

Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации

**САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ**

Кафедра онкологии с курсом лучевой диагностики и лучевой терапии

М.Б. Белогурова, В.Ю. Старцев

**КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ
ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

Учебное пособие

*Санкт-Петербург
2014*

УДК 616.65-002-006
ББК 616.65-006.6-085.357

М.Б. Белогурова, В.Ю. Старцев Клиника, диагностика и лечение злокачественных опухолей предстательной железы. Учебное пособие. – СПб.: Издательство ГБОУ ВПО СПбГПМУ, 2014. – 24 с.

Рецензент: заведующий кафедрой урологии ГБОУ ВПО «Первый государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», д.м.н., профессор С.Х. Аль-Шукри

В учебном пособии рассматриваются актуальные вопросы клиники, диагностики и лечения больных раком предстательной железы, с современных позиций клинической онкологии. Приведены актуальные данные об основных показателях (заболеваемости, смертности, одногодичной летальности и т.д.), характеризующих качество оказания медицинской помощи жителям Санкт-Петербурга при данной патологии.

Учебное пособие предназначено для студентов лечебного факультета медицинского ВУЗа

Утверждено
в качестве учебного пособия Методическим
советом ГБОУ ВПО СПбГПМУ
протокол № _____
от « » 20 г.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ ЖИТЕЛЯМ САНКТ-ПЕТЕРБУРГА ПРИ РАКЕ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ЗА 10 ЛЕТ НАБЛЮДЕНИЯ

Злокачественные новообразования (ЗНО) занимают важное место в структуре социально-значимых заболеваний. Среди всех случаев ЗНО важное место занимает рак предстательной железы (РПЖ): в странах Европы ежегодно регистрируется 1,11 млн. больных РПЖ и 370 тыс. случаев смертельных исходов от этого заболевания, – по материалам Международной конференции Eurocon (2012). Согласно свидетельству известных экспертов R.Kvåle (2007) и F.Bray (2010), одновременно с ростом заболеваемости РПЖ у жителей европейских стран, около 50% случаев этого ЗНО регистрируется у мужчин старше 60 лет при аутопсии.

В последние годы наблюдается рост заболеваемости ЗНО у жителей Санкт-Петербурга (СПб). Мы поставили перед собой цель: провести анализ медико-статистических показателей онкологической помощи жителям СПб при РПЖ за 2004-2013 гг. В ходе исследования использованы сведения из форм государственной отчетности (ф. 7 и 35), а также данные учетных форм государственного образца (027-1/у и 030-ГРР).

С 2004 по 2013 гг. в СПб отмечен рост показателей заболеваемости и смертности больных РПЖ (табл. 1): на 63,4% и 35,7%, соответственно (в «грубых» показателях, т.е. на 100 тыс. жителей – на 51,2% и 24,7%).

Таблица 1. Абсолютное число больных ЗНО предстательной железы, взятых на учёт в СПб в 2004 - 2013 гг.

Годы наблюдения	Показатели	
	абсолютные	«грубые»
2004	562	12,1
2005	605	13,0
2006	648	13,7
2007	685	14,4
2008	741	15,6
2009	831	17,3
2010	823	17,0
2011	833	17,0
2012	839	16,9
2013	918	18,3

Прирост «грубых» показателей заболеваемости РПЖ за период наблюдения отмечен у мужчин в возрасте 60 лет и старше (+58,9%, с 33,6 до 53,4 на 100 тыс. жит.).

В общей структуре заболеваемости в 2013 г. РПЖ занял 8-е ранговое место (5,4%), а в структуре смертности – 9-е место (4,5%).

Для оценки качества оказания медицинской помощи учитывается индекс соотношения числа умерших/заболевших (У/З). По свидетельству А. Auvinen (2014), в странах Европы число умерших при РПЖ значительно опережает контингент заболевших этим ЗНО (1:7), потому индекс У/З удерживается в среднем на уровне 85,7%. В СПб соотношение У/З уменьшилось с 66,4% (2004) до 55,1% (2013), что в целом свидетельствует об улучшении диагностики РПЖ в СПб и повышении качества медицинского обеспечения этих больных.

В период наблюдения число случаев РПЖ, впервые выявленного в начальных (I-II) стадиях опухолевого процесса, возросло на 163% в абсолютных показателях (с 215 до 565 чел./год), а «грубый» показатель – с 4,6 до 11,2 на 100 тыс. жителей (табл. 2).

Таблица 2. Распределение числа заболевших ЗНО предстательной железы по стадиям опухолевого процесса в СПб в 2004-2013 гг. (на 100 000 жителей)

Годы наблюдения	Стадии			
	I	II	III	IV
2004	4,6		4,2	2,7
2005	4,8		4,9	2,5
2006	6,2		4,6	2,1
2007	6,9		5,8	1,2
2008	5,7		5,5	1,7
2009	9,4		5,7	1,5
2010	9,1		6,1	1,3
2011	1,6	7,6	6,6	1,6
2012	1,3	9,2	5,6	1,4
2013	1,9	9,3	6,3	1,7

Согласно данным О.И. Аполихина и соавт., (2012) и А.Д. Каприна и соавт. (2013), данная тенденция аналогична ситуации в целом по РФ. В СПб удельный вес больных с IV стадией РПЖ уменьшился на 32,5%, со 126 (2004) до 85 (2013) чел./год, что значительно опережает подобные темпы по РФ, – согласно сведениям, представленным А.Д. Каприным и соавт. (2013).

