

## **ГЛАВА 31**

# **РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

- 31.1 Клиническая анатомия и физиология предстательной железы
- 31.2 Заболеваемость раком предстательной железы
- 31.3 Этиология
- 31.4 Классификация рака предстательной железы
- 31.5 Патологическая анатомия рака предстательной железы
- 31.6 Клиническая картина рака предстательной железы
- 31.7 Диагностика рака предстательной железы
- 31.8 Скрининг рака предстательной железы
- 31.9 Дифференциальная диагностика
- 31.10 Лечение рака предстательной железы
- 31.11 Прогноз, результаты лечения
- 31.12 Использованная литература – 28 источников

### 31.1 Клиническая анатомия и физиология предстательной железы

Предстательная железа развивается с 12 недель внутриутробной жизни плода, но остается рудиментарной вплоть до полового созревания, «просыпаясь» под действием возросшего уровня андрогенов.

Тестостерон – гормон, который синтезируется клетками Лейдига яичек под влиянием лютеинизирующего гормона (ЛГ). Экскреция же ЛГ регулируется посредством ЛГ-релизинг-гормона (ЛГРГ) гипоталамуса. Посредством негативной обратной связи регуляция концентрации тестостерона осуществляется и поддерживается на нормальном уровне его в плазме крови (10-35 мкг/л). Колебание значения уровня тестостерона крови в пределах этих значений в течение суток является нормальным явлением. Девяносто пять процентов циркулирующего тестостерона связано с белками, основным из которых является глобулин связанный с половым гормоном. Оставшиеся 5% свободного тестостерона проникают в клетки путем обычной диффузии.

Еще одним источником андрогенов является кора надпочечников. Под влиянием адренокортикотропного гормона (АКТГ) из коры надпочечников высвобождаются андростен и андростендион.

Исследования последних лет расширили наше представление о РПЖ как о лишь тестостеронзависимой опухоли. Так как выполнение медикаментозной или хирургической кастрации в сочетании с антиандрогенной терапией не всегда приводит к прекращению роста опухоли, поэтому были предприняты исследования, направленные на поиск других гормональных путей стимуляции РПЖ. Так, обнаружение ФСГ (фолликул-стимулирующий гормон) и его рецепторов в клетках опухоли предстательной железы позволило предположить наличие аутокринно-паракринной стимуляции пролиферации опухоли.

В пределах предстательной железы тестостерон и андрогены надпочечников достаточно быстро метаболизируются 5-альфа-редуктазой (фермент, преимущественно располагающийся на ядерной мембране) до дегидротестостерона (ДГТ). Этот гормон является в 3-5 раз более сильным андрогеном, чем оригинальный тестостерон. Нормальный рост и развитие предстательной железы регулируются посредством тонкого баланса гомеостаза между клеточным ростом и клеточной смертью. Так как андрогены являются абсолютно необходимым звеном данного процесса саморегуляции, то выполнение медикаментозной или хирургической кастрации быстро активизирует эпителиальный апоптоз (или программируемую клеточную смерть) и стромальную гипоплазию. В течение 10 дней после начала лечения уровень ДНК в лишенных андрогенной стимуляции клетках предстательной железы, снижается до 10%.

### 31.2 Заболеваемость раком предстательной железы

По данным экспертов ВОЗ в 2000 году заболеваемость раком предстательной железы населения в различных странах мира составила (мировой стандарт) 21,2<sup>0</sup>/<sub>0000</sub>, а смертность – 7,9<sup>0</sup>/<sub>0000</sub>.

Высокий уровень заболеваемости на 100 000 населения (мировой стандарт) отмечен в США (104,3), Новой Зеландии (101,1), Канаде (83,9), Австрии (76,0), Исландии (74,6), Швеции (70,0), низкий – в Китае (1,7), Вьетнаме (2,3), Афганистане (4,5), Индии (4,6), Египте (5,6). (Ferlay I., Bray F. et. al. 2001).

В странах СНГ в 2002 году стандартизированные показатели заболеваемости были высокими в прибалтийских странах (Эстонии – 38,2, Литве – 30,4, Латвии – 21,4<sup>0/0000</sup>), умеренными – в Беларуси (17,4), России (15,9), Украине (15,8<sup>0/0000</sup>), низкими – в Туркменистане (3,6), Узбекистане (3,2), Грузии (5,4), а в Казахстане – 10,3<sup>0/0000</sup> (М.И. Давыдов, Е.М. Аксель, 2004).

В Казахстане в 2005 году рак предстательной железы зарегистрирован у 590 больных, обычные интенсивные показатели заболеваемости составили 3,9<sup>0/0000</sup>, занимал 16-е ранговое место в структуре злокачественных новообразований. Заболеваемость выше среднереспубликанского показателя зарегистрирована в Костанайской (8,8), Восточно-Казахстанской (8,1), Павлодарской (5,5), Северо-Казахстанской (5,4<sup>0/0000</sup>) областях, ниже – в Южно-Казахстанской (1,2), Кызылординской (0,5), Жамбылской (1,4), Атырауской (1,5<sup>0/0000</sup>) областях. Удельный вес больных, диагностированных в I-II стадиях, составил 32,8%, IV-ой стадии – 17,3% (Арзыкулов Ж.А., с соавт, 2006).

### 31.3 Этиология

Этиология рака предстательной железы до конца не изучена. Простата имеет достаточно сложную нейроэндокринную регуляцию и находится под гормональным влиянием яичек, коры надпочечников и аденогипофиза, в свою очередь синтез и секреция гормонов из этих органов осуществляется под контролем гипоталамуса, а также аутокринных-паракринных факторов, регулирующих процессы роста, деления и дифференцировки клеток предстательной железы,

Нормальный рост и развитие предстательной железы обеспечиваются своевременным и постоянным уровнем интенсивности деления клеток, различным для каждого вида ткани.

Эпителиальные клетки простаты делятся регулярно для обеспечения структурной целостности грандулярной и эпителиальной протоковой поверхностей. Наиболее активно делятся клетки дистальной части желез простаты. Дифференцированные клетки интермедиального слоя активно функционируют, клетки же проксимального, наиболее близкого к уретре слоя, находятся, как правило, в состоянии апоптоза. Активный процесс апоптоза, уравновешивающий процесс активной пролиферации клеток, определяется и при элиминации андрогенов. Определены два гена, являющихся, по-видимому, стержневыми для данного процесса, – это *Wax* и *Wcl-2*. Принципиальной морфологической характеристикой апоптоза является конденсация, уплотнение хроматина, вызванная выработкой 180-200 парных базовых фрагментов ДНК, что является результатом действия эндонуклеаз. Синергизм ингибиторов фосфатазы и фактора некроза опухоли (ФНО, ТМР) активизирует фрагментацию ДНК во «встроенном» процессе клеточного «самоубийства». Потенциальными стимуляторами роста клеток предстательной железы являются и некоторые полипептиды, такие как эпидермальный фактор роста (ЕСР), основной фактор роста фибробластов (bFGF) и др. Рецепторы этих полипептидов расположены на поверхности эпителиальных и стромальных клеток.

