

А. В. СТРОЦКИЙ, Е. И. ЮШКО

**РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ
ЖЕЛЕЗЫ**

Минск БГМУ 2015

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА УРОЛОГИИ

А. В. СТРОЦКИЙ, Е. И. ЮШКО

РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Учебно-методическое пособие



Минск БГМУ 2015

УДК 616.65-006 (075.8)
ББК 56.9 я73
С86

Рекомендовано Научно-методическим советом университета в качестве
учебно-методического пособия 21.10.2015 г., протокол № 2

Р е ц е н з е н т ы: д-р мед. наук, проф. каф. урологии и нефрологии Белорусской
медицинской академии последипломного образования В. С. Пилотович; д-р мед. наук,
проф., лауреат Государственной премии Республики Беларусь, зав. каф. онкологии Бе-
лорусского государственного медицинского университета А. В. Прохоров

Строцкий, А. В.

С86 Рак предстательной железы : учеб.-метод. пособие / А. В. Строцкий,
Е. И. Юшко. – Минск : БГМУ, 2015. – 18 с.

ISBN 978-985-567-354-6.

Рассматриваются основы клиники, диагностики и принципы лечения рака предстательной
железы.

Предназначено для студентов 5–6-го курсов лечебного, военно-медицинского и педиатриче-
ского факультетов, врачей-интернов, клинических ординаторов, аспирантов кафедр хирургиче-
ского профиля.

УДК 616.65-006 (075.8)
ББК 56.9 я73

ISBN 978-985-567-354-6

© Строцкий А. В., Юшко Е. И., 2015
© УО «Белорусский государственный
медицинский университет», 2015

МОТИВАЦИОННАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕМЫ

Общее время занятий — 2 часа.

Рак предстательной железы (РПЖ) занимает ведущее место в структуре онкоурологической патологии, во многих странах выходит на первое место среди причин смертности от онкологических заболеваний мужчин. Из года в год отмечается рост заболеваемости РПЖ, а число пациентов с запущенными стадиями заболевания не уменьшается. Ранняя диагностика заболевания позволяет провести радикальное лечение — радикальную простатэктомию (РПЭ), что приводит к практически 100%-ной выживаемости в течение 5 лет, как это уже достигнуто в США.

Цель занятия: изучить основы клиники, диагностики и лечения РПЖ.

Задачи занятия:

1. Пополнить знания по анатомии и физиологии предстательной железы, ее функции, механизмам гормонального регулирования ее роста, значению 5- α -редуктазы в обмене тестостерона.

2. Изучить частоту РПЖ в зависимости от возраста, определить понятие «случайный рак простаты».

3. Освоить современные представления об этиологии рака простаты, усвоить зоны первичного роста рака в отличие от доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ).

4. Изучить патогенез рака простаты, пути метастазирования.

5. Ознакомиться с классификацией РПЖ.

6. Изучить клинические проявления заболевания.

7. Получить представление о простато-специфическом антигене (ПСА) как о маркере рака простаты, ознакомиться с методами скрининга.

8. Усвоить алгоритм обследования пациентов с раком простаты. Определить практическую значимость биопсии простаты, изучить показания к ее проведению, осложнения.

9. Получить представление об основных методах лечения РПЖ: РПЭ, лучевой, гормональной и химиотерапии. Изучить виды, показания к применению, результаты лечения и возможные осложнения.

10. Научиться диагностировать РПЖ и выполнять алгоритм обследования.

После изучения темы студент должен *уметь*:

1. Целенаправленно опросить пациента на предмет выявления данных, позволяющих заподозрить РПЖ.

2. Составить план обследования согласно протоколам.

3. Провести пальцевое ректальное исследование (ПРИ).

4. Оценить полученные результаты обследования — лабораторные, ультразвуковые, рентгенологические, радиоизотопные.

5. Определить показания к биопсии простаты.

6. Информировать пациента о возможных методах лечения заболевания и его результатах.

7. Информировать пациента о возможных осложнениях (недержание мочи, эректильная дисфункция и др.).

Контрольные вопросы по теме занятия:

1. Какова частота РПЖ в структуре онкоурологической патологии в мире, в Республике Беларусь?

2. Смертность при РПЖ.

3. Клинические проявления заболевания.

4. Гематогенное метастазирование РПЖ.

5. Лимфогенное метастазирование рака простаты.

6. Критерии оценки уровня ПСА.

7. Признаки РПЖ при ультразвуковом исследовании.

8. Признаки РПЖ, выявляемые в процессе ПРИ.

9. Показания к биопсии предстательной железы, способы ее проведения.

10. Определение понятия «простатическая интраэпителиальная неоплазия».

