

ГОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им.
проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого»
Кафедра клинической онкологии и лучевой терапии с курсом ПО

Зав. кафедрой:
д.м.н., профессор Зуков Р.А.

Реферат на тему:
**Рак предстательной железы: клиника, диагностика,
принципы лечения**

Выполнила:
Кречетова А.В.

Красноярск, 2018

Этиопатогенез РПЖ

Заболеваемость **раком предстательной железы (РПЖ)** неуклонно увеличивается, особенно у мужчин пожилого возраста.

В ряде стран в структуре онкологических заболеваний данная опухоль выходит на 2-3 место после рака легкого и желудка, а в США - на первое место. Смертность от рака предстательной железы среди онкологических заболеваний занимает второе место после рака легкого. В конце 80-х годов отмечался резкий рост заболеваемости раком простаты, который постепенно снизился до обычных показателей, что объясняется выявлением большого количества бессимптомных форм рака в связи с внедрением в повседневную практику диагностики опухолевого маркера – **простато-специфического антигена (ПСА)**.

До 40% мужчин в возрасте 60-70 лет имеет микроскопический рак предстательной железы. В связи с особенностями клинического течения опухоль может долгие годы не сказывается на самочувствии больного. Только в 10% случаев латентная форма рака простаты переходит в клинически значимую и приводит к смерти лишь 3-5% мужского населения.

Отмечаются существенные различия частоты заболеваемости в различных географических регионах и разных этнических группах. Самая высокая заболеваемость наблюдается в США, самая низкая - в странах Азии и Африки. Интересно, что заболеваемость китайцев и японцев, проживающих в США, значительно выше, чем в Японии. Кроме того, имеются существенные колебания частоты встречаемости рака простаты в пределах одной страны среди различных этнических групп. Например, самая высокая заболеваемость зарегистрирована среди темнокожих мужчин США (102,0 на 100.000 населения) по сравнению с белыми (60,0 на 100.000 населения).

Несмотря на значительные различия в частоте встречаемости клинических форм рака предстательной железы в разных странах, частота выявления латентно протекающего заболевания практически одинакова во всех регионах, о чем свидетельствуют результаты вскрытий.

Доля рака предстательной железы в структуре заболеваемости мужского населения России неуклонно растет. В 1989 г. она составила 2,8%, а в 1999 - уже 5%. За 1989 –1999 гг. число впервые диагностированных заболеваний увеличилось с 5,5 тыс. до 10,7 тыс. Стандартизованный показатель заболеваемости в России в 1999 году составил 14,3 (на 100.000 мужского населения). Средний возраст больных раком предстательной железы в России - 69 лет, умерших от данной опухоли – 70 лет. В США аналогичные показатели составляют 72 и 77 лет соответственно .

Возраст является наиболее важным эпидемиологическим фактором. Доказательством тому служит тот факт, что у 70% мужчин старше 80 лет имеются различные формы рака предстательной железы .

Расовая принадлежность. В 1990 году Carter et al. сообщили, что рак предстательной железы встречается с одинаковой частотой в Японии и США. Различие заключается в том, что в Японии преобладает латентный рак, редко переходящий в клинически значимую форму. Данный феномен может быть обусловлен наличием ряда факторов, либо тормозящих опухолевую прогрессию, либо способствующих ей. Watanabe et al. (1994) показали, что мутации гена p53, необходимые для развития заболевания, значительно реже наблюдаются у японцев. Takahashi et al. (1995) было показано, что мутации рецептора к андрогенам отмечаются значительно чаще в случае латентных форм рака простаты и с большей частотой обнаруживаются у китайцев и японцев, что соответствует низкой встречаемости клинического рака простаты в этой популяции мужчин.

Существенные различия заболеваемости раком простаты в США и странах Азии длительное время объясняли только генетической предрасположенностью. Однако, тот

факт, что заболеваемость у японцев, проживающих в США, существенно выше таковой в Японии, говорит о влиянии факторов окружающей среды, диеты и образа жизни.

Питание. Значение питания в этиологии рака простаты обсуждается много лет. В ряде исследований было установлено, что риск развития заболевания повышается при употреблении большого количества животных жиров. Отмечается более частое возникновение рака простаты у полных мужчин.

Витамин D. Ультрафиолетовое излучение, возможно, также влияет на риск развития рака предстательной железы. Географические различия в интенсивности солнечной активности и заболеваемости раком простаты практически идентичны и находятся в обратно пропорциональной зависимости. Возможным объяснением этой связи является индукция образования витамина D₃. Последний ингибирует клеточный рост и, возможно, может быть использован для профилактики опухолевой прогрессии.

Генетические факторы. Риск заболеть раком предстательной железы в 2-3 раза выше у мужчин, у ближайших родственников которых рак предстательной железы был выявлен в относительно молодом возрасте. Вероятность развития заболевания еще больше увеличивается при наличии более одного родственника, больного раком предстательной железы. Установлено, что риск появления рака предстательной железы увеличивается в 8 раз у мужчин, кровные родственники которых болели раком простаты. Согласно оценкам специалистов, примерно 9% случаев рака предстательной железы обусловлено генетическими причинами, хотя локализация генетического дефекта ещё не установлена.