Показатель одногодичной летальности при РПЖ за 2004-2013 гг. оценить сложно в связи с недостатком статистических данных. По результатам анализа, выполненного за 2009-2013 гг., этот показатель снизился с 14% до 13,4%. Увеличение доли больных, доживших до года после верификации ЗНО, свидетельствует об улучшении качества онкологической помощи этому контингенту пациентов.

При лечении пациентов со злокачественным поражением простаты наибольшее значение уделялось хирургическому методу (анализ за 2010-2013 гг.), однако статистические данные по этому показателю неполные. «Грубый» показатель частоты летальных исходов при РПЖ за 2004-2013 гг. увеличился на 23,9%, что является поводом для осмысления результатов проведенного лечения (табл. 3).

Таблица 3. Динамика показателя смертности у мужчин Санкт-Петербурга при РПЖ и других урологических ЗНО (С61-67) в 2000-2013 гг.

Локализация	Код МКБ-10	Годы наблюдения								% прироста
		2000	2002	2004	2005	2010	2011	2012	2013	
Предстательная железа	С61	15,1	16,6	18,0	18,1	21,1	22,6	20,4	22,3	7,2
Другие мочевые органы	С62-67	19,7	20,5	21,0	19,2	20,5	19,1	16,8	17,6	-2,1
Всего	С61-67	34,8	37,1	39,0	37,3	41,6	41,7	37,2	40,0	5,2

Для оценки преждевременной смертности от РПЖ использован показатель, широко применяемый в Европейских эпидемиологических исследованиях – число потерянных лет потенциальной жизни, т.е. число лет, которое человек мог бы прожить до определенного возраста (в данном случае, до 70 лет), если бы летальный исход от ЗНО не наступил. Эта методика разработана Всемирной организацией здравоохранения и Организацией экономического сотрудничества и развития (ОЭСР) и с начала 90-х годов XX столетия используется во многих странах мира.

Изучена динамика возраста умерших больных РПЖ (из расчета на 100 тыс. жит.) за 2011-2012 гг.: в СПб увеличилось число больных РПЖ, не доживших до 70 лет, – в группе пациентов 60-64 лет, а также среди мужчин 45-49 лет. Это обстоятельство указывает на то, что смертельные исходы от ЗНО простаты все чаще отмечаются не только у людей пожилого возраста, но также среди трудоспособной части жителей города. Подобный анализ позволяет расширить представление о причинах преждевременной смерти, оценить взаимосвязь между мероприятиями по оказанию специализированной медицинской помощи и реальным их эффектом.

Выводы: С учетом приведенных показателей, в Санкт-Петербурге следует внедрить систему мониторинга пациентов с подозрением на ЗНО предстательной железы, что позволит быстро получать и анализировать информацию о сроках и этапах обследования больных, а также

унифицировать систему кодирования ЗНО, согласно МКБ-Х (7 издание, 2011 г.). Это позволит обеспечить преемственность медицинской информации в любом лечебном учреждении города.

Целесообразно продолжить формирование теоретической базы знаний по онкоурологии путем создания блока информации в программе сертификационных курсов для урологов и для онкологов. Снижение показателя смертности среди пациентов с ЗНО предстательной железы возможно путем улучшения медицинского обеспечения больных с впервые выявленным РПЖ, в том числе больных гормоно-резистентным РПЖ. Необходимо и дальше совершенствовать хирургический, лекарственный, лучевой методы лечения больных РПЖ и, что немаловажно – обеспечить полноценный диспансерный этап наблюдения этих пациентов.

Приведенные выше статистические данные мертвы без их научного осмысления и организационно-административных решений, что настолько же актуально, как и совершенствование новых лечебных технологий.

Основные сведения об эпидемиологии, диагностике, лечении, а также профилактике злокачественного поражения предстательной железы приведены в данном учебном пособии.

РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Рак предстательной железы (РПЖ) – одно из наиболее часто встречаемых онкологических заболеваний у мужчин. В экономически развитых странах эта патология выходит на первое место по заболеваемости и на второе место среди причин смерти от онкологических заболеваний, после рака легких, трахеи и бронхов.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ. Уровень заболеваемости РПЖ различается в отдельных странах: одно из первых мест по данному показателю занимают США с наиболее высоким показателем заболеваемости в популяции афроамериканцев (116 на 100 тыс. жителей). По свидетельству Pienta K., Smith D. (2005), среди чернокожего населения Африки РПЖ встречается редко.

В Южной Америке, как в европейских странах, средняя заболеваемость составляет 20-50 на 100 тыс. жителей. Заболеваемость РПЖ среди китайцев и японцев, проживающих у себя на родине, достаточно низка, однако при переселении этих людей в Лос-Анджелес и на Гавайи данный показатель значительно возрастает. По результатам многочисленных исследований, доказана роль алиментарного фактора (характер питания) и ожирения в качестве критериев роста показателя заболеваемости РПЖ. Таким образом, к факторам, увеличивающим вероятность развития РПЖ, относят: возраст (старше 50 лет); этническая принадлежность; миграция в регионы с высокой заболеваемостью; наличие РПЖ у кровных родственников; алиментарный фактор (преимущественное потребление ненасыщенных жиров животного происхождения – омега 6)

По данным В.И. Чиссова и соавт. (2012), в России в 1998-2008 гг. прирост абсолютного числа заболевших РПЖ составил 134%. В Санкт-Петербурге за 2004-2013 гг. отмечен рост абсолютного числа заболевших (на 63,4%) и умерших (на 35,7%) жителей города, больных РПЖ (или в «грубых» показателях, т.е. на 100 тыс. жителей – на 51,2% и 24,7%).