11. Показания для РПЭ, объем операции.

12. Осложнения РПЭ.

13. Методы лучевой терапии при РПЖ.

14. Химиотерапия при раке простаты.

15. Гормонотерапия при РПЖ, понятие об антиандрогенах и максимальной андрогенной блокаде.

16. Прогноз и отдаленные результаты и лечения рака простаты.

17. Неотложные состояния у пациентов с РПЖ.

ВВЕДЕНИЕ

Во многих странах РПЖ занимает первое место в структуре онкоурологических заболеваний у мужчин. По данным литературы, имеется вероятность заболеть РПЖ у каждого шестого мужчины старше 50 лет, умереть от этого заболевания — у каждого тридцать третьего. Ежегодно около 60 000 мужчин в ФРГ заболевает РПЖ, 11 000 умирают от прогрессирования заболевания. У 9 из 10 умерших мужчин в возрасте старше 90 лет при гистологическом исследовании находят РПЖ. Но только 1 из 6 мужчин, страдающих РПЖ, умирает от его прогрессирования, у остальных 5 причины смерти иные (сердечно-сосудистые и другие заболевания).

Основным фактором риска развития РПЖ является возраст. Заболевание почти не встречается в возрасте до 40 лет. Частота РПЖ в этом возрасте в 2007 г. в Германии составила 2 случая на 100 000 мужчин, в то время как в возрасте старше 85 лет — 799 на 100 000 мужчин. Средний возраст пациентов с установленным диагнозом рака простаты в ФРГ со-

ставляет примерно 69 лет. С увеличением возраста возрастает вероятность развития РПЖ. Так, риск заболеть РПЖ в течение последующих 10 лет составляет: в возрасте 50 лет — 1 из 71, 60 лет — 1 из 21, 70 лет — 1 из 16 мужчин (канцеррегистр ФРГ, 2007).

Увеличивает риск возникновения РПЖ наличие заболевания у ближайших родственников — отца, братьев. Считается, что вероятность заболеть РПЖ при наличии заболевших ближайших родственников увеличивается вдвое. Имеет значение раса и географическое положение: афроамериканцы болеют чаще, значительно реже встречается заболевание в Восточной Азии. Также отмечено, что в Северной Европе частота РПЖ больше, чем в Южной. Считается, что употребление мясной пищи является фактором, способствующим развитию РПЖ, поскольку у японцев заболеваемость существенно ниже, чем у европейцев и североамериканцев, а у японцев-эмигрантов в США она становится такой же, как у местных жителей.

В последние годы делаются попытки связать заболевание РПЖ с хроническими воспалительными процессами в простате. С открытием гена НРС 1 на хромосоме 1 доказана предрасположенность человека, носящего этот ген, к РПЖ.

В зависимости от формы, характера расположения железистых структур в опухоли и соотношения эпителиального и соединительнотканного компонентов гистологически различают несколько видов рака. Если РПЖ возникает из железистого эпителия — это аденокарцинома, если из плоского эпителия — плоскоклеточный рак. Тубулярный рак развивается из эпителия узких каналов, выстланных кубическим или призматическим эпителием, в просвете которых может находиться секрет. Альвеолярный рак возникает за счет концевых отделов ветвящихся желез. Все перечисленное — это так называемые дифференцированные формы рака.

Рак наиболее часто (90 %) развивается из периферических отделов предстательной железы, в то время как ДППЖ — из центральной и транзитной зон. В 5–25 % случаев отмечено сочетание рака и гиперплазии предстательной железы.

Метастазирование рака происходит гематогенным (кости таза, позвоночник, легкие, печень), лимфогенным (в лимфатические узлы малого таза, паракаваальные, парааортальные, медиастинальные лимфатические узлы) или сочетанным путем.

СИМПТОМАТОЛОГИЯ

Начальные стадии роста РПЖ, как правило, не сопровождаются клиническими проявлениями, поэтому ориентироваться на симптомы рака простаты для ранней диагностики опухоли не следует. По мере увеличения

опухолевого узла могут появляться расстройства мочеиспускания, которые также неспецифичны. В зависимости от размеров и локализации опухоли пациенты могут жаловаться на учащенное мочеиспускание с болями и резами или без таковых. При появлении подобных расстройств, вызванных разрастанием злокачественной опухоли, пациенты отмечают их нарастающий характер и безуспешность или кратковременность эффекта от проводимой терапии, призванной уменьшить подобные проявления.

При сдавлении растущим опухолевым узлом мочеиспускательного канала первыми проявлениями заболевания могут быть наоборот редкое, затрудненное, с натуживанием передней брюшной стенки мочеиспускание, чувство неполного опорожнения мочевого пузыря, ослабление и истончение струи мочи. При появлении остаточной мочи у таких пациентов могут наблюдаться боли или тяжесть в надлобковой области.