Вероятная цепочка развития РПЖ выглядит с современных позиций следующим образом. Инвазивный РПЖ развивается, когда в клетке происходит мутация или серия мутаций, дающие ей преимущества в скорости роста по сравнению с остальными. Деление мутированной материнской клетки обеспечивает перенос измененной генетической информации к дочерним клеткам, в том числе и способность к быст-

рейшему росту. Дальнейшие циклы дифференциации мутированных клеток сопровождаются дополнительными мутациями. Происходит появление способности измененной клетки инфильтрировать близлежащие ткани, а также приобретение способности к метастазированию.

### **Факторы, влияющие на развитие андрогенной нечувствительности клеток РПЖ**

Андроген-зависимые клетки подвергаются апоптозу при отсутствии андрогенов в крови, в то время как андроген-чувствительные клетки способны выжить, однако скорость их роста значительно замедляется. Кроме того, описан феномен паракринной стимуляции андроген-зависимых клеток андроген-чувствительными. Андрогенная нечувствительность клеток формируется как результат опухолевой прогрессии в условиях недостаточно низкого уровня андрогенов за счет формирования различных вариантов клеток с мутированным андрогенным рецептором, аналогично ситуации с эстрогеновыми рецепторами клеток рака молочной железы.

Помимо приведенных выше, большую роль играют и многие другие факторы.

**Пожилой возраст.** Возраст – это один из главных факторов, оказывающих большое влияние на развитие рака предстательной железы. Общеизвестно, что заболевания с клиническими проявлениями редко возникают у мужчин до 50 лет и, вместе с тем, с увеличением возраста резко возрастает заболеваемость. Микроскопические очаги рака предстательной железы находят у 30% мужчин от 50 до 60 лет.

**Гормональные изменения организма.** Было установлено, что тестостерон и его известный метаболит дигидротестостерон необходимы для нормального роста и развития предстательной железы. Подтверждением гормональной гипотезы служили успехи в лечении рака предстательной железы эстрогенами, которые подавляют образование андрогенов. Кроме того, в экспериментах была показана возможность индуцирования рака предстательной железы в результате длительного воздействия на животных андрогенами. Однако убедительных эпидемиологических работ в поддержку гормональной гипотезы рака предстательной железы практически нет, хотя проведено достаточное количество исследований.

**Питание.** В ряде исследований была установлена корреляция заболеваемости раком предстательной железы и питания, богатого животными жирами. Отмечается более частое возникновение рака у полных мужчин и меньшая вероятность заболеть – у мужчин, занимающихся физическим трудом. Теоретически влияние питания на развитие рака простаты объясняется следующим образом. Предполагается, что жирная пища снижает всасывание витамина А, что приводит к снижению уровней бета-каротина в крови. В то же время считается, что бета-каротин защищает организм от возникновения некоторых злокачественных опухолей. В рационе жителей азиатских стран, где заболеваемость раком предстательной железы самая низкая, содержится много витамина А и эстрогенов растительного происхождения, которые нейтрализуют действие андрогенов на предстательную железу. За последние годы заболеваемость раком предстательной железы в Японии и Китае стала увеличиваться, и предполагается, что это обусловлено растущей популярностью западной диеты.

Однако единой точки зрения о влиянии питания на развитии рака предстательной железы нет.

**Генетический фактор.** Роль генетической предрасположенности к раку предстательной железы как фактора риска установлен многими специалистами. Риск заболеть раком предстательной железы примерно в 2-3 раза выше у мужчин, у ближайших родственников которых рак предстательной железы был выявлен в относительно молодом возрасте. Однако риск еще больше увеличивается при наличии более одного родственника, больного раком предстательной железы. Согласно оценкам специалистов, примерно в 9% случаев заболевание раком предстательной железы обусловлено генетическими причинами, хотя локализация генетического дефекта еще не установлена.

**Факторы внешней среды и профессиональная вредность.** Было предположено, что некоторые вещества способствуют развитию рака предстательной железы. В частности утверждалось, что у мужчин, находящихся в контакте с кадмием и работающих на атомных электростанциях, риск заболеть раком предстательной железы повышен. Однако в эпидемиологическом исследовании по изучению влияния кадмия на развития рака предстательной железы эта версия не подтвердилась.

Выдвигалось предположение, что риск заболевания повышается при избыточном облучении ультрафиолетовыми лучами. В доказательство приводился тот факт, что на юге США заболеваемость раком предстательной железы выше, чем в северной части страны. Не подтвердились предположения о возможном повышении риска заболеваемости раком предстательной железы среди работников резиновой промышленности и сельскохозяйственных рабочих.

**Роль инфекции в этиологии РПЖ.** В качестве инфекционных факторов изучали вирус гепатита, цитомегаловирус, вирус простого герпеса. Предполагалось, что они способствуют развитию рака предстательной железы, однако их роль еще не нашла должного подтверждения. Проводимые эпидемиологические исследования показали лишь, что больные раком предстательной железы чаще болеют венерическими заболеваниями и что рак шейки матки чаще встречается у жен больных раком простаты.

Не получило подтверждения значение в этиологии рака предстательной железы полового поведения мужчин. Предполагалось, что риск заболеть выше у тех мужчин, которые рано начинают половую жизнь и имеют много партнеров. Однако доказательства правильности этого предположения противоречивы. Также не нашло подтверждения предположение о роли вазэктомии в развитии опухоли.

Неоднократно обсуждался вопрос взаимосвязи доброкачественной гиперплазии и рака предстательной железы. Проводимые гистологические и эпидемиологические исследования противоречивы. Считается что, основным аргументом против этой гипотезы является то, что рак чаще развивается в наружном сегменте простаты, в то время как ДГП (дисгармональная гиперплазия предстательной железы) встречается во внутреннем сегменте органа. Вместе с тем, в 1,5-24% случаев рак и доброкачественная гиперплазия предстательной железы встречаются одновременно.

## **31.4 Классификация рака предстательной железы**

### **Гистологическая классификация**

Различают следующие гистологические формы злокачественных эпителиальных опухолей предстательной железы:

1. Аденокарцинома (мелкоацинарная, крупноацинарная, крибриформная, солидная или трабекулярная и прочие).

2. Переходно-клеточный рак.
3. Плоскоклеточный рак.
4. Недифференцированный рак.

Рак железистой структуры (аденокарцинома) является наиболее распространенным. На его долю приходится 90% всех злокачественных эпителиальных опухолей предстательной железы (все дальнейшее рассмотрение касается только аденокарциномы).

Морфологическая верификация опухоли предстательной железы должна обязательно включать определение степени дифференцировки, другими словами, степени злокачественности опухоли.

Комитет по классификациям Международного противоракового союза предлагает следующую гистологическую градацию:  $G_1$  – высокая степень дифференцировки;  $G_2$  – умеренная степень дифференцировки;  $G_{3-4}$  – низкая степень дифференцировки или отсутствие дифференциации.

В настоящее время наиболее приемлемой считается *система морфологической оценки степени злокачественности (grade) по Gleason (1977)*. Система Gleason предлагает пять вариантов гистоструктуры аденокарциномы – от наиболее зрелых ацинарных (тип 1) до абсолютно недифференцированных солидных (тип 5). Оценка степени злокачественности (Gleason score) осуществляется путем арифметического сложения двух наиболее часто встречающихся вариантов строения в исследуемом материале. Суммарный показатель (Gleason score) оценивается по шкале 2–10 и считается важным прогностическим признаком; так, например, при показателе 8 и более высока вероятность метастатического поражения и прорастания опухоли за пределы капсулы предстательной железы.

