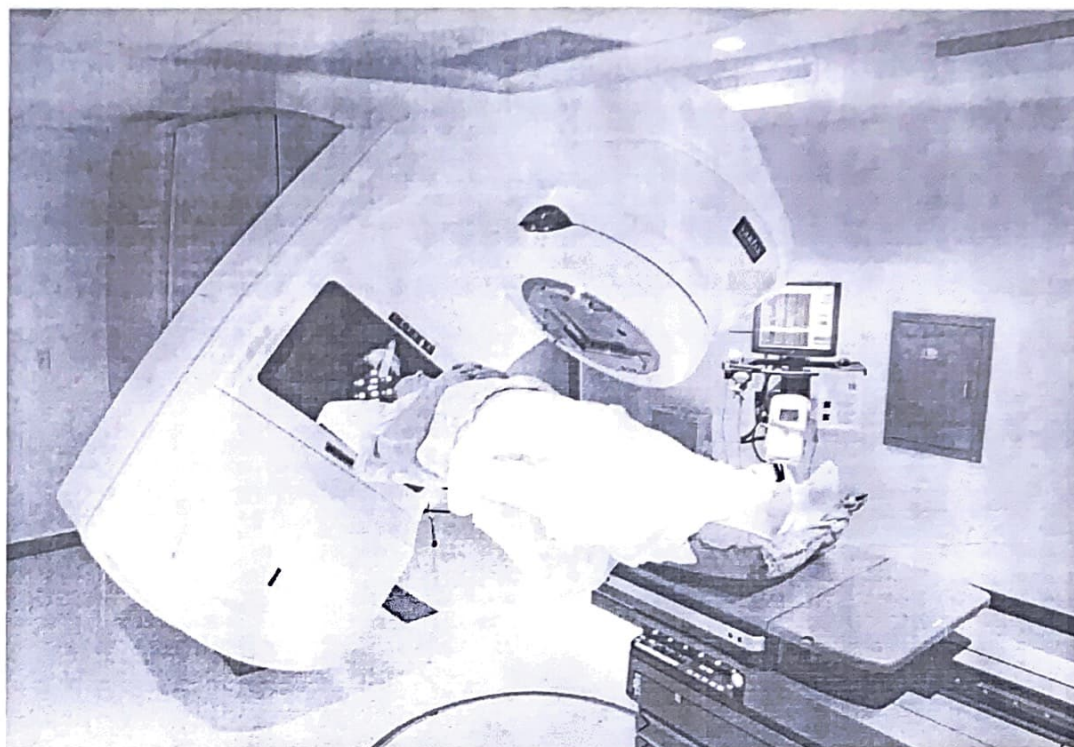


Рис. Дистанционная лучевая терапия

Паллиативная лучевая терапия

Пациентам при наличии распространенных форм заболевания с целью улучшения качества жизни (уменьшение дизурической симптоматики, болевого синдрома, гематурии) и максимально возможного в таких случаях терапевтического воздействия на опухоль предстательной железы рекомендуется применение паллиативной лучевой терапии.⁷

Симптоматическая лучевая терапия

Пациентам с РПЖ для купирования или уменьшения проявлений заболевания (болевого синдром при метастатическом поражении костей скелета) с целью улучшения качества жизни (уменьшение или купирование боли) рекомендуется применение симптоматической лучевой терапии.

⁷ Бычкова Н.М., Гришина Ю.А., Хмелевский Е.В., Костин А.А. Современная лучевая терапия при диссеминированном и рецидивирующем раке простаты // Research'n Practical Medicine Journal. 2017. № Спецвыпуск. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennaya-luchevaya-terapiya-pri-disseminirovannom-i-retsidiviruyuschem-rake-prostaty>

Брахитерапия (внутриканевая лучевая терапия)

Брахитерапия (БТ) заключается во введении (имплантации) радиоактивных источников непосредственно в ткань предстательной железы. При РПЖ применяют как низкоэнергетическую (источник излучения постоянно находится в тканях), так и 47 высокоэнергетическую (источник излучения временно находится в тканях) БТ. Брахитерапия основана на временном или постоянном внедрении источников излучения в пораженный орган. В настоящее время брахитерапия в подгруппе пациентов низкого и промежуточного риска наравне с радикальной простатэктомией и дистанционной лучевой терапией является эффективным методом лечения рака предстательной железы.