Возникновение и рост камня в мочевом пузыре у пациентов с РПЖ может обусловить наличие характерных жалоб: прерывистая струя мочи с болями при опорожнении мочевого пузыря, затрудненное мочеиспускание в положении стоя и абсолютно нормальное лежа на боку.

Иногда первым проявлением РПЖ могут быть острая задержка мочеиспускания с типичными сильными болями в надлобковой области из-за переполненного мочевого пузыря, сильные болезненные позывы к мочеиспусканию и невозможность самостоятельно опорожнить мочевой пузырь. Этому предшествуют обычно прием алкоголя, переохлаждение, переполнение мочевого пузыря при длительной невозможности мочеиспускания (отсутствие туалета и т. п.). Хроническая полная задержка мочеиспускания характеризуется отсутствием сильных или вообще позывов к мочеиспусканию, болями или чувством тяжести в надлобковой области, невозможностью самостоятельного опорожнения мочевого пузыря. При этом может наблюдаться парадоксальное мочеиспускание — произвольное выделение мочи по уретре каплями или небольшой струйкой от перерастяжения мочевого пузыря и его шейки скопившейся мочой.

Изредка боли в надлобковой области возникают без наличия остаточной мочи и не связаны с мочеиспусканием. Они носят ноющий характер, чаще появляются в ночное время. Их наличие обусловлено прорастанием опухоли капсулы предстательной железы и вовлечением в процесс расположенных рядом нервных стволов, чем объясняется иррадиация боли в промежность, основание полового члена, медиальную поверхность бедер.

Редко первыми проявлениями РПЖ являются симптомы, вызванные метастатическим поражением или сдавлением мочеточников (клинические симптомы хронической болезни почек, боли в поясничной области). Поражение тазовых лимфатических узлов может сопровождаться нарушением оттока лимфы из нижних конечностей, что выражается появлением отеков. При этом характерна асимметрия отеков, их плотность, они

медленно исчезают при приеме мочегонных средств. С учетом локализации метастазов пациенты могут предъявлять также жалобы на боли в позвоночнике, костях таза. При прорастании опухоли в мочевой пузырь возможна макрогематурия вплоть до тампонады мочевого пузыря. Иногда первым проявлением заболевания может быть метастатическая пневмония или желтуха.

Следовательно, можно выделить три большие группы симптомов:

1. Симптомы нарушения оттока мочи из мочевого пузыря (инфравезикальной обструкции) — вялая или прерывистая струя мочи, ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря после мочеиспускания, учащенное мочеиспускание, ноктурия (ночное мочеиспускание), императивные позывы к мочеиспусканию.

2. Симптомы, связанные непосредственно с ростом опухоли простаты — кровь в моче, сперме, эректильная дисфункция, боли внизу живота, промежности, боли в поясничной области (из-за развития уретерогидронефроза возникает расширение чашечно-лоханочной системы почки и диаметра мочеточника в результате сдавления дистального сегмента мочеточника).

3. Симптомы, связанные с метастазированием опухоли простаты — боли в костях, отек нижних конечностей (лимфостаз) при поражении паховых лимфатических узлов, потеря массы тела, анемия (снижение гемоглобина и эритроцитов), кахексия (раковое истощение).

ДИАГНОСТИКА

Диагностика заболевания основана на анализе клинических проявлений, оценке результатов специальных исследований с учетом анамнеза и возраста пациента.

Определение ПСА. Вначале определяется общий уровень ПСА, который является маркером заболеваний предстательной железы. Нормальным уровнем содержания ПСА в сыворотке крови здоровых мужчин принята величина до 4,0 нг/мл.

Накануне забора крови для определения количества ПСА пациент не должен иметь половых сношений, ему не проводится ПРИ. Кровь сдается натощак. При содержании ПСА 4–10 нг/мл только у 1 из 4 пациентов обнаруживают рак, при величине более 10 нг/мл — у каждого второго. Известно, что уровень ПСА имеет тенденцию к повышению с возрастом, а также по мере увеличения объема предстательной железы. Поэтому понятие «верхняя граница нормы» различно для разных возрастных групп и увеличивается от 2,5 нг/мл для мужчин 40–49 лет до 6,5 нг/мл в 70–79 лет.