Морфологическая классификация

Подавляющее большинство опухолей предстательной железы (более 99%) являются эпителиальными. Эпителиальные опухоли в 98% случаев представлены аденокарциномой. Оставшиеся 2% приходятся на плоскоклеточный и переходноклеточный рак. Среди мезенхимальных опухолей преобладают рабдомиосаркома и лейомиосаркома. Рабдомиосаркома встречается в относительно молодом возрасте и характеризуется быстрой прогрессией и плохим прогнозом. Лейомиосаркома выявляется у более пожилых пациентов и обладает менее быстрым ростом. Среди вторичных опухолей простаты наиболее часто встречается лимфома.

Говоря о раке предстательной железы, как правило, подразумевают аденокарциному, которой посвящен данный раздел. Микроскопически аденокарцинома неоднородна. Выделяют ацинарную, мелкоклеточную (скирозная), светлоклеточную, протоковую и муцинарную гистологические формы.

Система градации Глисона

Для градации рака предстательной железы наибольшую популярность получила система Глисона. Она основана на оценке железистой конфигурации опухоли и количественном соотношении разных железистых вариантов. В отличие от традиционной системы градации, она не учитывает степень ядерной атипии. В зависимости от типа желез присваивается степень градации от 1 до 5. Опухоль первой степени градации по шкале Глисона характеризуется наличием практически нормальных желез. По мере увеличения показателя Глисона железистые структуры становятся неоднородными, их размеры и конфигурация - неправильными, границы опухоли - нечеткими. При степени градации, равной 5, железы практически отсутствуют, а опухоль имеет солидное строение. Сумма баллов по шкале Глисона складывается из доминирующего и следующего преобладающего по частоте типа желез, например, 3+5=8. Полученное число баллов служит важным прогностическим критерием, позволяющим предположить степень распространенности опухолевого процесса, наличие метастазов составить прогноз заболевания.

Традиционная система градации предусматривает 3^х градационное деление клеток (G₁ – G₂ -G₃) на высоко-, средне- и низкодифференцированные. При сравнении этих двух классификаций показатели суммы баллов по шкале Глисона от 2 до 4 могут быть

отнесены к высокодифференцированной опухоли (G1), от 8 до 10 - к низкодифференцированной (G3), от 5 до 6 - к умеренно дифференцированной (G2). Однако, опухоли с показателем Глисона 7 значительно более агрессивны, чем при сумме баллов 5-6 (G2), но менее агрессивны, чем при показателе Глисона >7 (G3). Таким образом, при использовании системы Глисона практикующий врач получает дополнительную информацию, позволяющую прогнозировать течение заболевания.

Международная классификация РПЖ по системе TNM

T1	Случайно выявленная (не пальпируемая и не выявляемая при УЗИ)
T1a	Случайно выявленная опухоль (при трансуретральной резекции предстательной железы), занимающая менее 5% резецированной ткани
T1b	Случайно выявленная опухоль (при трансуретральной резекции предстательной железы), занимающая более 5% резецированной ткани
T1c	Не пальпируемый рак предстательной железы, выявленный при биопсии под контролем трансректального УЗИ; показания к биопсии — повышенные уровни ПСА
T2	Опухоль ограничена предстательной железой
T2a	Опухоль занимает не более половины одной доли
T2b	Опухоль занимает более половины одной доли
T2c	Опухоль локализуется в обеих долях
T3	Опухоль прорастает за пределы капсулы предстательной железы
T3a	Экстракапсулярное распространение опухоли
T3b	Экстракапсулярное распространение с инвазией семенных пузырьков
T4	Опухоль фиксирована или прорастает в соседние органы
N	Регионарные лимфоузлы
NX	Метастазы в регионарные лимфоузлы не могут быть оценены
N0	Нет метастазов в регионарные лимфоузлы
N1	Метастазы в регионарные лимфоузлы
M	Отдаленные метастазы
MX	Отдаленные метастазы не могут быть оценены
M0	Отдаленных метастазов нет
M1	Отдаленные метастазы
M1a	Метастазы в лимфоузлы, не относящиеся к регионарным
M1b	Метастазы в кости
M1c	Метастазы в другие органы (прямая кишка, семенные пузырьки)

Метастазирование

Рак предстательной железы распространяется путем местной инвазии, лимфогенного и гематогенного метастазирования. Местная инвазия нередко предшествует появлению метастазов. Опухоль наиболее часто прорастает капсулу предстательной железы с вовлечением основания мочевого пузыря, семенных пузырьков. Возможно распространение рака простаты на уретру. Фасция Деновилье служит барьером между простатой и прямой кишкой, поэтому инвазия в прямую кишку встречается значительно реже.

Лимфогенные метастазы наиболее часто поражают obturatorные лимфатические узлы. Следующими по частоте локализации метастазов являются внутренние подвздошные, пресакральные и наружные подвздошные лимфоузлы.

Гематогенные метастазы наиболее часто поражают кости. Костные метастазы обнаруживают у 80% больных, погибающих от рака простаты. В большинстве случаев они носят остеобластический характер, хотя встречаются литические и смешанные поражения. Самой частой локализацией костных поражений является позвоночник, бедренные кости и кости таза. Также встречаются метастазы в легкие, печень, головной мозг.

Клиническая картина рака предстательной железы

В начальных стадиях рак предстательной железы клинически не проявляется, его обычно выявляют случайно при морфологическом изучении материала полученного после трансуретральной резекции или биопсии простаты у пациентов с повышенными показателями простато-специфического антигена (ПСА).