ЭТИОЛОГИЯ РПЖ. Предстательная железа имеет достаточно сложную нейроэндокринную регуляцию, находясь под гормональным влиянием яичек, коры надпочечников и аденогипофиза. В свою очередь, регуляция синтеза и функций гормонов, вырабатываемых этими органами, осуществляются гипоталамусом, под воздействием которого соблюдается контроль процессов роста, деления и дифференцировки клеток предстательной железы. Нарушение контроля гормональной регуляции и мутации на уровне генома, передающиеся по мужской линии, обуславливают формирование ЗНО предстательной железы.

Первоначально небольшие скопления раковых клеток ограничиваются предстательной железой. Это состояние известно как «простатическая

интраэпителиальная неоплазия» (ПИН). В настоящее время нет прямых доказательств, что ПИН является предшественником РПЖ, однако доказана тесная взаимосвязь с возможностью злокачественного процесса. С течением времени раковые клетки начинают размножаться и распространяться за пределы железистой доли с формированием опухоли. В конце концов, рак предстательной железы проявляет свойства злокачественной опухоли, распространяясь в другие органы и системы. Этот процесс носит название «метастазирование». РПЖ наиболее часто метастазирует в кости, лимфатические узлы, прямую кишку и мочевой пузырь.

Доказана предрасположенность к данному виду рака при семейном анамнезе. «В случае если родственник 1-й степени родства (отец) болен РПЖ, риск заболеть возрастает вдвое; в случае заболевания 2-х родственников 1-й степени родства и более (отец и родной брат), риск заболеть возрастает в 5-11 раз», – свидетельствовали Gronberg H. et al. в журнале Cancer (1996).

Одним из примеров антионкогенов, играющих определенную роль в этиологии РПЖ, является белок p53, отсутствие которого приводит к увеличению частоты появления различных форм рака.

Важнейшей биологической особенностью РПЖ является **многообразие** форм естественного развития этого ЗНО:

- Латентный рак
- Клинически манифестированные формы

Латентный РПЖ. Опухоль обнаруживается только при гистологическом исследовании и *не проявляется клинически*. Частота проявлений латентного РПЖ относительно одинакова во всем мире и увеличивается с возрастом: в 50 лет определяется у 15% мужчин; к 80 годам – у 75% мужчин. К факторам, снижающим вероятность перехода латентного РПЖ в клинически значимый рак, относят: диету, богатую соевыми продуктами (фитоэстрогены); потребление микроэлементов и фитонутриентов (селен, цинк, ликопин, полифенолы); ограничение жиров животного происхождения; использование ингибиторов 5- α -редуктазы (финастерид, дутастерид) снижает риск развития ЗНО на 24,8%; потребление зеленого чая (эпигаллокатехины).

Медленно прогрессирующие, или «индолентные» формы РПЖ длительно не образуют метастазов (т.н. «клинически незначимые»). Опухоль недоступна пальпации и НЕ выявляется традиционными методами визуализации.

КЛАССИФИКАЦИЯ РПЖ (2009 г., седьмое издание).

T – первичная опухоль

T_x - опухоль не может быть оценена

T₀ - нет данных в пользу опухоли

T_{is} - carcinoma in situ

T₁ – клинически не определяемая опухоль, непальпируемая и невидимая при визуализации: T_{1a} – опухоль, случайно выявленная при патоморфологическом исследовании, < 5% объема биопсийного материала; T_{1b} - опухоль, случайно выявленная при патоморфологическом исследовании, > 5% объема биопсийного материала; T_{1c} – опухоль выявлена при пункционной биопсии (при повышенном уровне простатического специфического антигена, или ПСА).

T₂ - опухоль локализована в предстательной железе: T_{2a} – опухоль занимает менее половины объема одной доли; T_{2b} – опухоль более половины объема одной доли; T_{2c} – опухоль занимает обе доли простаты.

T₃ – распространение опухоли за пределы капсулы органа: T_{3a} – распространение за пределы капсулы простаты (одно- или двустороннее), включая микроскопическое прорастание в шейку мочевого пузыря; T_{3b} – прорастание в один или оба семенных пузырька.

T₄ – опухоль подрастает к окружающим тканям (стенку таза, прямую кишку, шейку мочевого пузыря) или прорастает в них.

N - регионарные лимфатические узлы

N_x – недостаточно данных для оценки регионарных лимфатических узлов,

N₀ – метастазы в регионарных лимфатических узлах отсутствуют,

N₁ - метастазы в регионарных лимфатических узлах.

M - отдаленные метастазы

M_x - недостаточно данных для оценки отдаленных метастазов

M₀ – отдаленные метастазы отсутствуют

M_{1a} – метастазы в одном или нескольких нерезионарных лимфатических узлах

M_{1b} – метастазы в костях

M_{1c} – метастазы в других тканях и органах.

Стадия заболевания устанавливается с учетом классификации по TNM и степени дифференцировки опухоли:

G₁ – высокодифференцированная опухоль,

G₂ – умереннодифференцированный рак,

G₃ – низкодифференцированная неоплазия.

Для объективизации критерия «G» используется оценка дифференцировки РПЖ по **Gleason (Глисон)**. Как правило, РПЖ представлен опухолевыми клетками разной дифференцировки, поэтому для количественной оценки используется сумма двух наиболее часто встречающихся вариантов: сумма 2-3 свидетельствует о высокой, 4-7 – об

умеренной и 8-10 – о низкой степени дифференцировки. Для прогноза развития РПЖ учитывают множество факторов (табл. 4, 5).