Помимо первичной диагностики рака простаты, определение ПСА имеет прогностическое значение для оценки результатов проводимого лечения:

1. Через 6–8 недель после проведения РПЭ уровень ПСА снижается до отметки близкой к нулю. Если уровень ПСА после операции превышает 0,2 нг/мл, можно предположить, что хирургическое вмешательство оказалось нерадикальным. Регулярные контрольные исследования в послеоперационном периоде с интервалом в 3 месяца в первый год наблюдения, 6 месяцев — во второй год и ежегодно — во все последующие годы позволяют своевременно выявить прогрессирование заболевания: местный рецидив или отдаленные метастазы. Если же показатели ПСА в послеоперационном периоде остаются стабильно низкими (менее 0,2 нг/мл), то следует думать об отсутствии прогрессирования заболевания.

2. У пациентов после лечения РПЖ с помощью лучевой терапии, как правило, наблюдается значительное снижение уровня ПСА в сыворотке крови, что свидетельствует об эффективном лечении. Сохранение прежнего (до облучения) уровня ПСА или его повышение говорит о малой чувствительности опухоли к проводимому лечению либо о рецидиве заболевания. Пациенты с показателями ПСА до лечения не более 20 нг/мл имели нормальные показатели ПСА после лечения в 82 % случаев. В то же время среди пациентов с более высоким уровнем ПСА до лечения нормальные показатели ПСА отмечены лишь у 30 %. Большинство пациентов со стабильным снижением ПСА оставались в ремиссии в течение последующих 3–5 лет.

3. Определение уровня ПСА целесообразно при лечении антиандрогенами. Повышение уровня ПСА на фоне лечения свидетельствует о прогрессировании заболевания и необходимости коррекции терапии.

Пальцевое ректальное исследование. После забора крови на ПСА проводится ПРИ. При этом определяют размеры железы, наличие или отсутствие асимметрии долей, границы долей. Особое внимание уделяется оценке консистенции долей, наличию плотных узлов, неоднородности ткани железы, болезненности при исследовании. Для РПЖ характерна неоднородная предстательная железа с очагами каменистой плотности, асимметричная, как правило, безболезненная. При такой картине можно говорить о запущенном опухолевом процессе. На ранних стадиях заболевания при ПРИ могут определяться отдельные небольшие уплотнения в одной или обеих долях железы, но зачастую при микроскопических очагах пальпаторно определяется нормальная ткань железы. В процессе ПРИ необходимо определить:

- величину (размеры) железы;
- форму, консистенцию;
- выраженность границ;

- болезненность при пальпации;
- наличие уплотнений и узлов;
- наличие или отсутствие флюктуации.

Ультразвуковое исследование (УЗИ). В зависимости от расположения ультразвукового датчика различают трансабдоминальное (надлобковое) и трансректальное (ТРУЗИ) УЗИ предстательной железы. Наибольшую значимость для диагностики РПЖ имеет ТРУЗИ, когда ультразвуковой датчик вводится в прямую кишку. При этом получается четкое изображение предстательной железы, капсулы, семенных пузырьков. Опухоль определяется в периферической зоне в основном в виде гипоэхогенных участков (лишь в 15 % случаев в виде гиперэхогенных). При этом можно определить размеры и количество опухолевых узлов, отношение их к семенным пузырькам и капсуле (прорастает или нет). Текущие исследования сообщают о 50–70 % точности в зависимости от различных факторов (Perrotti et al., 1999). Одновременно можно определить наличие остаточной мочи, камней в мочевом пузыре, расширение дистальных отделов мочеточников.

С помощью УЗИ можно оценить состояние лимфатических узлов в тазу около общих подвздошных, парааортальных и паракавадных сосудов. При РПЖ всегда необходимо проводить УЗИ почек (на предмет отсутствия или наличия расширения полостной системы) и печени (для исключения ее метастатического поражения).

Биопсия. Наиболее информативным методом диагностики РПЖ является биопсия. Основные показания для ее проведения: уровень общего ПСА выше 4,0 нг/мл (или выше соответствующей возрастной нормы), подозрение на РПЖ по данным ТРУЗИ и/или ПРИ. Биопсия может проводиться из трех доступов: через промежность (трансперинеально), трансректально и трансуретрально (материал для последующего гистологического исследования забирается по ходу трансуретральной резекции (ТУР) предстательной железы). При проведении биопсии материал может быть забран из 6, 12 и даже 32 точек, включая семенные пузырьки. Каждый столбик ткани отдельно маркируется и исследуется на наличие или отсутствие опухоли, оценивается степень ее дифференцировки по шкале Глисона, определяется объем опухолевой ткани и т. д.