Соответствие между показателем суммы по Gleason и степенью дифференцировки аденокарциномы (G):

Gleason score 2–4 –  $G_1$ ;

Gleason score 5–6 –  $G_2$ ;

Gleason score 7–10 –  $G_{3-4}$ .

*Классификация по системе TNM (2002 год)*

Представленная ниже классификация по системе TNM применима только для аденокарциномы. Переходно-клеточную карциному предстательной железы классифицируют как опухоль уретры.

**T – первичная опухоль:**

$T_x$  – недостаточно данных для оценки первичной опухоли.

$T_0$  – первичная опухоль не определяется.

$T_1$  – опухоль клинически не проявляется, не пальпируется и не визуализируется специальными методами.

$T_{1a}$  – опухоль случайно обнаруживается при гистологическом исследовании и составляет менее 5% резецированной ткани.

$T_{1b}$  – опухоль случайно обнаруживается при гистологическом исследовании и составляет более 5% резецированной ткани.

$T_{1c}$  – опухоль диагностируется с помощью игольной биопсии (производимой в связи с высоким уровнем простатспецифического антигена).

$T_2$  – опухоль ограничена предстательной железой или распространяется в капсулу.

$T_{2a}$  – опухоль поражает половину одной доли или меньше.

T<sub>2b</sub> – опухоль поражает более половины одной доли, но не обе доли.

T<sub>2c</sub> – опухоль поражает обе доли.

Примечание. Опухоль, диагностированная с помощью игольной биопсии в одной или обеих долях, но не пальпируемая и не визуализируемая, классифицируется как T<sub>1c</sub>.

T<sub>3</sub> – опухоль распространяется за пределы капсулы предстательной железы.

T<sub>3a</sub> – опухоль распространяется за пределы капсулы (одно- или двустороннее).

T<sub>3b</sub> – опухоль распространяется на семенной пузырек (и).

Примечание. Распространение опухоли на верхушку предстательной железы или в капсулу (но не за ее пределы) предстательной железы классифицируется как T<sub>2</sub>, а не T<sub>3</sub>.

T<sub>4</sub> – не смещаемая опухоль или опухоль, распространяющаяся на соседние структуры (но не на семенные пузырьки): шейку мочевого пузыря, наружный сфинктер, прямую кишку, мышцу, поднимающую задний проход и/или тазовую стенку.

### **N – регионарные лимфатические узлы:**

Регионарными лимфатическими узлами для предстательной железы являются лимфатические узлы малого таза, расположенные ниже бифуркации общих подвздошных артерий. Категория N не зависит от стороны локализации регионарных метастазов.

N<sub>x</sub> – недостаточно данных для оценки регионарных лимфатических узлов.

N<sub>0</sub> – метастазы в регионарных лимфатических узлах отсутствуют.

N<sub>1</sub> – имеются метастазы в регионарных лимфатических узлах.

Примечание. Метастазы не больше чем 0,2 см должны обозначаться как pN1mi.

### **M – отдаленные метастазы:**

M<sub>x</sub> – определить наличие отдаленных метастазов не представляется возможным.

M<sub>0</sub> – признаки отдаленных метастазов отсутствуют.

M<sub>1</sub> – отдаленные метастазы.

M<sub>1a</sub> – поражение нерезионарных лимфоузлов.

M<sub>1b</sub> – поражение костей.

M<sub>1c</sub> – другие локализации отдаленных метастазов.

### **pTNM Патогистологическая классификация.**

Категории **pT**, **pN** и **pM** соответствуют категориям T, N и M. Тем не менее, pT<sub>1</sub> не существует.

В зависимости от сочетания критериев T, N, M и G определяется стадия заболевания:

Стадия	T	N	M	G
I	T <sub>1a</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>	G <sub>1</sub>
II	T <sub>1a</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>	G <sub>2, 3, 4</sub>
	T <sub>1b</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>	любая G
	T <sub>1c</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>	любая G
	T <sub>2</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>	любая G
III	T <sub>3</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>	любая G
IV	T <sub>4</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>	любая G
	любая T	N <sub>1</sub>	M <sub>0</sub>	любая G
	любая T	любая N	M <sub>1</sub>	любая G

## 31.5 Патологическая анатомия рака предстательной железы

Простатическую интраэпителиальную неоплазию считают морфологическим эквивалентом предрака предстательной железы. Аутопсийные данные показывают, что простатическая интраэпителиальная неоплазия предшествует инвазивной карциноме предстательной железы примерно на 10 лет и впервые выявляется у мужчин третьей декады жизни. Простатическая интраэпителиальная неоплазия формируется на базе предсуществующих пролиферативных изменений эпителия протоков, дуктул, ацинусов. В биоптатах неоплазия обычно определяется в единичных ацинусах или их небольших группах, но может быть и более распространенной.

В 70% случаев рак предстательной железы развивается в периферической зоне, лишь в 10-15% случаев опухоль появляется в центральной зоне, в остальных – в переходной зоне. Как отмечалось выше, заболевание за редким исключением начинается после 50 лет. Однако гистологические исследования предстательной железы на аутопсии молодых мужчин от 30 до 40 лет в 20% случаев выявили микроскопические очаги латентного рака. Поскольку такие микроскопические опухоли растут крайне медленно, то клинически заболевание не проявляется. Со временем очаги латентного рака постепенно увеличиваются и начинают утрачивать характерные черты дифференцировки. Принято считать, что при достижении опухоли объема 0,5 см<sup>3</sup> – она становится клинически значимой и требующей проведения соответствующего лечения.

Основным морфологическим критерием рака предстательной железы является структурный атипизм: компактное расположение опухолевых клеток в ацинусах, беспорядочный их рост с инфильтрацией стромы органа. В строме опухоли происходит гибель эластических волокон, отмечается инфильтрация опухолью прилежащей ткани, инвазия в периневральные и периваскулярные лимфатические щели.

Вопрос о малигнизации аденомы в предстательной железе нельзя считать окончательно установленным. Однако многочисленные морфологические исследования и клинические наблюдения свидетельствуют о том, что аденома и рак предстательной железы представляют собой два различных заболевания и могут существовать одновременно у одного больного. Большинство авторов в настоящее время склонны считать, что рак развивается не в аденоме, а в собственной ткани предстательной железы. Обнаружение же элементов рака в аденоме является, как правило, следствием прорастания рака, возникшего в собственной ткани предстательной железы. Поэтому злокачественное превращение аденомы допускается, но практического значения не имеет.

Макроскопически рак простаты представляет собой плотное, хрустящее при расщеплении образование, имеющее на разрезе волокнистое строение с включением небольших участков белого или серо-желтого цвета. Размер опухоли – от малого узелка до величины крупного мандарина. Большие опухоли прорастают стенку мочевого пузыря и окружающую клетчатку. Следует отметить, что рак простаты в отличие от саркомы этого органа не достигает очень больших размеров.

Аденокарцинома предстательной железы может состоять из мультиацинозных структур, содержащих несколько мелких долек, занимающих площадь одного нормального ацинуса; опухолевые клетки при этом зачастую обладают выраженной митотической активностью. По некоторым данным, такой вид опухоли чаще встречается у мужчин 50-60 лет и обладает наиболее неблагоприятным течением, давая генерализованное метастазирование.