Таблица 4. Группировка ЗНО предстательной железы по стадиям, в соответствии с современными рекомендациями

Стадия I	T ₁	N ₀	M ₀	G ₁
Стадия II	T _{1a}	N ₀	M ₀	G ₂₋₃
	T _{1b}	N ₀	M ₀	Любая G
	T _{1c}	N ₀	M ₀	Любая G
	T ₂	N ₀	M ₀	Любая G
Стадия III	T ₃	N ₀	M ₀	Любая G
Стадия IV	T ₄	N ₀	M ₀	Любая G
	Любая T	N ₁	M ₀	Любая G
	Любая T	Любая N	M ₁	Любая G

Таблица 5. Прогностические факторы поведения опухоли у больных РПЖ (2009)

Группа прогноза	T	N, M	ПСА	Сумма Gleason
Группа I	T _{1a-c} , T _{2a}	N ₀ M ₀	< 10	≤ 6
Группа IIА	T _{1a-c} T _{2a-b}	N ₀ M ₀ N ₀ M ₀	< 20	7
			≥ 10, < 20	≤ 6
			< 20	≤ 7
Группа IIВ	T _{2c} T ₁₋₂ T ₁₋₂	N ₀ M ₀ N ₀ M ₀ N ₀ M ₀	Любой	Любая
			≥ 20	Любая
			Любой	≥ 8
Группа III	T _{3a-b}	N ₀ M ₀	Любой	Любая
Группа IV	T ₄	N ₀ M ₀	Любой	Любая
	Любая	N ₁ M ₀	Любой	Любая
	Любая	N любая M ₀	Любой	Любая

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ. В большинстве случаев РПЖ выявляется в запущенных стадиях заболевания: **начальных проявлений практически нет.** В ряде случаев больной отмечает жалобы, характерные для других урологических заболеваний (например, для аденомы предстательной железы). К подобным проявлениям относят **обструктивные** (вялая струя мочи) и **ирритативные** (дизурия, императивные позывы к мочеиспусканию, ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря) **симптомы**, которые проявляются в случаях запущенного рака. Также, отмечаются: макрогематурия (при распространении опухоли в область шейки мочевого пузыря) и боли в поясничной области (при обструкции устьев

мочеточников опухолью или при наличии метастазов в поясничном отделе позвоночника).

РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА бессимптомных форм болезни (скрининг) с определением простатического специфического антигена (ПСА), пальцевого и/или ультразвукового ректального обследования пока не продемонстрировали возможность существенного увеличения выживаемости больных.

По данным Европейского рандомизированного исследования по скринингу рака предстательной железы (ERSPC), опубликованным A.Auvinen et al. (2014), при скрининге удается установить 1 случай РПЖ на 1055 мужчин, что позволяет предотвратить 1 случай смерти на 37 выявленных больных РПЖ. Таким образом, для полномасштабного результативного скрининга необходимы:

1. Большая выборка в популяции.
2. Качественная диагностика рака.

ДИАГНОСТИКА БОЛЬНЫХ РПЖ. При подозрении на РПЖ обследование начинается с определения **уровня сывороточного ПСА**. ПСА – гликопротеид с высокой протеолитической активностью, продуцируется клетками секреторного эпителия предстательной железы, являясь составной частью простатического секрета. Согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов, EAU (2013), референтное значение этого показателя в норме не превышает 2,5 нг/мл.

Показатель ПСА используется как для первичной диагностики, так и для мониторинга во время лечения (незначительное снижение ПСА через 3 месяца от начала лечения свидетельствует о неэффективности терапии). По многочисленным исследованиям, ПСА специфичен для ткани предстательной железы, но не рассматривается как специфический опухолевый маркер для ранней диагностики РПЖ. При низко и недифференцированных формах рака предстательной железы изначальная концентрация ПСА может оказаться в нормальных пределах.

Установлено, что содержание сывороточного ПСА повышается при:

- Раке предстательной железы;
- Аденоме предстательной железы;
- Простатите;
- Эякуляции накануне исследования
- После выполнения медицинских процедур: массаж предстательной железы, цистоскопия или любое другое уретральное вмешательство.

Отмечена недостаточная чувствительность этого метода для определения латентного, фокального высокодифференцированного РПЖ.

На практике часто используется, так называемый, «**простатический индекс здоровья**» (**prostate health index**), для вычисления которого применяют показатели общего и свободного ПСА. Соотношение показателей свободного ПСА к общему существенно повышает точность лабораторного исследования: при РПЖ, как правило, этот результат не превышает 15%, а у больных с аденомой предстательной железы – он составляет 18-83%.

После определения ПСА выполняется **пальцевое ректальное исследование**: определяют размеры органа, симметричность и границы долей, консистенцию и плотность ткани, наличие уплотнений, подвижность железы в отношении окружающих тканей, болезненность, состояние слизистой оболочки прямой кишки над предстательной железой.

На следующем этапе диагностики выполняется **УЗИ органов малого таза**. Преимущественно используют трансректальный датчик, что позволяет выявить опухоль до 4 мм в диаметре. Характерным признаком опухоли при УЗИ является наличие узла в периферической зоне неправильной формы, с пониженной эхогенностью. Методика УЗИ широко используется для топической диагностики подозрительных участков предстательной железы при выполнении **трепан-биопсии простаты**. Kanao K. et al. (2013) отмечают, что «...почти все опухоли простаты объемом $\geq 0,5$ мл можно выявить при помощи трансректальной пункционной биопсии с количеством биоптатов 14–18 и длиной биоптата 22 мм».