Степень дифференцировки РПЖ по шкале Глисона предложена в 1977 г. и используется для оценки степени злокачественности опухоли, что очень важно при определении прогноза заболевания. Оценка по шкале Глисона проводится только с использованием морфологического материала (биопсийный или послеоперационный), с коррективкой после РПЭ. Цитологические препараты не используются. Опухоль оценивают на основании морфологического вида, уровня дифференцировки, наличия или отсутствия инвазивного роста по 5-балльной системе. Учитывая неодно-

родность РПЖ, введено понятие «сумма баллов по шкале Глисона» — сумма двух самых распространенных степеней дифференцировки, представленных в опухоли. Сумма баллов по шкале Глисона варьирует от 2 до 10: 2–4 балла — высокодифференцированный рак, 5–6 баллов — умеренно дифференцированный, а 7–10 баллов — низко дифференцированный РПЖ.

При морфологическом исследовании в ряде случаев данные биопсии могут быть интерпретированы как имеющие признаки злокачественного роста, не имеющие этих признаков и предраковые состояния. Эти диспластические предраковые изменения принято называть простатической интраэпителиальной неоплазией (ПИН). Выделяют три ее степени — легкую, умеренную и выраженную. Однако имеющиеся морфологические критерии далеко не всегда позволяют четко разграничить легкую и умеренную, умеренную и выраженную степени ПИН. В связи с этим в 1989 г. было принято решение разделять ПИН только на две группы — низкой и высокой степени.

ПИН выявляется в 8–50 % пункционных биопсий, выполненных пациентам с подозрением на рак, и расценивается как универсальный обязательный предрак предстательной железы, а обнаружение ее очагов высокой степени в биоптатах является маркером высокого риска наличия аденокарциномы, особенно у лиц пожилого и старческого возраста. Частота встречаемости ПИН прямо зависит от возраста обследованных и нарастает от 4-й (14–18 %) до 8-й декады жизни (63–86 %). Средний возраст пациентов с ПИН низкой степени на 5–8 лет ниже, чем при ПИН высокой степени.

При выявлении ПИН низкой степени рекомендуется динамическое наблюдение, а решение о повторной биопсии предстательной железы принимается индивидуально. При этом учитывается возраст пациента, размеры железы и уровень ПСА. При выявлении ПИН высокой степени независимо от уровня ПСА через 1–3 месяца рекомендовано выполнение повторной биопсии простаты с увеличением числа точек до 12–24. При повторной биопсии РПЖ выявляется почти у 50 % пациентов.

Уточнить степень местного распространения опухоли, наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах или отдаленных органах можно с помощью компьютерной томографии. Поражение костной системы метастатическим процессом документируется с помощью остеостинциграфии. При уровнях ПСА ниже 20 нг/мл скинциграфия костей не показана, поскольку вероятность обнаружения костных метастазов невысока. Несмотря на большое количество методов, используемых для диагностики РПЖ, дооперационное установление степени местного распространения опухоли далеко от совершенства. Следует отметить, что в большинстве случаев до операции, как правило, идет занижение стадии процесса (см. табл.).

Ошибки клинического стадирования пациентов, подвергнутых РПЭ по поводу клинически локализованного РПЖ (Zincke et al., 1994)

| Клиническая стадия | Число пациентов | Патологоанатомическая стадия | | | |
|--------------------|-----------------|-----------------------------------|-------------|------------|---------------------------|
| | | Ограничена предстательной железой | pT3 | pN+ | Опухоль по линии резекции |
| T1a | 49 (1,5 %) | 44 (88 %) | 4 (8 %) | 1 (2 %) | 2 (4 %) |
| T1b | 177 (5,6 %) | 120 (68 %) | 46 (16 %) | 11 (6 %) | 35 (20 %) |
| T2a | 897 (28,3 %) | 512 (57 %) | 330 (37 %) | 55 (6 %) | 140 (16 %) |
| T2b,c | 2047 (64,6 %) | 82 (40 %) | 959 (47 %) | 267 (13 %) | 593 (29 %) |
| <i>Всего</i> | 3170 (100 %) | 1497 (47 %) | 1339 (42 %) | 334 (11 %) | 770 (24 %) |

Клинико-патологическая классификация РПЖ (адаптировано из версии TNM 2009 г. по UICC):

***pT* — первичная опухоль:**

pTX — недостаточно данных для определения первичной опухоли;

pT0 — первичная опухоль не определяется;

pT1 — клинически не определяемая опухоль (не пальпируется и не визуализируется):

– pT1a – опухоль, случайно выявленная при патоморфологическом исследовании после операции не более чем в 5 % удаленной ткани;

– pT1b — опухоль, случайно выявленная при патоморфологическом исследовании после операции более чем в 5 % удаленной ткани;

– pT1c — опухоль выявлена при пункционной биопсии, которая выполнена в связи с повышением уровня ПСА;

pT2 — опухоль локализуется в предстательной железе:

– pT2a — опухоль занимает менее половины одной доли предстательной железы;

– pT2b — опухоль занимает более половины одной доли предстательной железы;

– pT2c — опухоль распространяется на обе доли предстательной железы;

pT3 — опухоль выходит за пределы капсулы предстательной железы:

– pT3a — опухоль прорастает за пределы капсулы предстательной железы и/или в шейку мочевого пузыря;

– pT3b — опухоль прорастает в семенные пузырьки;

pT4 — опухоль прорастает в окружающие ткани, кроме семенных пузырьков.