Развитие симптоматики связано с увеличением размеров органа и появлением регионарных и отдаленных метастазов. Увеличение объема предстательной железы приводит к развитию симптомов инфравезикальной обструкции (затрудненное мочеиспускание вялая струя, появление остаточной мочи), ирритативных симптомов (учащенное мочеиспускание, императивные позывы к мочеиспусканию), нарушению уродинамики верхних мочевых путей. Нарушение оттока мочи из почек, в свою очередь, приводит к гидронефротической трансформации и развитию ХПН.

Местно-распространенный рак предстательной железы может сдавливать и прорастать в дистальный отдел прямой кишки. В подобных случаях заболевание проявляется запорами, тенезмами, кровотечениями, выделением слизи из прямой кишки. В России до 70% больных раком предстательной железы обращаются к врачу при 3-4 стадии заболевания, при наличии метастазов. Основным симптомом, заставляющим больного обращаться к врачу, являются боли, которые появляются при метастазах в кости. Локализация болей обычно соответствует расположению метастазов за исключением конечностей, где боли могут иметь проводниковый характер за счет сдавления корешков спинно-мозговых нервов при метастатическом поражении позвоночника. Боли имеют тенденцию постепенно усиливаться. Особенно интенсивный болевой синдром возникает при патологических переломах. Метастазы в позвоночник могут привести к сдавлению спинного мозга с развитием параличей и перезов.

У некоторых больных клинические проявления заболевания определяются метастазами в лимфатические узлы. Поражение подвздошных и паховых лимфатических узлов приводит к лимфостазу и развитию отеков нижних конечностей, болям в паховых областях. По мере прогрессирования опухолевого процесса состояние больного ухудшается, развивается кахексия, анемия, кровотечения из мочевого пузыря.

Пальцевое исследование прямой кишки

Пальцевое исследование прямой кишки - самый простой, дешевый и безопасный метод диагностики рака предстательной железы. Характерными признаками данного заболевания являются увеличение размеров, изменение консистенции, наличие плотных узлов, асимметрии, нарушение подвижности. Пальпируемый неподвижный опухолевый инфильтрат или прорастание в кишку говорят о далеко зашедшем опухолевом процессе. Дифференциальный диагноз необходимо проводить с доброкачественной гиперплазией (ДГП), камнями предстательной железы, простатитом, флеболитами, опухолями прямой кишки. В среднем, только в одной трети случаев наличия пальпируемых узлов в предстательной железе впоследствии гистологически верифицируют рак. Точность диагностики рака простаты при ректальном пальцевом исследовании составляет 30—50%. Об ограниченности метода при выявлении ранних форм заболевания говорит тот факт, что в 85% случаев локального рака простаты при ПСА в диапазоне 3-4 нг/мл опухоль не пальпируется, а две трети новообразований не пальпируются и не визуализируются при ТРУЗИ.

Простато-специфический антиген (ПСА)

ПСА представляет собой гликопротеин, выделенный в 1979 году Wang et al. из ткани предстательной железы человека. В 1980 году Papsidero et al. создали серологический тест для определения сывороточного ПСА. Период полураспада ПСА составляет 2,2-3,2 суток. Поэтому для возврата ПСА к исходному уровню после манипуляций на предстательной железе или к нулевым показателям после радикальной простатэктомии может потребоваться несколько недель.

Инвазивные манипуляции на предстательной железе, такие как биопсия и трансуретральная резекция, приводят к немедленному увеличению сывороточного ПСА, в среднем, на 5,9-7,9 нг/мл, для нормализации уровня которого требуется 15-17 дней. Другой причиной повышения сывороточного ПСА являются острые и хронические простатиты, приводящие к разрушению клеток эпителия простаты и нарушению физиологических барьеров, не позволяющих ПСА в норме проникать за пределы протоков предстательной железы.

В ряде работ было показано незначительное влияние на уровень ПСА смотровой цистоскопии, трансректального ультразвукового исследования и пальцевого исследования предстательной железы, что говорит о возможности забора крови после данных манипуляций. Напротив, биопсия простаты, трансуретральная резекция и воспалительные процессы требуют, как минимум, 4-6 недель для возврата ПСА к исходному уровню. Вопрос о влиянии эякуляции на уровень ПСА остается спорным.

Применение определения ПСА значительно изменило структуру заболеваемости в сторону ранней диагностики и выявления локальных форм рака предстательной железы. Тем не менее, чувствительность метода недостаточна для определения латентного, фокального рака простаты, при котором в 20-40% случаев отмечается нормальная концентрация ПСА в сыворотке крови. В то же время, этот показатель при T3-T4 стадиях заболевания бывает положительным почти в 100% случаев. Увеличение уровня ПСА выше 20 нг/мл является высокоспецифичным даже при нормальных показателях ректального пальцевого исследования и является показанием к биопсии.

Наибольшие трудности возникают при интерпретации значений ПСА в диапазоне от 4 нг/мл до 10 нг/мл. Для решения вопроса о необходимости биопсии предстательной железы у данных пациентов были предложены такие показатели как плотность ПСА, скорость прироста ПСА, возрастные нормы, соотношение различных сывороточных фракций ПСА.

Описанные методы диагностики в дальнейшем требуют обязательного морфологического подтверждения заболевания. С этой целью выполняется пункционная биопсия, которая наиболее достоверна при выполнении ее под контролем ультразвука.