Лекарственная терапия

Выбор лекарственной терапии определяется в конкретной клинической ситуации в соответствии с инструкциями по медицинскому применению конкретных лекарственных препаратов, наличием показаний к применению и противопоказаний у пациента.

Гормональная терапия первой линии Первичная АДТ является стандартом помощи на протяжении более 50 лет. Отсутствуют доказательства 1 уровня, подтверждающие преимущество конкретного вида ГТ: орхиэктомии, применения агонистов ЛГРГ или антагонистов ЛГРГ.⁸ Исключение составляют пациенты с угрожающей компрессией спинного мозга, для которых предпочтительными вариантами являются двусторонняя орхиэктомия или применение антагонистов ЛГРГ. По данным современных методов диагностики, уровень тестостерона после хирургической кастрации составляет 15 нг/дл. В нескольких исследованиях было показано, что при более низком уровне тестостерона результаты лечения стабильно выше, чем при традиционном уровне.

Агонисты лютеинизирующего гормона релизинг-гормона

Рекомендуется назначение синтетических аналогов гонадотропин релизинггормона (код АТХ Н01 – Гормоны гипоталамуса и гипофиза и их аналоги) (медикаментозная кастрация) при наличии показаний и отсутствии

⁸ Барковская О. М., Ганов Д. И., Варламов С. А. Гормонотерапия местнораспространенного и диссеминированного рака простаты у мужчин среднего возраста // Сибирский онкологический журнал. 2009. №2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/gormonoterapiya-mestnorasprostranennogo-i-disseminirovannogo-raka-prostaty-u-muzhchin-srednego-vozrasta>

противопоказаний, поскольку данный метод является равноэффективным хирургической кастрации.

В основе механизма действия агонистов ЛГРГ лежит десенсибилизация рецепторов к релизинг-гормону, ведущая к снижению продукции 5 α -лутеинизирующего гормона гипофиза и в дальнейшем к снижению выработки тестостерона клетками Лейдига в яичках. После введения агонистов ЛГРГ отмечают кратковременное повышение концентрации тестостерона на 3–5-й день (синдром вспышки) с последующим снижением ее до посткастрационного уровня на 21–28-й день. Для профилактики синдрома вспышки у пациентов с метастатическим РПЖ перед введением агониста ЛГРГ и в течение 1-й недели терапии следует назначать антиандрогены. Побочные эффекты и осложнения терапии агонистами ЛГРГ такие же, как при хирургической кастрации.

Показания к применению агонистов ЛГРГ:

- локализованный РПЖ (T1–2N0M0)
- при невозможности или отказе пациента от проведения радикального лечения (как при наличии, так и в отсутствии симптомов, при времени удвоения ПСА менее 12 месяцев и уровне общего ПСА более 50 нг/мл, а также в случае наличия низкодифференцированной опухоли) или в качестве неоадьювантной терапии перед радикальным лучевым лечением;
- местно-распространенный РПЖ (T3–4N0M0) – в качестве самостоятельного лечения или неоадьювантной и адьювантной терапии в сочетании с хирургическим или лучевым лечением; – метастатический РПЖ (T1–4N1M0, N1–4N0M1).

Для лечения РПЖ рекомендуется применение агонистов ЛГРГ

Антагонисты лутеинизирующего гормона релизинг-гормона В отличие от агонистов ЛГРГ, антагонисты конкурентно связываются с ЛГРГ рецепторами в гипофизе; при этом не возникает эффекта «вспышки».

Дегареликс** – наиболее изученный антагонист ЛГРГ для подкожного введения 1 раз в месяц.