Аденокарцинома, состоящая из крупных ацинусов, растет медленнее и реже дает метастазы; встречается преимущественно у мужчин 70-80 лет. В этом же возрасте аденокарцинома нередко имеет тубулярное строение в виде параллельно расположенных трубочек из светлых клеток с гиперхромными ядрами, похожих на клетки нормальной железы. Подобная форма аденокарциномы обладает, как правило, выраженным инфильтративным ростом.

Важным диагностическим признаком, свидетельствующим о наличии рака, является образование солидных клеточных скоплений, зачастую содержащих полости, и инфильтрация железы отдельными клетками или небольшими клеточными группами.

Тубулярный рак отличается от тубулярной аденомы по следующим признакам: в тубулярной аденоме трубочки и клетки крупнее, фигуры митоза отсутствуют, трубочки имеют приблизительно одинаковую величину. При разнообразии величины трубочек нужно заподозрить наличие рака. Наконец, в аденомах нет участков, в которых клеточные комплексы либо инфильтрируют соседние ткани, либо распадаются на отдельные инфильтрирующие тяжи клеток, нет и беспорядочных скоплений опухолевых клеток.

В процессе роста опухолевых клеток происходит атрофия мышечных волокон железы и между раковыми ячейками остается лишь одна фиброзная ткань без выраженных воспалительных изменений.

В скиррах, как обычно, наблюдается преобладание фиброзной стромы над паренхимой опухоли. Следует отметить, что под влиянием гормональной терапии в опухолях предстательной железы наблюдаются выраженная регрессия раковых клеток в виде их атрофии и развитие фиброзной ткани.

При обнаружении плоскоклеточного рака, который, как и в других органах, может быть с ороговением или без него, всегда следует помнить о нередко встречающейся в предстательной железе метаплазии железистого эпителия в многослойный плоский, разрастания которого могут напомнить плоскоклеточный рак, особенно в связи с тем, что в них иногда видны центральные некрозы. Метаплазия в предстательной железе, как правило, наблюдается на фоне застоя секрета в железах и воспалительных изменений.

### **31.6 Клиническая картина рака предстательной железы**

В начальных стадиях рак предстательной железы практически клинически не проявляется, и его выявляют обычно случайно, после трансуретральной резекции доброкачественной гиперплазии простаты, либо после морфологического изучения материала, полученного после надлобкового удаления узлов по поводу доброкачественной гиперплазии. Примерно у 5-10% мужчин после названных операций выявляется рак; из них у двух третей обычно – высокодифференцированные опухоли, которые занимают менее 5% иссеченной ткани.

За последние годы благодаря внедрению в клиническую практику новых методов диагностики (УЗИ, КТ, МРТ, маркеры), значительно чаще стали выявляться ранние стадии рака предстательной железы. Раньше у многих больных заболевание проявлялось похуданием, болями в костях, сонливостью, симптомами обструкции мочевых путей, что было обусловлено местной распространенностью опухоли или метастазами. Однако за последние годы РПЖ все чаще диагностируют на более ранних стадиях,

когда больные практически не предъявляют жалоб. Ранняя диагностика заболевания привела, в свою очередь, к возможности адекватно выбирать метод лечения.

Симптомокомплекс рака предстательной железы имеет множество различных проявлений, тем не менее, он связан с двумя основными проявлениями болезни. Во-первых, симптомы интравезикальной обструкции (учащенное и затрудненное мочеиспускание, вялая струя и т.д.); во-вторых, симптомы болезни, вызванные распространением опухоли (гематурия и боль). Условно симптомы рака предстательной железы можно разделить на характерные для ограниченного заболевания и для местно-распространенного опухолевого процесса.

Симптомы интравезикальной обструкции при раке предстательной железы встречаются довольно часто. Это связано с тем, что основной контингент больных встречается в возрасте за 60 лет и нередко у них имеется сопутствующая доброкачественная гиперплазия предстательной железы. Обструкция мочевого пузыря может вызвать и сопутствующую симптоматику – рецидивирующую инфекцию мочевых путей, которая может проявляться также болезненным частым мочеиспусканием, болями в поясничной области. В зависимости от величины сдавления может возникнуть хроническая задержка мочи. Симптомы раздражения мочевых путей (учащенное мочеиспускание, невозможность сдерживать мочеиспускание) возникают в связи с нестабильностью самого детрузора в результате обструкции. Все описанные симптомы могут быть вызваны вовлечением в опухолевый процесс тазовых нервов и мочеиспускательного треугольника.

Появление отдаленных метастазов рака предстательной железы меняет и клиническое проявление болезни. Основным симптом, который заставляет больного обращаться к врачу, – это боли, которые появляются при наличии метастазов в кости. Локализация болей обычно соответствует локализации метастазов, за исключением конечностей, где боли могут быть проводниковыми из-за сдавления нервных корешков при метастатическом поражении позвоночника. Боли имеют тенденцию постепенно усиливаться. Особенно резкие боли возникают при патологических переломах, например, шейки бедра. Метастазы в позвоночнике могут привести к сдавлению спинного мозга, что, в свою очередь, может вызвать паралигию.

В некоторых случаях клинические проявления РПЖ определяются метастазами в лимфатические узлы. На первых порах увеличиваются заперитальные и внутренние подвздошные лимфатические узлы, которые по мере роста опухоли вовлекают в процесс окружающие органы – уретру, мочевой пузырь, мочеточники. Соответственно и клиническое проявление болезни определяется степенью вовлечения перечисленных органов в опухолевый процесс. Диссеминация опухоли может привести к поражению практически любой группы лимфатических узлов: шейных, паховых, надключичных, подвздошных и т.д. Состояние больного постепенно ухудшается, наступает кахексия, дизурия, кровотечение.

### **31.7 Диагностика рака предстательной железы**

Тщательно собранный анамнез помогает установить некоторые особенности заболевания. Симптомы рака предстательной железы, особенно дизурия, развиваются быстро. Иногда постепенно ухудшается общее состояние, больной жалуется на слабость, похудание. Внешний вид пациента изменяется только при далеко зашедшем

опухолевом процессе. Истощение и высиженная бледность кожи наблюдаются редко. При осмотре следует обратить внимание на состояние лимфатических узлов, печени, почек, мочевого пузыря, определить количество остаточной мочи. При возникновении подозрения на рак предстательной железы, в первую очередь, принято проводить три необходимых метода исследования:

I. Пальцевое исследование простаты.

II. Определение уровня простато-специфического антигена (ПСА).

III. Ультразвуковое исследование (УЗИ) простаты, при показаниях – одновременно с биопсией.

### **Пальцевое исследование прямой кишки**

Пальцевое исследование прямой кишки – самый простой и безопасный метод диагностики рака предстательной железы. Однако результаты исследования во многом определяются размерами опухоли и ее локализацией. Пальпация железы осуществляется в коленно-локтевом положении больного, либо в положении на правом боку. При РПЖ выявляются следующие изменения:

1. Асимметрия предстательной железы.

2. Плотной или деревянистой консистенции участки предстательной железы. Плотность может определяться в виде отдельных узлов, либо различной величины инфильтратов, вплоть до перехода их на стенки таза.

3. Неподвижность железы вследствие сращения ее с окружающими тканями.

4. Пальпируемые семенные пузырьки.

Только у 30% больных при наличии пальпируемых узлов предстательной железы впоследствии верифицируют рак простаты.