Радионуклеидное сканирование скелета

До недавнего времени данный метод являлся обязательным при стадировании рака предстательной железы. Сцинтиграфия скелета является высокочувствительным методом в диагностике костных метастазов, значительно превосходящим рентгенографию, клиническое обследование и показатели щелочной фосфатазы. Из-за высокой чувствительности часто отмечаются ложно-положительные результаты у пациентов с переломами костей и артропатиями. Частота ложно-отрицательных результатов не превышает 1%. В последнее время роль радионуклеидного сканирования в стадировании больных раком простаты изменилась, т.к. было доказано, что при уровнях ПСА ниже 10 нг/мл вероятность наличия костных метастазов практически равна нулю. Большинство клиник отказалось от рутинного исследования костной системы при ПСА<10 нг/мл. Тем не менее, у вновь выявленных больных раком предстательной железы с ПСА>10, наличием болей в костях или высокими показателями щелочной фосфатазы выполнение радионуклеидного исследования обязательно.

Рентгенография костей используется для подтверждения наличия метастазов при неоднозначных данных радионуклеидного сканирования. Метод определяет характерные изменения костей таза и поясничного отдела позвоночника, которые носят чаще

остеобластический, реже -остеолитический или смешанный характер. Вследствие чередования остеобластических и остеолитических участков кости таза имеют пятнистый, мраморный вид.

Рентгенография легких выявляет метастазы у 6% больных раком простаты на момент установления диагноза и должна выполняться во всех случаях.

ТРУЗИ

Современные трансректальные ультразвуковые датчики обеспечивают очень высокое качество изображения и позволяют детально визуализировать структуру простаты, окружающих её органов и тканей, а также прицельно взять биопсию из измененного участка железы.

Наиболее характерными признаками рака простаты, локализующегося в периферической зоне, является наличие одного или нескольких узлов пониженной эхогенности. Наиболее сложными для диагностики являются опухоли, которые локализуются в центральной и переходной зонах железы, т.к. на фоне доброкачественной гиперплазии, рак по эхогенности практически не отличается от окружающих тканей. Ультразвуковая томография позволяет выявить инфильтрацию капсулы простаты, семенных пузырьков, мочевого пузыря, стенки прямой кишки, лимфатических узлов, что, естественно, позволяет уточнить стадию заболевания. К сожалению, около половины узлов рака предстательной железы размерами более 1 см не видны при ТРУЗИ. Чувствительность метода в оценке стадии составляет 66%, специфичность - 46%.

Рентгеновская компьютерная томография (РКТ)

РКТ плохо визуализирует архитектуру предстательной железы, не позволяет достоверно отличить стадию T2 от T3, обладает низкой точностью в оценке состояния лимфатических узлов и, в целом, не имеет преимуществ перед ТРУЗИ.

Магнитно-резонансная томография (МРТ)

Получаемая при МРТ информация соответствует таковой при ТРУЗИ. На томограммах так же видны структура предстательной железы, опухолевые узлы, их величина, степень прорастания капсулы, инфильтрация мочевого пузыря, семенных пузырьков, окружающей клетчатки. Учитывая высокую стоимость, МРТ не имеет преимуществ перед ТРУЗИ. Чувствительность метода в оценке стадии рака предстательной железы составляет 77%, специфичность 57%.

Экскреторная урография позволяет оценить функцию почек и уродинамику верхних мочевых путей. Уретероэктазия и уретерогидро-нефроз являются следствием сдавления тазовых отделов мочеточников опухолью.

Цистоскопия является вспомогательным методом диагностики. При проведении цистоскопа может отмечаться девиация мочеиспускательного канала опухолевыми узлами. При цистоскопии удастся обнаружить асимметричную деформацию шейки мочевого пузыря. В месте прорастания опухолью предстательной железы стенки мочевого пузыря определяется разрыхленность слизистой оболочки, фибриновые налеты, язвы или опухолевые разрастания. При этом трудно решить - прорастает ли опухоль из предстательной железы в мочевой пузырь или наоборот.

Тазовая лимфаденэктомия

Несмотря на применение всех современных методов диагностики рака предстательной железы, недооценка стадии отмечается в большом проценте случаев. Самую надёжную информацию о состоянии подвздошных лимфатических узлов дает тазовая лимфаденэктомия, которая выполняется либо во время радикальной простатэктомии, либо как самостоятельное (лапароскопическое) вмешательство у пациентов, которым планируется радикальное хирургическое или лучевое лечение. С появлением ПСА диагностическое значение тазовой лимфаденэктомии несколько уменьшилось, т.к. уровень сывороточного ПСА, сумма Глисона и стадия T позволяют довольно точно прогнозировать наличие метастазов в лимфатических узлах. В связи с

этим выполнение лимфаденэктомии у больных раком простаты со стадией T1-T2, ПСА < 10 нг/мл, сумме баллов по шкале Глисона < 7 не является обязательным.

Скрининг рака предстательной железы

Мнения о целесообразности проведения массовых обследований мужчин для выявления рака предстательной железы противоречивы. Одной из проблем скрининга является гипердиагностика, т.е. выявление латентных форм рака, которые у большинства больных не перейдут в клинически значимую форму. Около 40% мужчин в возрасте 60—70 лет имеют микроскопические фокусы хорошо дифференцированной аденокарциномы. Данные опухоли объемом менее 0.2-0.5 мл принято считать клинически незначимыми. Поэтому целью скрининга рака простаты является не только выявление ранних стадий заболевания, но диагностика форм, потенциально угрожающих жизни больного. К сожалению, единственным достоверным прогностическим фактором риска прогрессии кроме степени анаплазии опухоли, является объем опухолевого узла, правильная оценка которого не всегда возможна.