***pN* — регионарные лимфатические узлы:**

pNX — недостаточно данных для оценки состояния лимфатических узлов;

pN0 — метастазы в регионарных лимфатических узлах отсутствуют;

pN1 — метастазы в регионарных лимфатических узлах.

M — отдаленные метастазы:

MX — недостаточно данных для оценки отдаленных метастазов;

M0 — нет отдаленных метастазов;

M1 — выявлены отдаленные метастазы:

– ***M1a*** — метастазы в лимфатических узлах, не относящихся к регионарным;

– ***M1b*** — метастазы в костях;

– ***M1c*** — метастазы в других органах.

Согласно степени распространенности, злокачественные опухоли делят на 4 стадии.

Стадия I: T1a N0 M0.

Стадия II: T1a-c N0 M0; T2 N0 M0.

Стадия III: T3 N0 M0.

Стадия IV: T4 N0 M0; любая T N1 M0; любая T любая N M1.

Стадии I и II — локализованный РПЖ, когда опухоль не выходит за пределы простаты.

Стадия III — местно-распространенный РПЖ, когда опухоль выходит за пределы простаты и прорастает в соседние органы либо метастазирует в регионарные лимфатические узлы (те, которые первыми стоят на пути оттока лимфы от органа, в данном случае — от предстательной железы).

Стадия IV — распространенный РПЖ. Характеризуется наличием метастазов в лимфатических узлах таза и/или в отдаленных органах, чаще всего в костях скелета.

Дифференциальная диагностика. Наиболее часто дифдиагностика РПЖ проводится с заболеваниями предстательной железы: ДГПЖ, хроническим простатитом, склерозом простаты, камнями, абсцессом, туберкулезом. Из других заболеваний наиболее часто дифференциальная диагностика проводится между РПЖ и раком шейки мочевого пузыря.

ЛЕЧЕНИЕ

Выбор метода лечения РПЖ определяется стадией опухолевого процесса и общим состоянием здоровья пациента.

При локализованном РПЖ (I–II стадии опухолевого процесса) опухоль ограничена капсулой предстательной железы без ее инвазии и без регионарных и отдаленных метастазов. Однако у 5–12 % пациентов поражение регионарных лимфатических узлов возможно и при локализованном РПЖ.

Для лечения данной стадии заболевания используются два основных метода, обеспечивающих сходные отдаленные результаты, — РПЭ и лучевая терапия. РПЭ включает удаление железы единым блоком с семенными пузырьками и парапростатической клетчаткой и удаление регионарных лимфатических узлов, что позволяет установить категорию N.

Тазовая лимфаденэктомия — стадирующая процедура, поскольку лечебного эффекта тазовой лимфодиссекции при РПЖ не доказано.

Лучевая терапия при локализованном РПЖ применяется в виде дистанционного (наружного) или внутритканевого (брахитерапия) облучения. При лечении пациентов с благоприятным прогнозом рекомендуется проведение дистанционной лучевой терапии с использованием конформной техники до суммарной очаговой дозы 70–74 Гр. Облучение лимфатических узлов таза или проведение неоадьювантной (адьювантной) гормонотерапии не показано.

При этом следует отметить, что отдаленные результаты хирургического лечения и лучевой терапии близки. Кроме того, после проведения лучевой терапии у пациентов отсутствуют тяжелые осложнения хирургического лечения: послеоперационная летальность, эректильная дисфункция, недержание мочи и др.

Активное наблюдение (отсроченное лечение) может быть показано, когда опухоль диагностируется в результате гистологического исследования препарата после ТУР или открытой аденомэктомии по поводу ДГПЖ и объем опухоли не превышает 5 % от объема удаленной ткани (T1a N0–X M0). Такая опухоль, если она высоко- или умеренно дифференцирована, с высокой вероятностью является клинически «незначимой». В этом случае относительно молодым пациентам (если ожидаемая продолжительность жизни более 10 лет) показано дообследование для исключения более распространенной опухоли: определение ПСА (не ранее, чем через 4 недели после ТУР), ТРУЗИ, систематическая биопсия остатков железы по показаниям.

При сумме Глисона от 2 до 4 баллов у пациентов с ожидаемой продолжительностью жизни менее 10 лет при отсутствии или минимальной выраженности местных симптомов (T1b–2 N0–X M0) используют аналогичную тактику.