### **Определение уровня простатического специфического антигена (ПСА)**

Поскольку ПСА имеет большое значение не только для диагностики, но и для лечения и прогноза рака предстательной железы, более подробно остановимся на этом маркере.

В скрининговых программах традиционно используют пороговый уровень ПСА в 4 нг/мл для всех возрастных групп. Использование предложенного уровня снижает количество ложноположительных определений при гиперплазии предстательной железы.

Необходимо учитывать, что уровень ПСА в сыворотке крови может быть повышен по следующим причинам:

- рак простаты;
- доброкачественная гиперплазия простаты;
- наличие простатита;
- ишемия или инфаркт простаты;
- эякуляция накануне исследования.

Помимо первичной диагностики рака простаты, определение ПСА широко применяется в следующих случаях:

1. После радикальной простатэктомии. Через несколько дней ПСА перестает определяться, либо держится на уровне 0,1 нг/мл. Регулярные контрольные исследования (каждые 3 месяца) позволяют своевременно выявить рецидив заболевания в случае повышения ПСА. Если же показатели ПСА составляют 0,1 нг/мл и нет клиничес-

ких симптомов болезни, то нет необходимости в других исследованиях, так как рецидив маловероятен.

2. У больных, получавших лучевую терапию, отмечается значительное снижение уровня ПСА в сыворотке крови, что свидетельствует об эффективности лечения. В то же время, повышение ПСА говорит о малой чувствительности опухоли к проводимому лечению, либо о рецидиве заболевания. Следует отметить, что снижение ПСА до нормальных цифр коррелирует с его уровнем до лечения. Пациенты с показателями ПСА до лечения не более 20 нг/мл имеют нормальные показатели ПСА после лечения в 82% случаев. В тоже время у больных с более высокими цифрами ПСА до лечения этот процент составлял лишь 30%. Большинство пациентов со стабильным снижением ПСА оставались в ремиссии в течение последующих 3-5 лет.

3. Целесообразно определять ПСА у больных местно-распространенным и диссеминированным РПЖ, получающих гормональную терапию. Повышение уровня ПСА говорит о прогрессировании заболевания и о необходимости сменить методику лечения.

При гормональном лечении уровни ПСА в сыворотке крови являются точным индикатором успеха или неуспеха терапии. После начала терапии уровень ПСА быстро снижается, в то время как при неудаче терапии величина ПСА не изменяется или повышается.

### **Ультразвуковая диагностика рака предстательной железы**

Современные трансректальные ультразвуковые датчики обеспечивают очень высокое качество изображения и позволяют детально визуализировать структуру простаты, окружающих ее органов и тканей, а также прицельно взять биопсию из измененного участка железы. Неизменная предстательная железа при ультразвуковом исследовании имеет треугольную форму. Основание железы обращено к прямой кишке, а верхушка – к шейке мочевого пузыря. Наибольший размер железы в поперечном направлении составляет 40-45 мм, в переднезаднем направлении он равен 20-27 мм, в продольном – 35-38 мм. На ультразвуковых томограммах различаются центральная и периферическая зоны простаты, которые обычно занимают большую часть предстательной железы. При ультразвуковом исследовании периферическая зона имеет однородную структуру и характеризуется отражениями средней интенсивности. Центральная зона расположена вокруг простатического отдела уретры, имеет ячеистую структуру, а по эхогенности ниже периферической зоны. При осмотре области шейки мочевого пузыря выделяется гипоехогенная фибро-маскулярная строма, не содержащая желез, которая формирует переднюю часть простаты. Простата окружена перипростатической жировой клетчаткой и фасцией, которые формируют гиперэхогенный пограничный слой, который часто описывается как капсула железы. Истинная капсула простаты, если ее удастся визуализировать, определяется в виде очень тонкой гипоехогенной прерывистой линии по поверхности железы.

Семенные пузырьки визуализируются в виде симметричных гипоехогенных тяжей расположенных между простатой и мочевым пузырем, размерами 2x7 см.

Периферическая зона занимает 75% объема простаты, и в этой части железы рак возникает в 80% случаев. Большой частью опухоль располагается на глубине 3-4 мм от пограничного слоя. Центральная зона занимает около 20% объема железы. В этой части простаты развивается только 5% злокачественных новообразований. Вокруг

простатического отдела уретры располагается тонкий участок железистой ткани – так называемая переходная зона. В норме она практически не дифференцируется от центральной зоны и занимает всего 5% объема простаты. В переходной зоне рак развивается в 20% случаев.

Наиболее характерными признаками рака простаты, локализующегося в периферической зоне является наличие одного или нескольких узлов неправильной формы и пониженной эхогенности.

Нередко узел окружен гиперэхогенным ободком, что объясняется фиброзной реакцией соединительной ткани предстательной железы, окружающей опухолевый очаг. По мере роста опухоли появляются бугристые контуры железы с признаками пенетрации пограничного слоя.

Особенно большое значение имеет выявление инфильтрации по переднебоковой поверхности железы, которая недоступна пальцевому исследованию. Наиболее сложными для диагностики являются опухоли, которые локализуются в центральной и переходной зонах железы. Зачастую, развиваясь на фоне доброкачественной гиперплазии, рак по эхогенности практически не отличается от окружающих тканей, в связи с чем нередко возникают диагностические ошибки. По мере увеличения опухолевой инфильтрации стромы железы меняется ее ультразвуковая структура. Ткань железы становится неоднородной, с беспорядочными отражениями низкой интенсивности. Ультразвуковая томография позволяет выявить инфильтрацию капсулы простаты, семенных пузырьков мочевого пузыря, стенки прямой кишки, лимфатических узлов, что, естественно, позволяет уточнить стадию заболевания.

### **Биопсия предстательной железы**

Диагноз рака предстательной железы требует обязательной верификации. С этой целью выполняется пункционная биопсия, которая наиболее достоверна при выполнении ее под контролем ультразвука. Особенно это касается обследования больных с малыми образованиями.

Биопсию предстательной железы можно производить через промежность, трансректально или трансуретральным доступом. Открытая биопсия применяется крайне редко. Трансуретральная резекция предстательной железы не только позволяет уточнить диагноз, но и обеспечивает восстановление мочеиспускания.

Трансвезикальная биопсия предстательной железы – вынужденная манипуляция у больных с подозреваемым раком предстательной железы, у которых в связи с острой задержкой мочеиспускания, обострением хронического пиелонефрита и высокой азотемией, когда возникает срочная необходимость в проведении цистостомии.

В настоящее время общепринятым методом верификации диагноза является *трансректальная* биопсия под контролем УЗИ. Предложена, ставшая общепринятой, методика биопсии простаты из 6 точек (так называемая секстантная биопсия), при которой взятие образцов ткани простаты осуществляется по парасагитальной линии между срединной бороздой и латеральной границей простаты из основания, средней части и верхушки правой и левой долей.

Осложнения пункционной биопсии встречаются крайне редко и могут быть связаны с повреждением мочевого пузыря и мочеиспускательного канала. Возможна гематурия, гематоспермия, промежностная и позадилобковая гематома. Для профилактики инфекционных осложнений за сутки до биопсии и после нее назначают антибиотики.

В некоторых сложных случаях дифференциальной диагностики с успехом применяют цитологическую диагностику рака предстательной железы. Для цитологического исследования используют аспират из предстательной железы.