Принимая во внимание факт, что клинические незначимые формы рака простаты выявляются в большинстве случаев (75-100%) у мужчин с ПСА в диапазоне 0 -1.9 нг/мл и, в меньшей степени, при ПСА 2-2.9 нг/мл, усилия урологов должны быть направлены на скрининг пациентов с ПСА ≥ 3 нг/мл].

Сторонники и критики скрининга признают, что с помощью ПСА можно обнаружить ранние формы рака, но убедительных доказательств влияния маркера на снижение смертности и увеличения выживаемости до сих пор не существует. Тем не менее, известно, что вероятность прогрессии заболевания и, соответственно, сокращение продолжительности жизни значительно выше у молодых мужчин. Поэтому диагностический алгоритм должен отличаться в зависимости от возраста пациентов, ожидаемой продолжительности жизни и наличия симптоматики.

Другой проблемой скрининга является стоимость подобных программ, которая складывается не только из диагностики, но и проведения просветительской работы с населением, лечения и мониторинга.

Для окончательного ответа на вопрос о необходимости скрининга рака предстательной железы и его содержания необходимо проведение больших рандомизированных исследований.

Лечение локализованного рака простаты

Лечение стадий T1a, T1b

Стадии T1a и T1b, как правило, представляют собой высокодифференцированные не пальпируемые опухоли небольшого объема (0.2-0.5мл), выявляемые при морфологическом исследовании резецированной (при ТУР) ткани предстательной железы. При обнаружении хорошо дифференцированного рака менее чем в 5% резецированной ткани и нормальном ПСА, больного можно оставить под наблюдением. Последнее подразумевает регулярное определение ПСА, выполнение ректального исследования и биопсии при подозрении на прогрессию заболевания. Подавляющее большинство данных опухолей представляет собой латентные раки, которые никогда не перейдут в клиническую форму. При выявлении умеренно дифференцированной или низкодифференцированной аденокарциномы больным показано лечение, аналогичное стадиям T1c-T2c.

Клиническая стадия T1c (биопсия)

Широкое применение ПСА и трансректального ультразвука привело к более раннему выявлению опухолей, многие из которых не пальпируются при ректальном исследовании. При этом количество не пальпируемых раков, выявленных в результате ТУР простаты, уменьшилось, но зато резко возросло количество опухолей, выявленных в результате трансректальных биопсий по поводу повышенного ПСА – клиническая стадия T1c. Большинство опухолей простаты с клинической стадией T1c имеют объем больше 0.5

мл, соответственно, являются клинически значимыми и требуют активного лечения. Более того, практически у 50% больных раком предстательной железы T1c имеет место расхождение клинической и патологической стадий с явной тенденцией недооценки степени распространенности процесса.

Лечение стадий T1c-T2c

Для стадий T1c-T2c существует три различных лечебных подхода: радикальная простатэктомия, различные варианты лучевого воздействия (дистанционная лучевая терапия, брахитерапия и их комбинация) и наблюдение до момента появления клинических симптомов. Последний вариант применим к более пожилым больным с высокодифференцированными опухолями, ожидаемой продолжительностью жизни менее 10 лет и наличием интеркуррентных заболеваний. Большинство кандидатов для радикальной простатэктомии значительно моложе пациентов, которым планируются лучевые методы лечения, и не имеет сопутствующей патологии. Считается, что радикальное хирургическое лечение не показано больным старше 70 лет, или с ожидаемой продолжительности жизни менее 10 лет. Учитывая, что каждый подход имеет свои достоинства и недостатки, осложнения и побочные эффекты, больные локализованным раком предстательной железы должны быть хорошо информированы и самостоятельно участвовать в выборе метода лечения.

Радикальная простатэктомия

Радикальная позадилобковая или промежностная простатэктомия заключается в удалении предстательной железы с семенными пузырьками и дистальной частью семявыносящих протоков с последующим формированием пузырно-уретрального анастомоза. Сравнение промежностной и позадилобковой простатэктомии не выявило значительных различий длительности операции, частоты положительных срезов и послеоперационных осложнений. В последние годы все шире выполняется лапароскопическая радикальная простатэктомия, позволяющая сократить пребывание больного в стационаре и обеспечивающая восстановление нормального мочеиспускания через 5 суток после вмешательства.

Частота серьезных осложнений после радикальной простатэктомии в последние годы значительно снизилась благодаря более анатомичному подходу к операции и накопившемуся опыту хирургов. Смертность колеблется от 0 до 1.2%. Частота поздних осложнений низка. Заслуживающими внимания являются стриктура уретровезикального анастомоза, недержание мочи и импотенция. Стриктура уретровезикального анастомоза (8.7%) развивается в первые 6-12 недель после радикальной простатэктомии. Лечение заключается в бужировании или трансуретральном рассечении стриктуры. Незначительное стрессовое недержание мочи при физической нагрузке, требующее использования 1 прокладки в день, отмечается, по данным Walsh (1994), только у 6% больных. В 2% случаев наблюдается умеренное стрессовое недержание (> 1 прокладки). Полное недержание мочи, требующее имплантации искусственного сфинктера, встречается у 0.8-3% пациентов. Применение нервосберегающей техники позволяет сохранить потенцию у 50%-90% больных.