По сравнительной оценке эффективности агонистов ЛГРГ в сравнении с антагонистами были проанализированы для установления возможных различий в развитии сердечнососудистых заболеваний после начала приема агонистов гонадотропин-релизинг гормона в сравнении с применением антагонистов ЛГРГ (дегареликса**). В сравнении с агонистами ЛГРГ применение антагониста ЛГРГ

дегареликса** приводило к уменьшению числа сердечно-сосудистых явлений на 56 % у пациентов с РПЖ, имевших сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе.⁹

Неметастатический кастрационно-резистентный РПЖ

Частое определение уровня ПСА у пациентов с РПЖ при проведении лечения с применением АДТ привело к более раннему выявлению биохимического прогрессирования. Приблизительно у одной трети из этих пациентов в течение двух лет возникнут костные метастазы, диагностируемые при сканировании костей. У пациентов с развитием КРРПЖ и не определяемыми с использованием сканирования костей и КТ отдаленными метастазами исходный уровень значения ПСА, скорость нарастания ПСА и время удвоения (ВУ) ПСА были связаны с показателями выживаемости до развития первого костного метастаза и ОВ. Эти факторы могут быть использованы при принятии решения о том, какие пациенты должны получать терапию для предотвращения развития метастатического заболевания.

Мониторинг ПСА раз в 3 месяца у мужчин при проведении АДТ рекомендуется для выявления биохимического прогрессирования до развития метастатической болезни

В двух крупных рандомизированных контролируемых исследованиях III фазы с включением пациентов с нмКРРПЖ высокого риска (ВУ ПСА ≤ 10 месяцев) продемонстрировано значимое снижение риска развития метастазов при назначении апалутамида** или энзалутамида** в комбинации с АДТ по сравнению с плацебо и ГТ. В обоих исследованиях было показано, что добавление ингибиторов андрогеновых рецепторов к АДТ не приводит к усугублению токсичности, частота НЯ 3–4 степени была низкой в обоих исследованиях.

При ВУ ПСА ≤ 10 месяцев назначение в следующих дозировках: апалутамид** 240 мг раз в день перорально в комбинации с АДТ до прогрессии или развития непереносимой токсичности; энзалутамид** 160 мг раз в день перорально в комбинации с АДТ до прогрессии или развития непереносимой токсичности или смена гормональной терапии. При ВУ ПСА > 10 месяцев рекомендуется продолжение АДТ и динамическое наблюдение или смена гормонотерапии.

⁹ Фомкин Р.Н., Попков В.М., Шатылко Т.В. Альтернативный вариант комбинированного лечения локализованного рака простаты // БМИК. 2016. №2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/alternativnyy-variant-kombinirovannogo-lecheniya-lokalizovannogo-raka-prostaty>

Метастатический кастрационно-резистентный РПЖ

Стандартная андрогендепривационная терапия у пациентов с кастрационно-резистентным РПЖ. В итоге, несмотря на кастрацию, у пациентов с РПЖ будут определяться признаки прогрессирования заболевания. В двух исследованиях показано только минимальное преимущество выживаемости у пациентов, продолжавших применение аналогов ЛГРГ во время терапии второй и третьей линии. Однако, в отсутствие проспективных данных, незначительное потенциальное преимущество продолжения АДТ превосходит минимальный риск лечения. Кроме того, во всех рандомизированных исследованиях продолжалось применение андрогенной супрессии во всех последующих курсах лечения, по этой причине кастрационную терапию, направленную на снижение уровня эндогенного тестостерона, следует продолжить у всех пациентов с КРРПЖ.¹⁰

Терапия первой линии метастатического кастрационно-резистентного РПЖ

Абиратерона ацетат. Абиратерон является одним из препаратов, рекомендованных для терапии пациентов с метастатическим КРРПЖ в первой линии (до применения доцетаксела)

Доцетаксел

Доцетаксел является одним из препаратов, рекомендованных для терапии пациентов с метастатическим КРРПЖ в первой линии, особенно в подгруппе пациентов с наличием висцеральных метастазов, коротким периодом эффективности инициальной АДТ и выраженным болевым синдромом.