### **Рентгеновская компьютерная томография (КТ)**

КТ не является методом ранней диагностики РПЖ вследствие незначительной разницы в плотности опухолевой и неизменной ткани простаты. Показанием к использованию метода является уточнение макроструктуры железы при отсутствии изменений по данным УЗИ, больших аденомах, а при T<sub>3</sub>-T<sub>4</sub> стадиях – для определения инвазии, распространенности процесса на окружающие органы и ткани, изучения наличия метастатического поражения регионарных лимфоузлов (особенно тазовой области), уточнения характера изменений в костях при положительных данных радионуклидной скинтиграфии, при очаговой гиперфиксации препарата, для уточнения наличия отдаленных метастазов (голова, легкие и др.), планирования лучевой терапии, динамического мониторинга за эффективностью лечения.

КТ проводится при наполненном мочой мочевом пузыре (не менее 200-300 мл), для создания контраста между прямой кишкой и предстательной железой в прямую кишку вводится тампон, смоченный водорастворимым контрастным веществом. КТ может выявить изменения контура простаты, но эти изменения не всегда могут трактоваться в пользу рака, так как аденома и РПЖ имеют приблизительно одинаковую плотность, равную 35-40 ед. Н.

Таким образом, КТ является дополнительным методом исследования, которая применяется для определения местной распространенности опухолевого процесса, возникновения метастазов в лимфоузлах, легких, головном мозге, костях, планирования лучевой терапии.

### **Магнитно-резонансная томография (МРТ)**

В отличие от КТ, магнитно-резонансная томография имеет целый ряд преимуществ в отношении диагностики РПЖ. Благодаря различной интенсивности сигнала от мягких тканей таза возможна дифференциация его различных структур – предстательной железы, мочевого пузыря, семенных пузырьков, прямой кишки, окружающей жировой клетчатки. МРТ позволяет оценить вовлечение в процесс уретры, различных отделов простаты, мочевого пузыря, клетчатки, мышцы, поднимающей наружный сфинктер прямой кишки, семенных пузырьков и лимфатических узлов. Преимущество МРТ по сравнению с КТ заключается в лучшей визуализации структур малого таза, их взаимоотношении.

Специфичность метода для оценки инвазии капсулы и семенных пузырьков колеблется от 50 до 97%.

МРТ предстательной железы – перспективный метод диагностики злокачественного поражения простаты, по целому ряду параметров превосходящий КТ, УЗИ. Показаниями к дополнению ультразвукового исследования МРТ являются необходимость: уточнить локализацию, распространенность опухоли, планирование лучевой терапии или отрицательные данные УЗИ за очаговые изменения при высоком уровне ПСА.

### **Позитронная эмиссионная томография**

Позитронная эмиссионная томография является самым современным и информативным рентгенологическим методом исследования. Данный метод позволяет одно-

временно оценить степень вовлечения в опухолевый процесс различных органов и тканей и всех групп лимфатических узлов. Хотя опыт применения ПЭТ при раке предстательной железы невелик, перспективы его развития очевидны.

### **Экскреторная урография**

Экскреторная урография позволяет оценить выделительную функцию почек и уродинамику верхних мочевых путей. Уретероэктазия и уретерогидро-нефроз являются следствием сдавления тазовых отделов мочеточников опухолью. Такие изменения часто бывают односторонними. При полной обструкции мочеточника происходит выключение почки, при этом тень рентгено-контрастного вещества на стороне сдавления отсутствует.

### **Цистоскопия**

Цистоскопия является вспомогательным методом диагностики при РПЖ. При проведении цистоскопа может отмечаться девиация мочеиспускательного канала опухолевыми узлами. При цистоскопии удается 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.

### **Сцинтиграфия костей**

Сцинтиграфию костей, как правило, выполняют для выявления метастазов рака предстательной железы в костях скелета. Однако, этот метод при стандартном обследовании стали использовать реже, так как было доказано, что уровень ПСА является более надежным диагностическим критерием при метастазах в кости; кроме того, последний метод дешевле. Таким образом, в 50% случаев рака предстательной железы при уровнях ПСА ниже 20 нг/мл сцинтиграфия костей считается не показанной.

Характерные изменения определяют при рентгенографии костей таза и поясничного отдела позвоночника, при их местатическом поражении, которые носят чаще остеообластический, реже остеолитический или смешанный характер. Вследствие чередования остеобластических и остеолитических участков кости таза имеют пятнистый, мраморный вид.

## **31.8 Скрининг рака предстательной железы**

В настоящее время программы скрининга, направленные на раннее выявление опухолевых заболеваний, рассматриваются как основные составляющие противо-раковой борьбы. Успех скрининга зависит от таких факторов, как биологические особенности и клиническое течение опухолевого процесса, а также от методов исследования, их чувствительности, специфичности правильного выбора критериев эффективности.

В последние годы возник повышенный интерес к проблеме скрининга рака предстательной железы в связи с тем, что он является одним из наиболее часто встречающихся злокачественных новообразований у мужчин. В некоторых развитых странах по смертности РПЖ занимает второе место среди всех причин смертности от рака.

Рост заболеваемости и смертности от рака предстательной железы происходит значительно быстрее увеличения продолжительности жизни населения. Причины происходящего пока не установлены.

Рак предстательной железы I и II стадии клинически не проявляется, поэтому заболевание можно выявить только активными профилактическими обследованиями мужского населения. Скрининг рака предстательной железы в последние годы рассматривается как возможный путь снижения смертности от рака простаты. В настоящее время наиболее эффективными методами раннего выявления рака предстательной железы является комбинация пальцевого исследования через прямую кишку с определением уровня ПСА и трансректальным ультразвуковым исследованием.

Б.П. Матвеев с соавт. (2003) провел скрининг рака предстательной железы путем определения уровня ПСА, который позволил за период 1996-2000 гг. выявить в 5,7% случаев РПЖ у «здоровых» мужчин. Ранние стадии РПЖ при скрининге выявлены в 77,7% случаев, в то время как при анализе обращаемости в поликлинику за тот же период времени это число составило лишь 22%. Полученные данные подтверждают о необходимости проведения профилактических осмотров не реже одного раза в год, что способствует более раннему выявлению рака предстательной железы. Так, больные РПЖ из группы скрининга получили радикальное лечение в 48,4% случаев, а в группе по обращению в поликлинику – лишь в 25%. Авторы рекомендуют мужчинам в возрасте 50-70 лет не реже 1 раза в год проводить определение общего ПСА. При этом определение ПСА должно стать рутинной процедурой, выполняемой не только пациентам с урологическими жалобами, а и всем обращающимся в поликлинику, либо просто пожелавшим выполнить этот анализ, как это делается во многих зарубежных странах. Более углубленное обследование, включающее пальцевое ректальное исследование и трансректальное УЗИ, целесообразно в случаях повышения общего уровня ПСА выше 4 нг/мл.

### 31.9 Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика рака предстательной железы проводится, главным образом, с хроническими воспалительными процессами в простате, с аденомой парауретральных желез, саркомой, простатическими камнями, а также с опухолью шейки мочевого пузыря, проросшей в предстательную железу.