В настоящее время активно используется метод **Гистосканирования** (hystoscaning) – изменение физических свойств отраженного сигнала («сигнала обратного рассеивания») при взаимодействии ультразвуковых волн с тканью. Сигнал обратного рассеивания (по существу, радиочастотный) включает многочисленные параметры, различающиеся для злокачественных и неизмененных тканей. По данным Macek et al. (2013), чувствительность исследования достигает 90% при верификации РПЖ. После компьютерной статистической обработки отраженного сигнала повышается точность выполнения биопсии.

В настоящее время используется множество новых методов для выявления патологических зон предстательной железы – например, методика **Тканевого резонансного взаимодействия** (Tissue Resonance Interaction Method, – методика описана С. Bellorofonte et al., 2005). Метод основан на регистрации различий электромагнитного потенциала у нормальных и

злокачественных тканей в постоянном электромагнитном поле (чувствительность 95,5%, специфичность 42,7%).

Критерий «М» (отдаленные метастазы) оценивается с учетом клинической картины и данных дополнительных методов исследования. Наиболее часто отдаленные метастазы РПЖ определяют в костях таза, в поясничном отделе позвоночника, бедренных костях и ребрах, реже в печени, головном мозге, легких, нерегионарных лимфоузлах. В частности, отдаленные метастазы могут быть заподозрены на основании увеличения показателей ПСА >30 нг/мл, а также повышения уровня щелочной фосфатазы крови в несколько раз.

Радионуклидная сцинтиграфия костей скелета (остеосцинтиграфия) позволяет заподозрить остеобластические метастазы. Подобные результаты неспецифичны, поскольку изменения костной ткани наблюдаются и после перенесенных переломов, ушибов, периостита. В таких случаях большей информативностью обладает МРТ или прицельная рентгенография пораженного участка кости. Остеолитические метастазы (дефекты костной ткани) выявляются только **при использовании МРТ**.

В настоящее время в мире используется исследование мочи, выпущенной больным РПЖ, с более высокой специфичностью (**РСА3**). Кроме того, в тканях простаты, пораженной раком, определяется **простатспецифический онкоген РТ1-1**, обнаруживаемый только в ткани злокачественного новообразования.

Высокая себестоимость подобной диагностики пока не позволяет использовать эти методы в рутинной практике.

ЛЕЧЕНИЕ ЛОКАЛИЗОВАННОГО РПЖ. У больных высокодифференцированным интракапсулярным РПЖ 10^{-летней} выживаемость составляет до 94% после любого варианта лечения. При выборе варианта лечения учитывают клиническую стадию и гистопатологическую классификацию, возраст и общий статус больного (по шкале ECOG или по индексу Карновского), а также выраженность сопутствующей патологии.

Перед окончательным принятием решения о лечебной тактике пациентов информируют о потенциальной пользе и риске различных методов лечения (табл. 6).

Таблица 6. Основные факторы выбора варианта лечебной тактики у больных РПЖ

Вариант лечебной тактики	Факторы выбора способа лечения больного			
	Стадия опухоли	Возраст больного	Степень дифференцировки	Клинические проявления
Выжидательное наблюдение	T ₁₋₂ N ₀ M ₀	>70 лет	G ₁	Незначительные симптомы или их отсутствие
Радикальная простатэктомия +/- тазовая лимфаденэктомия	T _{1b-3} T ₀ M ₀	< 70 лет	G ₁₋₃	
Брахитерапия простаты	T _{1b-2} N ₀ M ₀	< 70 лет	G ₂ , ПСА < 15 нг/мл	
Дистанционная лучевая терапия	T ₁₋₄ N+M ₀	любой	G ₁₋₃	

В настоящее время больные локализованным РПЖ, ожидаемая продолжительность жизни которых составляет 10 лет и более, являются кандидатами для выполнения хирургического лечения – **радикальной простатэктомии (РПЭ)**.

Впервые подобная операция (из промежностного доступа) была выполнена Hung Yong в 1904 г. Автор использовал модификацию промежностного доступа к предстательной железе, разработанного российским хирургом А.Г. Подрезом (1887). Позадилонный доступ к предстательной железе при РПЖ впервые применен Van Stockum в 1909 г.

При РПЭ полностью удаляется предстательная железа, семенные пузырьки и парапростатическая клетчатка с регионарными лимфатическими узлами и простатической частью мочеиспускательного канала. Из послеоперационных осложнений РПЭ выделяют эректильную дисфункцию, недержание мочи, стриктуру уретры. Снижение частоты развития осложнений зависит от техники проведения различных этапов РПЭ.

За последнее десятилетие РПЭ все чаще проводится лапароскопическим методом или с использованием робота Da Vinci. Несмотря на достаточную длительность операции (в среднем 3,5-4 часа), лапароскопический метод безопасен в плане предупреждения кровопотери и профилактики рецидива, а кроме того создаются лучшие условия для сохранения нервных пучков и наложения анастомоза.

Преимущества лапароскопического метода, в сравнении с открытой хирургией:

- Лучшая визуализация тканей, анатомических образований и сосудисто-нервных пучков;
- Нивелирование влияния тремора рук хирурга (при использовании робота)
- Щадящее, «деликатное» рассечение тканей и прецизионное их сшивание при создании анастомозов;
- Существенное уменьшение кровопотери;
- Снижение риска раневой инфекции;
- Сокращение сроков госпитализации и реабилитации пациентов.

После выполнения РПЭ уровень сывороточного ПСА нормализуется в течение 2-х месяцев. Первый контрольный визит больные совершают через 3 месяца после РПЭ. Далее больные наблюдаются с периодичностью 1 раз в год.