При проведении химиотерапии на основе доцетаксела** наблюдалось значимое увеличение медианы выживаемости на 2–2,9 месяца по сравнению с терапией митоксантроном в комбинации с преднизолоном.

*возраст сам по себе не является противопоказанием к назначению доцетаксела, однако, должно быть уделено внимание тщательному мониторингу и сопутствующим заболеваниям по причине высокого риска развития нейтропенических осложнений в данной когорте пациентов

¹⁰ Турина Л.И., Нагорный В.М., Алексеева Г.Н. Основы диагностики и лечения рака простаты // ТМЖ. 2003. №3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/osnovy-dagnostiki-i-lecheniya-raka-prostaty>

Терапия второй линии при мКРРПЖ

У всех пациентов, получающих терапию по поводу мКРРПЖ, в итоге наблюдается прогрессирование заболевания по причине развития резистентности применяемому лечению. При переходе на новую линию терапии рекомендуется использовать лекарственные препараты с иным механизмом действия и отсутствием перекрестной резистентности.

Кабазитаксел

Кабазитаксел является одним из препаратов, рекомендованных для терапии пациентов с метастатическим КРРПЖ во второй линии при прогрессировании заболевания после терапии доцетакселом, особенно в подгруппе пациентов с наличием висцеральных метастазов, коротким периодом эффективной терапии доцетакселом и выраженным болевым синдромом.

Выбор дальнейшего лечения после применения доцетаксела и первой линии гормональной терапии (абиратероном или энзалутамидом) при мКРРПЖ остается открытым. Приемлемыми вариантами являются применение радия хлорида либо второй линии химиотерапии (кабазитаксел). В целом, как ожидается, последующие курсы лечения у пациентов сплошной выборки будут иметь меньшее преимущество, чем при более раннем применении, а также имеются доказательства перекрестной резистентности между энзалутамидом и абиратероном.

Олапариб рекомендован для монотерапии мКРРПЖ с герминальными или соматическими мутациями генов, участвующих в репарации ДНК путем гомологичной рекомбинации, у пациентов с прогрессированием заболевания после терапии новыми гормональными препаратами (абиратероном или энзалутамидом).

Заключение

Таким образом, несмотря на большое число методов лечения местнораспространённого рака предстательной железы, выбор наиболее рационально лечебной тактики, основывающейся на оценке отдельных факторов прогноза и их комбинации представляет значительные трудности.

В настоящее время в терапии РПЖ находят наибольшее применение нестероидные (касодекс, флутамид и др.) и стероидные (андрокур) антиандрогены в связи с низкой токсичностью и достаточно высокой эффективностью. Антигонадотропные препараты, агонисты РФЛ (гозерелин,

трипторелин, лейпрорелин и др.) используются в максимальной андрогенной блокаде преимущественно в сочетании с антиандрогенами. В качестве паллиативной помощи при метастазах РПЖ в кости используются бисфосфонаты: бонефос (клодроновая кислота), бондронат (ибандроновая кислота). Химиотерапия малоэффективна (не более 20-30%) и показана при первичной или приобретенной устойчивости опухоли к эндокринным препаратам. Здесь можно рекомендовать доксорубицин, цисплатин, циклофосфан, митоксантрон и др. Полихимиотерапия в сочетании с гормонотерапией обладает большей эффективностью.