Радикальная простатэктомия при правильном отборе больных позволяет добиться прекрасных результатов 10- и 15-летней скорректированной выживаемости – 90 и 82% соответственно. В современных публикациях приводятся более высокие показатели выживаемости после радикальной простатэктомии по сравнению с лучевой терапией при сроке наблюдения 10 и 15 лет. Важнейшими прогностическими факторами, влияющими на исход радикальной простатэктомии, являются степень дифференцировки опухоли (сумма баллов по шкале Глисона), стадия T и предоперационный уровень ПСА. Наилучшим прогнозом обладают больные с суммой баллов по шкале Глисона <7 и стадией T1. Высокий предоперационный уровень ПСА является неблагоприятным прогностическим признаком в отношении рецидива болезни.

Несмотря на то, что радикальная простатэктомия традиционно применяется только у больных локализованным раком простаты, ряд авторов считает возможным выполнение хирургического лечения пациентам с клинической стадией T3N0. Отдаленная выживаемость данной группы больных значительно уступает результатам лечения стадий T1-T2, однако при применении адъювантного гормонального и лучевого лечения 10-летняя безрецидивная и общая выживаемость достигают 61% и 70% соответственно.

Неоадъювантная гормональная терапия перед радикальной простатэктомией у больных локальным (T1-T2) раком предстательной железы приводит к уменьшению размеров простаты на 30-50% и снижению частоты наличия опухоли по краю резекции на 18-37%. Несмотря на это, неоадъювантная гормонотерапия не увеличивает длительности безрецидивного периода и выживаемости, что ограничивает ее применение рамками научных исследований.

Неоадъювантная гормональная терапия у больных с местно-распространенным (T3) раком приводит к уменьшению размеров простаты, что соответствует переходу клинической стадии T3 в T2 у 47% больных, что, однако, подтверждается морфологически только в 10% случаев.

Адъювантная терапия после радикальной простатэктомии

Обнаружение ПСА в сыворотке крови у больных после радикальной простатэктомии обычно указывает на местный рецидив или появление метастазов. Время развития биохимического рецидива позволяет с определенной долей достоверности предположить, чем вызвано повышение сывороточного ПСА. У большинства больных появление определяемого ПСА более чем через год после операции связано с местным рецидивом. Напротив, у половины пациентов с появлением ПСА в течение первого года после операции, выявляются отдаленные метастазы. Скорость нарастания ПСА может также косвенно указывать на причину биохимического рецидива.

Адъювантная лучевая терапия

Послеоперационная адъювантная лучевая терапия у больных с патологической стадией T3, суммой баллов по шкале Глисона >7 и ПСА>10 уменьшает риск местного рецидива и улучшает безрецидивную выживаемость. Тем не менее, не существует данных, говорящих об увеличении общей выживаемости и влиянии на развитие отдаленных метастазов. До появления результатов рандомизированных исследований адъювантная лучевая терапия не должна назначаться рутинно. Проведение последней оправдано только при доказанном местном рецидиве. Сочетание адъювантного облучения с гормональной терапией, возможно, позволит получить лучшие результаты.

Адъювантная гормональная терапия

В настоящее время ряд работ показал преимущества ранней максимальной андрогенной блокады после радикальной простатэктомии у больных с метастазами в лимфатические узлы. Однако это справедливо только по отношению к пациентам с диплоидными опухолями.

Монотерапия антиандрогенами (Касодекс 150 мг/сутки) как адъювантное лечение после простатэктомии и лучевой терапии достоверно уменьшает риск прогрессии заболевания при сроке наблюдения до 3-х лет. Тем не менее, пока не известно, оказывает ли влияние адъювантная терапия на общую выживаемость.

Лучевая терапия

Лучевая терапия показана пациентам с локальными формами рака предстательной железы (T1-T2), желающим избежать хирургического лечения или имеющим высокий операционно-анестезиологический риск, а также больным с клинической стадией T3N0M0. В последние годы для оптимизации лучевой терапии широко применяется конформное облучение, позволяющее в трех проекциях выбрать наиболее рациональные условия лучевого воздействия с минимальным влиянием на окружающие ткани, что позволяет увеличить суммарную очаговую дозу с традиционных 60-70 Гр до 81 Гр при разовой очаговой дозе 1.8-2 Гр.

Кандидаты для лучевой терапии должны иметь достаточно долгую ожидаемую продолжительность жизни. У пациентов с высоким риском поражения лимфоузлов (ПСА>10 нг/мл, сумма баллов по шкале Глисона>7) желательно выполнение тазовой лимфаденэктомии, т.к. при наличии метастазов результаты лучевой терапии неудовлетворительные. К сожалению, лимфаденэктомия не выполняется большинству больных, получающим лучевую терапию, что приводит к ошибкам в стадировании. Соответственно, результаты лучевой терапии трудно адекватно сравнить с результатами хирургического лечения, когда патологоанатомом точно определяется стадия Т, G, объем опухолевого узла и состояние лимфатических узлов.

Общая 10- и 15-летняя выживаемость после проведения лучевой терапии, по данным различных авторов, составляет 54-63% и 41-46% соответственно.

Непосредственные местные лучевые реакции разной степени выраженности наблюдаются у значительной части больных со стороны нижних мочевых путей и ректосигмоидного отдела толстой кишки. Большинство из них купируется в течение ближайших 4 месяцев. Импотенция развивается более чем у половины (55-63%) пациентов в отдаленные сроки после окончания лучевой терапии. Другие возможные ближайшие и отдаленные осложнения лучевого лечения включают диарею (1.4-7.7%), ректальное кровотечение (2.6-14.9%), гематурию (2.6-10.8%), стриктуры уретры (4.1-11%), недержание мочи (0.4-1.4%).