Вариантами лечения местно-распространенного РПЖ (T3a–b N0 M0 или T1–4 N1 M0) являются:

- 1) комбинация лучевой и гормональной терапии;
- 2) РПЭ ± адьювантная лучевая терапия ± адьювантная гормональная терапия;
- 3) гормонотерапия.

В любом случае лечение пациентов с местно-распространенным раком простаты должно быть комплексным. Для потенциально операбельных пациентов это может быть комбинация РПЭ с последующей (адьювантной) лучевой и/или гормональной терапией. Самостоятельное применение лучевой терапии с последующей химиотерапией или без нее позволяет достичь пятилетней выживаемости пациентов, как и при проведении гормонального лечения. Использование современных методов лечения эффективно у 70–80 % пациентов данной категории.

При распространенных формах заболевания (T1–4 N0 M1) единственным эффективным видом лечебного воздействия является гормонотерапия с блокадой андрогенной стимуляции опухоли. Переход РПЖ в гормонально-резистентную фазу служит показанием к химиотерапии. Естественно, что лечение пациентов с распространенным РПЖ всегда паллиативно. Оно призвано замедлить развитие опухолевого процесса (тем самым продлить жизнь пациента, а также улучшить ее качество) и/или бороться с угрожающими жизни осложнениями РПЖ. Наиболее часто это выражается в налаживании оттока мочи, остановке кровотечений, обезболивании, предотвращении переломов костей из-за метастазов и др.

Основными видами гормонотерапии диссеминированного РПЖ в настоящее время являются:

- медикаментозная кастрация — агонисты лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона (ЛГРГ);

- максимальная андрогенная блокада — комбинация нескольких препаратов или методов лечения, подавляющих продукцию тестостерона в яичках и надпочечниках;

- монотерапия антиандрогенами;

- хирургическая кастрация — двусторонняя орхидэктомия;

- эстрогенотерапия.

Эстрогенные препараты вследствие их выраженной кардиоваскулярной и печеночной токсичности сейчас практически не применяются в качестве первой линии гормонального лечения.

Цель гормонотерапии — создание максимальной андрогенной блокады. Указанное лечение основано на том, что РПЖ — это гормонально зависимая опухоль, рост которой в первую очередь обусловлен тестостероном. Тестостерон продуцируется в основном клетками Лейдига в яичках (90–95 %) в ответ на стимуляцию лютеинизирующим гормоном (ЛГ), который секретирует гипофиз в ответ на высвобождение ЛГРГ гипоталамуса. При снижении уровня тестостерона гипоталамус высвобождает ЛГРГ, который стимулирует секрецию ЛГ и, следовательно, секреция тестостерона повышается. При увеличении уровня тестостерона уменьшаются выбросы ЛГРГ гипоталамусом, соответственно уменьшается уровень ЛГ и тестостерона.

Надпочечники — это второй источник, на долю которого приходится выработка примерно 5–10 % всех андрогенов. Под стимулирующим действием адренокортикотропного гормона (АКТГ) надпочечники секретируют андрогены — андростендион и дегидроэпиандростерон, которые затем превращаются в тестостерон.

Основная часть циркулирующего тестостерона в крови связана глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ), и альбумином (связанный тестостерон). Примерно 2–3 % циркулирующего тестостерона

не связана с белками (свободный тестостерон) и, как считается, является функционально-активной формой тестостерона, который проникает в ткани предстательной железы, проходит через мембрану ее клеток, а затем с помощью фермента 5- α -редуктаза превращается в дегидротестостерон (ДГТ), который в 2,5 раза активнее тестостерона. ДГТ связывается с рецептором внутри клеточного ядра и активирует синтез факторов роста. Несмотря на то, что кастрация (орхидэктомия или применение аналогов ЛГРГ) приводит к снижению уровня тестостерона в сыворотке на 95 %, уровень ДГТ в тканях предстательной железы изменяется в меньшей мере. Концентрация андрогенов в клетках злокачественной опухоли предстательной железы после кастрации на 30–40 % выше, чем в нормальных.

Результаты экспериментальных исследований и открытых исследований больных РПЖ показывают, что ингибирование андрогенов надпочечников вместе с кастрацией (хирургической или медикаментозной) улучшает частоту ответа на лечение и выживаемость по сравнению с одной только кастрацией. Используется хирургическая и медикаментозная кастрация. Препараты для медикаментозной (фармакологической) кастрации: Гозерелин — 3,6 мг 1 раз в 4 недели; Трипторелин — 3,75 мг 1 раз в 4 недели; Лейпрорелин — 3,75 мг 1 раз в 4 недели или 11,25 мг 1 раз в 12 недель. Проведение комбинированной блокады андрогенов с применением нестероидных антиандрогенов (Флутамид — 750 мг/сут, Бикалутамид — 50 мг/сут) в Республике Беларусь не рекомендуется, поскольку обеспечивает незначительное преимущество в выживаемости при увеличении частоты побочных эффектов и стоимости лечения.