*Хронические воспалительные процессы.* Рак предстательной железы легко смешать с банальным хроническим простатитом. В пользу хронического простатита говорит наличие острого простатита в анамнезе, чаще гонорейного или трихомонадного происхождения. Хронический простатит нередко сопровождается уретритом. Наиболее характерными дифференциально-диагностическими признаками рака в подобных случаях служат очень рано возникающая тугоподвижность железы при ощупывании, появление опухолевой инфильтрации ближе к краям железы и распространение ее вглубь.

При обследовании сока предстательной железы при хроническом простатите обнаруживается много лейкоцитов и незначительное количество лецитиновых зерен. При раке предстательной железы можно обнаружить атипические раковые клетки. Учитывается и возраст больного, так как рак предстательной железы у мужчин моложе 45 лет встречается в виде редкого исключения.



Нетрудно распознать *туберкулез*, когда имеется одновременное заболевание туберкулезом предстательной железы, мочевых путей и наружных половых органов. Изолированное поражение туберкулезом предстательной железы встречается довольно редко. В этих случаях в пользу туберкулеза говорят наличие гноя в соке предстательной железы и во второй порции мочи, а также наблюдаемое иногда выделение гноя из уретры при дефекации. О туберкулезе предстательной железы свидетельствует также наличие микобактерий туберкулеза в соке простаты и положительные результаты прививки простатического сока морской свинке.

*Актиномикоз* предстательной железы встречается редко и часто сочетается с поражением других органов мочеполовой системы. Для актиномикоза простаты характерно возникновение свищей на промежности, в отделяемом которых могут быть найдены друзы актиномицетов. При посеве гнойного отделяемого можно получить рост культуры актиномицетов.

*Сифилис* предстательной железы протекает без боли. Существенную помощь в диагнозе оказывают тщательно собранный анамнез и серологические реакции.

Распознаванию рака и хронических воспалительных процессов предстательной железы помогает проба с радиоактивными изотопами. В сомнительных случаях производят инструментальную биопсию.

*Аденома простаты*. Аденома и рак предстательной железы без метастазов имеют почти одинаковое клиническое проявление. В пользу рака говорят боли в крестце, ногах и по ходу седалищных нервов, которые обычно при аденоме не наблюдаются.

При пальцевом ощупывании предстательной железы через прямую кишку в случаях рака определяется хрящевой плотности бугристый инфильтрат неправильной формы без четких контуров. Аденома предстательной железы определяется в виде опухоли мягкоэластической консистенции с гладкой поверхностью и четкими контурами.

При цистоскопии больных раком простаты край шейки мочевого пузыря нормален или волнист (фестончат) до тех пор, пока опухоль не прорастет слизистую. Цистоскопия больных аденомой предстательной железы обнаруживает характерную для этого заболевания деформацию шейки. При увеличении обеих долей предстательной железы последние выбухают в виде “занавески”. В случаях увеличения одной из боковых долей наблюдается деформация шейки на соответствующей стороне. При аденоме средней доли предстательной железы выбухает задняя часть шейки. Часто при аденоме наблюдается увеличение средней и боковых долей предстательной железы, а при цистоскопии видны все три выбухания шейки мочевого пузыря.

На выделительной урограмме у больных раком предстательной железы в случаях, протекающих с компрессией мочеточников, наблюдается выполнение контрастным веществом расширенных мочеточников и почечных лоханок. При этом остаточной мочи в мочевом пузыре может и не быть. При аденоме расширение и атония верхних мочевых путей появляются уже после пребывания остаточной мочи в мочевом пузыре в течение длительного времени. Поэтому расширение верхних мочевых путей может зависеть от аденомы предстательной железы только при наличии определенного количества остаточной мочи в мочевом пузыре. Отсутствие остаточной мочи при расширенных мочеточниках и лоханках говорит в пользу рака предстательной железы.

Для выделительной урограммы при раке простаты характерна различная степень компрессии правого и левого мочеточников, что при аденоме обычно не наблюдается.

Цистограммы, как нисходящая, так и восходящая уретрограмма, дают более демонстративные данные для дифференциальной диагностики. У больных аденомой предстательной железы на цистограмме увеличенная в виде “холма” простата вдается в полость мочевого пузыря. Получается своеобразная цистопростатограмма, особенно демонстративная при наполнении пузыря кислородом. При раке предстательной железы дно мочевого пузыря на цистограмме неправильной формы, оно как бы приподнято. Наличие в костях характерных метастазов, обнаруженных рентгенографически, или метастазов в лимфатических узлах, подтвержденных гистологически, делает диагноз рака несомненным.

Дополнительные сведения для отличительного распознавания можно получить при проведении пробы с радиоактивными изотопами.

В некоторых неясных случаях дифференциальный диагноз может быть поставлен только на основании данных биопсии.

Для диагностики рака предстательной железы у больного с аденомой следует учесть наличие одновременно симптомов, характерных для каждого из этих заболеваний. Так, например, цистоскопическая картина, свойственная аденоме предстательной железы в сочетании с бугристой, хрящевой консистенции опухолью простаты, определяемой при ощупывании через прямую кишку, дает основание заподозрить рак и аденому у одного и того же больного. В таких случаях чрезвычайно важно не спутать сочетание этих заболеваний с аденомой предстательной железы, осложненной простатитом.

*Камни предстательной железы.* Простатические камни могут давать такие же, как и рак предстательной железы, расстройства мочеиспускания и боли в заднем проходе. Однако камни обычно не приводят к задержке мочи. При камнях предстательной железы боли в заднем проходе усиливаются при сидении на твердом, при акте дефекации, во время полового сношения. В последнем случае часто в эякуляте обнаруживают кровь. Иногда моча после массажа предстательной железы содержит конкременты, попавшие из предстательной железы в заднюю уретру и смытые током мочи. Пальпаторное обследование при том и другом заболевании обнаруживает увеличенную плотную бугристую предстательную железу. Ощупывание ее при камнях бывает болезненным, что при раке наблюдается лишь изредка. Пальпация предстательной железы, содержащей множество конкрементов, часто дает ощущение крепитации.

*Рак шейки мочевого пузыря.* Наиболее сложным в дифференциально-диагностическом отношении является рак предстательной железы в той стадии, когда опухоль прорастает все слои шейки мочевого пузыря и вдается в полость последнего. Тогда при отсутствии характерных для рака предстательной железы костных метастазов, проросший в шейку мочевого пузыря, трудно отличить от рака шейки мочевого пузыря, инфильтрировавшего простату. В таких случаях диагноз может быть уточнен лишь с помощью эндовезикальной или открытой промежностной биопсии.

### **31.10 Лечение рака предстательной железы**

Выбор метода лечения рака предстательной железы определяется стадией развития опухолевого процесса. Всех больных раком предстательной железы невозможно подвести под одну схему лечения. Подход во многом должен быть индивидуальным.

## **Лечение локализованного рака предстательной железы**

С усилением скринингового контроля населения и внедрением в практику современных методов диагностики (определение ПСА, трансректального УЗИ с использованием ректальных датчиков, магнито-резонансной томографии и т.д.) число впервые диагностированных случаев РПЖ быстро увеличивается. Естественно, что при этом значительно возросло количество больных с локализованной стадией РПЖ.

Альтернативными методами лечения локализованного рака предстательной железы в настоящее время являются:

- радикальная простатэктомия,
- дистанционная лучевая терапия,
- брахитерапия.

Кроме того, для определенной группы пациентов с локализованным раком предстательной железы может быть использована тактика активного наблюдения.