Данные последних лет свидетельствуют о преимуществе комбинированного гормоно-лучевого лечения у больных локальным раком предстательной железы с неблагоприятным прогнозом, а также пациентов с клинической стадией Т3. Вопрос о целесообразности применения лучевой терапии у пациентов с метастазами в лимфатических узлах (N+) остается спорным. Ряд работ показал достоверное увеличение безрецидивной выживаемости, улучшение местного контроля, но отсутствие увеличения общей выживаемости по сравнению с применением отсроченного гормонального лечения.

Наблюдение за больными, перенесшими лучевую терапию, не отличается от такового после хирургического лечения. Основой наблюдения является регулярное определение ПСА и выполнение пальцевого ректального исследования. Выполнение радикальной простатэктомии в случае возникновения рецидива после лучевого лечения сопряжено с большим числом осложнений (стриктура пузырно-уретрального анастомоза, недержание мочи) и поэтому выполняется редко.

Брахитерапия

Альтернативным методом лучевого воздействия на предстательную железу при лечении стадии Т1-Т2 является применение брахитерапии или интерстициальной лучевой терапии. Сущность брахитерапии заключается во введении под контролем УЗИ в предстательную железу гранул радиоактивного I^{125} . Доза облучения ткани простаты при использовании монотерапии I^{125} достигает 140-160Гр, при комбинации с наружной лучевой терапией 120Гр. При этом, в отличие от дистанционной лучевой терапии, окружающие ткани практически не страдают. Процедура введения капсул занимает около часа и проводится в амбулаторных условиях, что выгодно отличает ее от других видов лучевого лечения. Результаты брахитерапии рака предстательной железы начальных стадий не уступают дистанционной лучевой терапии. Возможные осложнения включают острую задержку мочи, уретрит, стриктуру уретры, недержание мочи, язвы прямой кишки с возможным кровотечением, образование уретроректального свища, однако частота этих осложнений невелика. У пациентов с клинической стадией Т3 брахитерапия должна сочетаться с наружным облучением.

Заключение

Локальный рак предстательной железы представляет реальную угрозу для жизни и в конечном итоге неизбежно приводит к гибели больного. Использование определения уровня ПСА сыворотки крови позволяет на 5-7 лет раньше диагностировать заболевание, что дает шанс на излечение посредством радикальной простатэктомии или лучевой

терапии. Радикальная простатэктомия является одним из наиболее эффективных методов лечения локального рака простаты с низким числом осложнений и позволяет получить хорошие показатели 10- и 15-летней выживаемости. Больные молодого возраста, без серьезных сопутствующих заболеваний должны рассматриваться как кандидаты для этой операции. Правильный отбор больных необходим для достижения полного лечебного успеха и морального удовлетворения хирурга.

Основным методом лечения больных раком предстательной железы с метастазами в лимфатические узлы и отдаленными метастазами является **гормонотерапия**. Большинство методов эндокринотерапии рака предстательной железы направлено на снижение уровня сывороточного тестостерона путем подавления его синтеза в яичках и коре надпочечников.

Наиболее дешевым и быстрым методом достижения кастрационных уровней тестостерона является **билатеральная орхидэктомия**. Учитывая отрицательный психологический эффект хирургической кастрации, широкое распространение получили методы медикаментозной кастрации аналогами лютеинизирующего гонадотропин-рилизинг гормона (ЛГРГ). Через три недели после начала лечения наступает снижение сывороточного тестостерона до посткастрационных значений.

Ежемесячное подкожное (Золадекс 3.6 мг) или внутримышечное (Диферелин 3.75 мг, Бусерелин 3.75мг и др.) введение длительно действующих (депо-форм) аналогов ЛГРГ гарантирует стойкое "лекарственное выключение" яичек.

В настоящее время наибольшее распространение в нашей стране получил препарат Золадекс, что связано с удобством формы выпуска – готовый к употреблению шприц.

Для достижения наиболее быстрого лечебного эффекта, а также предотвращения феномена «вспышки» после первоначального введения аналогов ЛГРГ, последние часто комбинируют с нестероидными (Касодекс, Флутамид) или стероидными (Андрокур) антиандрогенами.

Механизм действия нестероидных антиандрогенов заключается в конкурентной блокаде рецепторов к андрогенам на клеточном уровне. Стероидные антиандрогены, кроме того, обладают прогестивным эффектом, тормозящим выработку тестостерона по принципу отрицательной обратной связи. Сочетание хирургической или медикаментозной кастрации с нестероидными или стероидными антиандрогенами носит название **максимальной** или **полной андрогенной блокады (МАБ)**, т.к. при этом не только блокируется эндокринная функция яичек, но и нивелируется действие андрогенов, продуцируемых надпочечниками.

В настоящее время МАБ рекомендуется пациентам с угрозой компрессии спинного мозга, выраженным болевым синдромом, когда требуется достижение максимально быстрого эффекта, а также для предотвращения феномена «вспышки». Преимущества МАБ над монотерапией аналогами ЛГРГ в отношении улучшения общей выживаемости остаются спорными, и отмечаются в основном у пациентов с более благоприятным прогнозом, получающих МАБ в течение 2 и более лет.

Ряд исследований показал эффективность и безопасность монотерапии нестероидным антиандрогеном Касодекс в дозе 150мг/сутки при лечении пациентов, желающих как можно дольше избежать негативных побочных явлений кастрации.