Несмотря на достижения в диагностике локализованных форм РПЖ, тщательно отработанную технику выполнения РПЭ, большое число пациентов обращаются к врачу в запущенных стадиях заболевания, с признаками инфравезикальной обструкции. В этих случаях, наряду с традиционными методами лечения (гормонотерапия, химиотерапия, лучевая терапия), используется **трансуретральная резекция предстательной железы (ТУРП)**. При сдавлении устьев мочеточников и нарушении пассажа мочи из почки широко применяется **чрескожная пункционная нефростомия** (перкутанное дренирование лоханки почки под контролем УЗИ) или **внутреннее стентирование мочеточника**, – позволяет уменьшить давление в полостной системе почки, купировать воспалительный процесс, улучшить качество жизни больного.

Дистанционная лучевая терапия (ЛТ) – альтернатива РПЭ при РПЖ в стадиях T₁₋₂N₀₋₁M₀. Отдаленные результаты облучения и радикальных операций у больных РПЖ сопоставимы. Ранее, в период использования гамма-терапевтических установок, отмечались многочисленные постлучевые осложнения (циститы, ректиты, развитие фиброза в полости малого таза). Применение трехмерного (3-D) дозиметрического планирования, **дистанционного конформного облучения** и модулированной по интенсивности ЛТ снижает лучевую нагрузку на мочевой пузырь и прямую кишку и, тем самым, уменьшает число лучевых повреждений.

Очаговая СОД при проведении дистанционного облучения составляет 66-72 Гр (РОД=1,8-2,0 Гр, 6-7 недель). При новообразованиях, ограниченных предстательной железой, без признаков поражения лимфатических узлов и высокой степени дифференцировки опухоли в зону облучения обычно включают предстательную железу с капсулой, парапростатическую клетчатку, семенные пузырьки и шейку мочевого пузыря. При распространенном процессе или категории «G₃» лучевому воздействию

подвергают и регионарные лимфатические узлы. При лечении больных РПЖ наиболее часто используется многопольное или ротационное облучение.

После проведения радикального курса ЛТ уровень ПСА составляет менее 1 нг/мл.

В клинической практике активно используется **брахитерапия** – контактный метод облучения предстательной железы (I^{125} , Pd^{103} , Ir^{192}). Различают варианты брахитерапии: стандартный метод (промежностный, параректальный) и высокодозный. Контактный метод ЛТ может быть дополнен дистанционным облучением.

Заместительная гормональная терапия (ЗГТ) – традиционный метод лечения больных РПЖ. Около 80% раковых опухолей простаты относят к гормоночувствительным, поэтому кастрация при лечении больных РПЖ эффективна. По результатам многих исследований, кастрация приводит к уменьшению размеров предстательной железы.

Кастрация, как этап **Максимальной андрогенной блокады**, проводится **хирургическим** (двусторонняя гемикастрация, или двусторонняя орхиэпидидимэктомия) или **медикаментозным** путем. Применение агонистов лютеинизирующего релизинг гормона (ЛГРГ), вырабатываемого гипофизом, помимо терапевтического, имеет диагностическое значение. Если в течение 3 месяцев после применения этого препарата уровень ПСА остается высоким, – опухоль признается гормонорезистентной (устойчивой к гормональному воздействию), и больному проводят иные виды терапии (касодекс, антагонисты ЛГРГ, цитостатики). Через 1-1,5 года эффект ЗГТ у 35-40% пациентов снижается, о чем свидетельствует рост показателя ПСА и появление новых метастазов. ЗГТ применяется как монотерапия, так и в комбинации с хирургическим лечением и ЛТ.

ЛЕЧЕНИЕ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РПЖ преимущественно гормональное: LHRH аналоги + антиандрогены, в течении 4 недель или химиотерапия (митоксантрон, эстрамустин, доцетаксел). С паллиативной целью могут использоваться противовоспалительные препараты и наркотические средства (при генерализованном болевом синдроме), а также ЛТ и радиоизотопы (при костных болях).

Другими **альтернативными методами лечения больных РПЖ** являются: криоабляция опухоли, фотодинамическая терапия, высокоинтенсивный сфокусированный ультразвук (HIFU – High-Intensity Focused Ultrasound), Кибер-нож (Cyber knife). Не исключено, что за этими методиками и их модификациями – будущее онкоурологии.

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ. Скорость развития РПЖ отличается от большинства онкологических заболеваний менее выраженными темпами злокачественного роста. По данным Европейского общества медицинской онкологии (ESMO), **10^{-летняя} выживаемость** больных РПЖ в начальных стадиях, без лечения, **составляет 68%**.

Применяемая в этих случаях РПЭ позволяет увеличить этот показатель лишь на 5% (до 73%).

ПРОФИЛАКТИКА. Потребление ряда лекарств и витаминов может помочь предотвратить рак простаты, что доказано результатами многочисленных исследований. Так, в 2001 г. Мазо Е.Б. и Мешков В.В. привели данные о значении ежедневного приема пищевых добавок, содержащих высокие концентрации витамина Е и селена, для профилактики РПЖ. Эти результаты позже подтвердили A.Steinbrecher et al. (2010) и R.Hurst et al. (2012).

Доказана роль ликопина (предшественника витамина А) в профилактике рака простаты. По данным Газиева А.И. (2001) и Ford N.A. et al. (2011), это соединение характеризуется антиоксидантным индексом, десятикратно превышающим активность витамина Е, а также высокой способностью подавления инсулиноподобного фактора роста. Результаты эпидемиологических исследований Ford N.A. et al. (2011) показали, что в регионах с высоким потреблением пищевых ликопинов зарегистрировано снижение показателей заболеваемости раком простаты.