Список литературы:

- 1) Турина Л.И., Нагорный В.М., Алексеева Г.Н. Основы диагностики и лечения рака простаты // ТМЖ. 2003. №3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/osnovy-diagnostiki-i-lecheniya-raka-prostaty>
- 2) Шерстюк О. А., Сарычев Л. П., Устенко Р. Л., Сарычев Я. В. Роль анатомических знаний в диагностике и лечении заболеваний простаты // Вісник проблем біології і медицини. 2013. №3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-anatomicheskikh-znaniy-v-diagnostike-i-lechenii-zabolevaniy-prostaty>
- 3) Попков В. М., Ким Т. Д. Лечение больных с местно-распространенным и диссеминированным раком предстательной железы (обзор) // БМИК. 2014. №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/lechenie-bolnyh-s-mestno-rasprostranennym-i-disseminirovannym-rakom-predstatelnoy-zhelezy-obzor>
- 4) Клинические рекомендации МЗ РФ: Рак предстательной железы. Российское общество урологов, Ассоциация онкологов России, Российское общество онкоурологов http://www.oncology.ru/association/clinical-guidelines/2018/rak_predstatelnoy_zhelezy_pr2018.pdf
- 5) Пасевич К. Г., Черенков В. Г., Петров А. Б., Строженков М. М. Многоэтапный скрининг рака предстательной железы // Вестник НовГУ. 2012. №66. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/mnogoetapnyy-skrining-raka-predstatelnoy-zhelezy>
- 6) Фомкин Р.Н., Попков В.М., Шатылко Т.В. Альтернативный вариант комбинированного лечения локализованного рака простаты // БМИК. 2016. №2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/alternativnyy-variant-kombinirovannogo-lecheniya-lokalizovannogo-raka-prostaty>
- 7) Магруппов Б.А., Иноятлов У.Н. Морфологическая характеристика рака предстательной железы и его оценка по шкале глисона // Вестник экстренной медицины. 2020. №4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/morfologicheskaya-harakteristika-raka-predstatelnoy-zhelezy-i-ego-otsenka-po-shkale-glisona>
- 8) Бычкова Н.М., Гришина Ю.А., Хмелевский Е.В., Костин А.А. Современная лучевая терапия при диссеминированном и рецидивирующем раке простаты // Research'n Practical Medicine Journal. 2017. №Спецвыпуск. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennaya-luchevaya-terapiya-pri-disseminirovannom-i-retsdiviruyuschem-rake-prostaty>
- 9) Барковская О. М., Ганов Д. И., Варламов С. А. Гормонотерапия местнораспространенного и диссеминированного рака простаты у мужчин среднего возраста // Сибирский онкологический журнал. 2009. №S2. URL:

<https://cyberleninka.ru/article/n/gormonoterapiya-mestnorasprostrannogo-i-disseminirovannogo-raka-prostaty-u-muzhchin-srednego-vozrasta>

- 10) Горбунова Е. Н., Давыдова Д. А., Крупин В. Н., Артифексова А. А.
Динамика патологических процессов у пациентов с заболеваниями
предстательной железы, тактика ведения // Соврем. технол. мед.. 2011. №3.
URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/dinamika-patologicheskikh-protsessov-u-patsientov-s-zabolevaniyami-predstatelnoy-zhelezy-taktika-vedeniya>

РЕЦЕНЗИЯ НА РЕФЕРАТ

Кафедра онкологии и лучевой терапии с курсом ПО
(наименование кафедры)

Рецензия Левченко Свентериной Андреевны, ординатора
(ФИО, ученая степень, должность рецензента)

на реферат ординатора 2-го года обучения по специальности онкология

(ФИО ординатора)

Тема реферата Рак предстательной железы

Основные оценочные критерии

№	Оценочный критерий	Оценка (по пятибалльной шкале)
1.	Структурированность	
2.	Объем	краткий
3.	Актуальность	
4.	Соответствие текста реферата его теме	соответствующий
5.	Владение терминологией	хорошо
6.	Полнота и глубина раскрытия основных понятий темы	раскрыта
7.	Логичность доказательной базы	
8.	Умение аргументировать основные положения и выводы	хорошо
9.	Источники литературы (не старше 5 лет)	актуальный
10.	Наличие общего вывода по теме	
Итоговая оценка		отлично

Дата: «11» 04 2021 год

Подпись рецензента


(подпись)

Зильман Г. И.
(ФИО рецензента)

Подпись ординатора


(подпись)

Левченко С. А.
(ФИО ординатора)