Другими препаратами, используемыми для андрогенной блокады, являются аминоклотаимид и кетоконазол. Последние ингибируют синтез андрогенов на уровне надпочечников и яичек и используются в качестве второй линии гормонотерапии.

Препараты эстрогенного действия (синестрол, эстрамустин и др.) подавляют продукцию тестостерона яичками путем торможения секреции гонадотропинов и не действуют на секрецию андрогенов надпочечниками. Применение чистых эстрогенов в настоящее время ограничено из-за выраженной кардиотоксичности.

Независимо от комбинации и последовательности применения препаратов, используемых для гормональной терапии, все пациенты на определенном этапе перестают

отвечать на проводимое лечение. Гормоно-рефрактерное состояние подтверждается стойким повышением сывороточного ПСА при кастрационных уровнях тестостерона и развивается, в среднем, через 12-18 месяцев после начала терапии. Медиана выживаемости больных гормоно-рефрактерным раком составляет 6 месяцев. Прогностическими факторами, независимо влияющими на выживаемость пациентов с вновь выявленным метастатическим раком предстательной железы, являются уровень щелочной фосфатазы, наличие обструкции верхних мочевых путей, G и общий соматический статус. Больные, у которых уровень ПСА в результате андрогенной абляции снизился до нормальных показателей, имеют значительно более долгую ремиссию, по сравнению с пациентами у которых ПСА оставался повышенным на протяжении лечения.

Лечение больных гормонорефрактерным раком предстательной железы носит, в основном, паллиативный характер и направлено на улучшение качества жизни. У пациентов с симптоматическими костными метастазами применение наружной лучевой терапии в дозе 20-40Гр обеспечивает хороший анальгезирующий эффект в 80% случаев, вплоть до полного исчезновения болей. Другим симптоматическим методом лечения костных метастазов является применение радиоактивного стронция-89 (⁸⁹Sr). При парентеральном введении стронций захватывается костной тканью аналогично кальцию. Полный симптоматический эффект отмечают 20% больных. В последнее время активно изучается роль цитотоксической химиотерапии при гормонорефрактерном раке простаты, применение которой на сегодняшний день целесообразно в рамках клинических исследований.

Новым шагом в лечении больных раком предстательной железы с метастазами в кости явилось внедрение в клиническую практику препаратов из группы **бисфосфонатов**. После парентерального введения бисфосфонаты транспортируются кровью в места активной перестройки костной ткани, где они прочно связываются с минеральным матриксом кости. В процессе резорбции костной ткани, остеокласты поглощают бисфосфонаты, что приводит к нарушению ряда крайне важных внутриклеточных реакций, регулирующих функционирование и выживание остеокластов, а следовательно к ингибированию процесса резорбции костной ткани. Таким образом, бисфосфонаты целенаправленно действуют в очагах остеолитической деструкции костей, наблюдаемой при метастатическом поражении скелета. Варианты строения молекулы бисфосфонатов обуславливают их различную активность. Золедроновая кислота (Зомета®), имеющая в циклической боковой цепи два атома азота, на сегодняшний день является самым мощным бисфосфонатом для внутривенного введения и единственно эффективным бисфосфонатом в лечении больных раком предстательной железы.

В отличие от лучевой терапии и радиоизотопных препаратов, Зомета® не обладает миелотоксичностью и может сочетаться с химиотерапией, лучевыми методами и любыми вариантами гормонального лечения.

У больных с костными метастазами, как гормонозависимым, так и гормонорезистентным раком предстательной железы, Зомета® уменьшает вероятность развития патологических переломов, необходимость проведения лучевой терапии, обеспечивает анальгезирующий эффект и возможно обладает противоопухолевым действием. Отсутствие серьезных побочных эффектов и возможность сочетания с любыми методами лечения делает Зомету® методом выбора у больных с костными метастазами. В настоящее время ведутся исследования о возможности применения Зометы® для профилактики и увеличения сроков до появления костных метастазов.

Список литературы

1. Аль-Шукри С.Х. Опухоли мочеполовых органов / С.Х. Аль-Шукри, В.Н. Ткачук. – СПб.: Питер, 2000. – С. 17-46.
2. Антонов А.Г. Диагностика рака простаты у больных с симптомами нарушения мочеиспускания: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Хабаровск, 2002. – 22 с.
3. Бухаркин Б.В. Рак предстательной железы // Совр. онкология. –Т.5. - №2. – 2005. – С. 62-64.
4. Гранов А.М. Лучевая терапия в онкогинекологии и онкоурологии / А.М. Гранов, В.Л. Винокуров. – СПб.: Фолиант, 2002. – 348 с.
5. Давыдов М.И. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2000 г. / М.И. Давыдов, Е.М. Аксель. – М.: РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН, 2002. – 281 с.
6. Дарьялова С.Л. и др. Методика и результаты лучевой терапии рака предстательной железы / С.Л. Дарьялова, А.В. Бойко, Б.Я. Алексеев, Ю.А. Гришина // Рос. онкол. Журнал. -№6. – 2006. – С. 9-13.
7. Клиническая онкоурология / Под ред. Б.П. Матвеева. – М. – 2003. – С. 24-175.
8. Матвеев Б.П., Бухаркин Б.В. Современные возможности лечения гормонрефрактерного рака предстательной железы // Совр. онкология. –Т.5. - №3. – 2005. – С. 114-119.
9. Химиотерапия опухолевых заболеваний // Краткое руководство / Под ред. Н.И. Переводчиковой. – М., 2000. – 391 с.