По данным Национального противоракового института (США), эстрогены из ферментированных соевых бобов и других растительных источников (так называемые, «фитоэстрогены») также может помочь в профилактике этого заболевания.

Jacobs E.J. et al. и Shannon J. et al. в 2005 году сообщали о высоком эффекте лекарств, блокирующих превращение тестостерона в его неактивную форму, дигидротестостерон – финастерида и дутастерида. Ian M.T. et al. и Grubb R.L. et al. в 2013 году подтвердили, что финастерид способен блокировать рост неагрессивных опухолей простаты, не повышая риск развития более агрессивных форм, а дутастерид снижает частоту развития низкодифференцированных форм аденокарциномы.

По данным Dennis L.K. et al. (2002) и Bettuzzi S. et al. (2006), употребление зеленого чая может быть высокоэффективным методом профилактики РПЖ благодаря воздействию полифенолов (эпигаллокатехин-3-галлат, или EGCG).

Напротив, результаты исследований американских ученых, опубликованные в журнале Национального института рака (2007), свидетельствовали о том, что прием поливитаминов более семи раз в неделю

может увеличить риск развития ЗНО простаты. Ученые рекомендовали здоровым людям прием хорошо сбалансированной диеты, богатой клетчаткой и крестоцветными овощами (цветная капуста, брокколи), а также снизить потребление мяса. Пользу крестоцветных ученые связывают с содержащимися в них фитохимическими производными (индол-3-карбинол), обладающих выраженными антиандрогенными и иммуномодулирующими свойствами.

Приведены основные эффекты препаратов и витаминов, способствующих профилактике рака предстательной железы или предотвращающих его стремительное развитие. Список подобных исследований продолжается до сегодняшнего дня и достаточно обширен.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С учетом высокой распространенности ЗНО предстательной железы среди мужчин всего мира, вопросы профилактики, ранней диагностики и своевременного лечения больных РПЖ чрезвычайно актуальны.

В структуре онкологической патологии у мужчин, проживающих в США, рак предстательной железы давно вышел на первые позиции. Подобная ситуация во многом обусловлена реализацией государственных программ скрининга РПЖ в этой стране, благодаря чему эта патология преимущественно выявляется в ранних стадиях. Вовремя проведенное радикальное лечение обеспечивает пациенту из США более длительный период активной жизни.

В системе здравоохранения Российской Федерации подобные программы на государственном уровне пока не проводятся. Рак простаты в ранней стадии выявляется при обследовании пациента по поводу других заболеваний или в ходе плановой диспансеризации мужского населения, на основании уровня сывороточного PSA. Качественное взаимодействие врача-онколога с пациентом, у которого впервые в жизни выявлен рак, невозможно представить без грамотного гистологического заключения после биопсии предстательной железы, правильного стадирования опухолевого процесса и прогнозирования поведения ЗНО. Для этой цели используют современные номограммы и учитывают множество других факторов (плотность PSA, сумма Глисона, протяженность опухолевого поражения в столбике биопсийной ткани и др.).

В настоящее время в онкологическую практику активно и регулярно внедряются новые, высокоспецифичные методы диагностики опухолей. Тем не менее, только лишь разнообразие методик не позволит увеличить продолжительность жизни больных со злокачественным поражением предстательной железы.

Только думающий специалист, опытный и беспристрастный, постоянно повышающий свой профессиональный уровень, даст мужчине шанс справиться с агрессивным недугом и преодолеть страх перед пугающей неизвестностью.

СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аполихин О.И., Сивков А.В., Солнцева Т.В., Комарова В.А. Анализ урологической заболеваемости в Российской Федерации в 2005-2010 годах // Экспериментальная и клиническая урология. – 2012. – № 2. – С. 4-13
2. «Состояние онкологической помощи населению России в 2002 году» / под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М., 2003. – 235 с.
3. «Состояние онкологической помощи населению России в 2012 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой // М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России. – 2013. – 230 с
4. Bettuzzi S., Brausi M., et al. Chemoprevention of human prostate cancer by oral administration of green tea catehinahius in volunteers with high-grade PIN: Apreliminary report from a one-year proof-of-principle study. *Cancer Res.* – 2006. – 66(2): 1234-40
5. Bray F., Lortet-Tieulent J., Ferlay J. et al. Prostate cancer incidence and mortality trends in 37 European countries: An overview. *Eur. Open J. of Cancer.* – 2010. – 46: 3040–3052
6. "Chemicals in Meat Cooked at High Temperatures and Cancer Risk" National Cancer Institute
7. Dennis L.K., Lynch C.F., Torner J.C. "Epidemiologic association between prostatitis and prostate cancer". *Urology.* – 2002. – 60 (1): 78–83
8. Ford N.A., Elsen A.C., Zuniga K. et al. Lycopene and apo-12'-lycopenal reduce cell proliferation and alter cell cycle progression in human prostate cancer cells. *Nutr Cancer.* – 2011. – 63 (2): 256-63
9. Grubb R.L., Andriole G.L., Somerville M.C. et al. The REDUCE Follow-Up Study: low rate of new prostate cancer diagnoses observed during a 2-year, observational, follow-up study of men who participated in the REDUCE trial. *J Urol.* – 2013. – 189(3): 871-7
10. Hurst R., Hooper L., Norat T., et al. Selenium and prostate cancer: systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* – 2012. – 96 (1): 111-22
11. Ian M.T., Phyllis J.G., Catherine M.T. et al. Long-Term Survival of Participants in the Prostate Cancer Prevention Trial. *N Engl J Med.* – 2013. – 369: 603-610
12. Kvåle R., Auvinen A., Adami H.-O. et al. Interpreting Trends in Prostate Cancer. Incidence and Mortality in the Five Nordic Countries. *J Natl Cancer Inst.* – 2007. – 99: 1881–7
13. Jacobs E.J., Rodriguez C., Mondul A.M. et al. "A large cohort study of aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs and prostate cancer incidence". *J. Natl. Cancer Inst.* – 2005. – 97 (13): 975–80
14. Shannon J., Tewoderos S., Garzotto M. et al. "Statins and prostate cancer risk: a case-control study". *Am. J. Epidemiol.* – 2005. – 162 (4): 318–25.