Основные побочные эффекты кастрации:

- эректильная дисфункция;
- чувство приливов крови, ощущение жара;
- мышечная атрофия и остеопороз;
- нарушения липидного обмена;
- гинекомастия;
- нервно-психические расстройства.

ПРОГНОЗ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ

Основными прогностическими факторами, определяющими характер течения РПЖ, являются распространенность опухоли, величина показателя Глисона и уровень содержания ПСА в сыворотке крови до начала лечения. По сводным данным литературы, десятилетняя выживаемость с низким показателем Глисона (2–4 балла) составляет 87 %, с высоким (7–10 баллов) — 26 %. Концентрация ПСА до начала специального лечения (РПЭ, лучевая терапия и др.) в пределах 10–20 нг/мл может соответствовать опухоли, прорастающей за пределы капсулы предстательной же-

лезы. Уровень ПСА 20–30 нг/мл и выше свидетельствует о высоком риске наличия отдаленных метастазов. Так, по данным недавно опубликованных результатов исследования Radiation Therapy Oncology Group (США), при содержании ПСА более 20 нг/мл возрастает частота выявления метастазов в кости, а также повышается вероятность смерти пациента от РПЖ.

Пятилетняя безрецидивная выживаемость пациентов с I–II стадиями заболевания после проведенного радикального лечения (РПЭ, лучевая терапия) составляет 70–90 %. Если речь идет о выявлении опухоли на стадии метастатического процесса, то средний период от начала лечения до прогрессирования заболевания находится в пределах 24–36 месяцев.

ЛИТЕРАТУРА

Основная

1. *Урология* / под ред. Ю. Г. Аляева. М. : Медицинское информационное агентство, 2005. 640 с.

Дополнительная

2. *Матвеев, Б. П.* Рак предстательной железы / Б. П. Матвеев, Б. В. Бухаркин, В. Б. Матвеев. М., 1999. 153 с.

3. *Рак простаты* : пер. с англ. / под ред. У. К. Оха, Д. Логью. М. : Рид Элсивер, 2009. 174 с.

4. *Урология. Национальное руководство* / И. И. Абдуллин [и др.] ; под ред. Н. А. Лопаткина ; Рос. об-во урологов, Ассоц. мед. об-в по качеству. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. 1021 с.

5. *Вельшер, Л. З.* Клиническая онкология. Избранные лекции : учеб. пособие / Л. З. Вельшер, Б. И. Поляков, С. Б. Петерсон. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014. 486 с.

6. *Пушкарь, Д. Ю.* Заболевания предстательной железы : краткий справ. / Д. Ю. Пушкарь, В. А. Тутельян, В. А. Малхасян. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014. 183 с.

7. *Алексеев, Б. Я.* Атлас операций при злокачественных опухолях органов мочеполовой системы / Б. Я. Алексеев, А. Д. Каприн, И. Г. Русаков ; под ред. А. Х. Трахтенберга, В. И. Чиссова, А. Д. Каприна. М. : Практ. медицина, 2015. 120 с.

8. *Prospective evaluation of endorectal magnetic resonance imaging to detect tumor foci in men with prior negative prostatic biopsy : a pilot study* / M. Perrotti [et al.] // J. Urol. 1999. Vol. 162, N 4. P. 1314–1317.

9. *Guidelines European Association of Urology. 2015 edition. Mode of access* : www.uroweb.org. Date of access : 22.04.2015. 1851 p.

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | |
|--|----|
| Мотивационная характеристика темы | 3 |
| Введение | 4 |
| Симптоматология | 5 |
| Диагностика | 7 |
| Лечение..... | 12 |
| Прогноз и отдаленные результаты лечения..... | 15 |
| Литература..... | 16 |

Учебное издание

Строцкий Александр Владимирович
Юшко Евгений Иванович

РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Учебно-методическое пособие

Ответственный за выпуск А. В. Строцкий
Редактор Н. В. Оношко
Компьютерная верстка Н. М. Федорцовой

Подписано в печать 22.10.15. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Снегурочка».
Ризография. Гарнитура «Times».
Усл. печ. л. 1,16. Уч.-изд. л. 0,86. Тираж 30 экз. Заказ 661.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования
«Белорусский государственный медицинский университет».
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/187 от 18.02.2014.
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.