15. Steinbrecher A., Méplan C., Hesketh J. et al. Effects of selenium status and polymorphisms in selenoprotein genes on prostate cancer risk in a prospective study of European men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* – 2010. – 19 (11): 2958-68
16. Veterans exposed to Agent Orange have higher rates of prostate cancer recurrence". *Medical College of Georgia News.* May 20, 2007.

ЗАДАНИЯ ДЛЯ ТЕСТОВОГО КОНТРОЛЯ

1. Мужчине 55 лет проведено исследование сыворотки крови на PSA, результат $PSA_{\text{общ}}$ оказался равным 10,2 нг/мл. Вы врач-специалист, и мужчина впервые на Вашем приеме. Предъявляет жалобы на периодические боли в поясничном отделе позвоночника, дизурии не отмечает.

Каковы Ваши дальнейшие действия?

- A. Пальцевой ректальный осмотр и УЗИ органов малого таза
- B. Динамическое наблюдение пациента
- C. Исследование сыворотки крови на $PSA_{\text{своб}}$
- D. Заместительная гормональная терапия
- E. МРТ органов малого таза и исследование $PSA_{\text{своб}}$

2. Больному Р., 64 л. установлен диагноз: Рак предстательной железы. Гистологически подтвержден диагноз: $T_2N_0M_0G_1$. В предстательной железе определяется узел до 5 см в диаметре. По данным КТ метастазов в лимфатических узлах и отдаленных органах не выявлено, показатель $PSA_{\text{общ}} = 12$ нг/л (соотношение $PSA_{\text{своб}} / PSA_{\text{общ}} = 9,2\%$).

Определите метод лечения данного больного:

- A. Дистанционная телегаммотерапия + гормонотерапия.
- B. Хирургическое лечение.
- C. Заместительная гормональная терапия.
- D. Химиотерапия.
- E. Лучевая терапия + гормонотерапию.

3. Больному Р., 72 лет, установлен диагноз: Рак предстательной железы $T_{3a}N_0M_0G_2$. Проведен курс лучевой терапии в суммарной дозе 60 Гр, расщепленным курсом в 2 этапа ($СОД_1 = 40$ Гр + после 3 недельного перерыва $СОД_2 = 20$ Гр). Лечение перенес удовлетворительно. Показатель $PSA_{\text{общ}}$ после курса лечения 2,0 нг/л.

Какая дальнейшая тактика предполагается для этого больного?

- A. Гормональная терапия.
- B. Продолжение лучевой терапии.
- C. Химиотерапия.
- D. Симптоматическая терапия.
- E. Наблюдение в динамике.

4. У больного Г., 64 г. верифицирован Рак предстательной железы T_{2c}N₀M₀G₃. По результатам дополнительных методов обследования, отдаленных метастазов не выявлено. PSA_{общ} > 30 нг/л. Начат курс заместительной гормонотерапии.

Какой вариант лучевой терапии предпочтителен в ходе комбинированного лечения?

- A. Облучение на линейном ускорителе.
- B. Телегамматерапия.
- C. Брахитерапия.
- D. Облучение на линейном ускорителе + брахитерапия.
- E. Рентгентерапия.

5. Больной И., 53 г. обратился к врачу с жалобами на хроническую задержку мочи, которая проявляется частым мочеиспусканием в ночное время, с чувством неполного опорожнения мочевого пузыря. При пальпации живота определяется увеличенный мочевой пузырь, ректально верифицирована равномерно уплотненная предстательная железа, при УЗИ – неровность стенок мочевого пузыря, объем остаточной мочи около 150 мл. В анализе мочи – множество эритроцитов.

План дальнейшей тактики для данного пациента:

- A. Трансректальная биопсия предстательной железы.
- B. Цитологическое исследование осадка мочи.
- C. КТ органов малого таза + ТУР-биопсия образования.
- D. Надлобковое дренирование мочевого пузыря.
- E. Открытая эпицистостомия с ревизией полости мочевого пузыря и биопсией образования под контролем глаза.

Ответы: 1-Е, 2-В, 3-А, 4-А, 5-С

ОГЛАВЛЕНИЕ

<i>ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ ЖИТЕЛЯМ САНКТ-ПЕТЕРБУРГА ПРИ РАКЕ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ЗА 10 ЛЕТ НАБЛЮДЕНИЯ</i>	<i>3</i>
<i>РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ</i>	<i>7</i>
<i>ЗАКЛЮЧЕНИЕ</i>	<i>19</i>
<i>СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ</i>	<i>20</i>
<i>ЗАДАНИЯ ДЛЯ ТЕСТОВОГО КОНТРОЛЯ</i>	<i>22</i>
<i>ОГЛАВЛЕНИЕ</i>	<i>24</i>