**Радикальная простатэктомия** остается основным видом лечения больных с I и II стадиями заболевания. Радикальная операция включает удаление всей предстательной железы, семенных пузырьков, простатического отдела уретры и шейки мочевого пузыря. Обязательным является выполнение тазовой лимфаденэктомии со срочным гистологическим исследованием. Последняя включает удаление наружных и внутренних подвздошных и запирающих лимфатических узлов, начиная от бифуркации общей подвздошной артерии до запирающего отверстия. Если первичная опухоль классифицируется критерием  $T_{1c}$  и при этом сумма по Gleason  $< 7$ , а уровень ПСА  $< 10$  нг/мл, тазовая ЛАЭ (тазовая лимфаденэктомия) может не выполняться. Более благоприятный прогноз после оперативного лечения имеют пациенты с высококодифференцированными опухолями, когда сумма по Gleason не превышает 2-4 нг/мл.

Нервосберегающая радикальная простатэктомия в большинстве случаев позволяет сохранить потенцию. Однако после нервосберегающей радикальной простатэктомии чаще наблюдаются рецидивы заболевания, поэтому показания для этой операции ограничены. Основным критерием для выполнения нервосберегающей простатэктомии является наличие нормальной половой функции у мужчины до начала всех видов лечения рака простаты. Пациентам с низкодифференцированными опухолями, поражением верхушки простаты и интраоперационно пальпируемой опухолью нервосберегающая радикальная простатэктомия не показана.

### **Лучевая терапия при локализованном раке предстательной железы**

Лучевая терапия при локализованных формах рака предстательной железы применяется уже много лет как метод радикального лечения и в определенной степени является методом, конкурирующим с простатэктомией. Особенно лучевая терапия показана больным с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, которым противопоказано хирургическое лечение. Важно подчеркнуть, что выживаемость после лучевой терапии близка к таковой после радикальной простатэктомии.

Однако следует отметить, что оба метода радикального лечения рака предстательной железы имеют свои преимущества и недостатки. Выживаемость после лучевой терапии, по литературным данным, достигает 15 лет в 40-60% случаев. Получаемые после лечения осложнения чаще всего связаны с дизурией, вплоть до недержания мочи. Нередко наблюдаются сморщивания мочевого пузыря, гематурия и поражение прямой кишки.

*Дистанционная лучевая терапия* проводится пациентам, которым противопоказано хирургическое лечение, и тем, кто отказывается от операции. Дистанционное облучение РПЖ осуществляется тормозным излучением высокоэнергетических ускорителей (4-23 МэВ) или, что хуже, на телегаммаустановках (1,25 МэВ). Рекомендуется не менее чем 3-4-польное или конформальное облучение. При конформальном (3D) облучении СОД может составлять 76 Гр. и больше, без риска увеличения осложнений. Увеличение дозы лучевой терапии улучшает отдаленные результаты лечения. Стандартная доза облучения: РОД 2 Гр., СОД 65-70 Гр. на предстательную железу и 44 Гр. на таз. Чаще всего применяется расширенный курс лучевой терапии (облучение до СОД 40 Гр. с последующим перерывом на 3 недели и продолжением курса до достижения необходимой суммарной дозы). Противопоказаниями к лучевой терапии являются: наличие цистостомы, обострение цистита или ректита, камни мочевого пузыря, выраженная доброкачественная гиперплазия простаты с наличием остаточной мочи. У больных, подвергшихся трансуретральной резекции, лучевая терапия должна быть отложена примерно на 4 недели, в противном случае возможно развитие недержания мочи и структуры уретры.

#### *Техника проведения лучевой терапии*

Используются различные методики лучевой терапии. Применение только переднего и заднего полей не является удовлетворительным вариантом. В объем облучения включают предстательную железу и семенные пузырьки.

- Положение: на спине с наполненным мочевым пузырем.
- Разметка: метки по краю анального канала, маленький катетер Фолея с контрастным веществом в уретре и мочевом пузыре и барий в прямой кишке.
- Границы полей:

верхняя граница: на 2 см выше предстательной железы;

нижняя граница: нижний край седалищного бугра;

передняя граница: между передней и средней третями лонной кости;

задняя граница: середина прямой кишки;

боковая граница: на 2 см латеральнее предстательной железы.

**Интерстициальная лучевая терапия (брахитерапия)** локализованного рака предстательной железы применяется в онкологических центрах, имеющих соответствующее оборудование и подготовленные кадры.

#### *Показания к применению брахитерапии*

В самостоятельном виде:  $T_1$ - $T_{2a}$ , Gleason – 2–6, ПСА < 10 нг/мл.

В качестве буста после дистанционной лучевой терапии брахитерапия применяется при  $T_{2b}$ ,  $T_{2c}$  или меньших стадиях, но при Gleason 8–10, или ПСА > 20 нг/мл.

#### *Противопоказания к брахитерапии*

Брахитерапия не проводится, если ожидаемая продолжительность жизни больного меньше 5 лет или имеется большой или плохо заживающий дефект после ТУР, или ожидается высокий оперативный риск.

#### *Относительные противопоказания к брахитерапии:*

- предшествующая ТУР;
- размер предстательной железы (под данным УЗИ или КТ) более 60 см<sup>3</sup>;
- наличие выступающей средней доли предстательной железы;
- опухолевое поражение семенных пузырьков.

При проведении брахитерапии клинический объем облучения включает предстательную железу с капсулой плюс 1-2 мм здоровых тканей, а при неблагоприятных прогностических факторах – семенные пузырьки. Клинический объем облучения охватывается минимум 90%-й изодозой, доза за фракцию 8,5 Гр., неомогенность дозы допускается  $\pm 10\%$ , а в локализованных “горячих” точках – до 30%.

**Активное наблюдение (отсроченное лечение).** Эта тактика основана на нескольких положениях:

- часто больные РПЖ – лица пожилого возраста и имеют серьезные сопутствующие заболевания;
- РПЖ зачастую медленно прогрессирует, и требуются годы, чтобы рак привел к значимым симптомам.

Наблюдение обычно применяется при высокодифференцированной опухоли в стадиях  $T_{1a}$  и  $T_{1c}$ , если ожидаемая продолжительность жизни менее 5 лет и ограничена из-за сопутствующих заболеваний.

Кроме стандартных методов лечения при локализованном раке предстательной железы используют альтернативные методы лечения – криоабляцию, гипертермию, лазеротерапию, высокоинтенсивный сфокусированный ультразвук. Возможности, перспективы этих методов лечения находятся в стадии изучения и в настоящее время имеют пока лишь только научный интерес.

### **Лечение местно-распространенного рака предстательной железы**

К этим формам заболевания относятся опухоли, выходящие за пределы предстательной железы –  $T_{3-4} N_0 M_0$  или  $T_{1-4} N_1 M_0$ .

Лучевая терапия является методом выбора в лечении больных местно-распространенным раком предстательной железы. В стадии  $T_3$ – $T_4$  рекомендуется СОД 70 Гр. на предстательную железу и 44–50 Гр. на таз. При конформальном (3D) облучении СОД может быть 76 Гр. и больше без риска увеличения осложнений. Увеличение дозы лучевой терапии улучшает отдаленные результаты лечения. Облучение регионарных лимфатических узлов проводится во всех случаях, кроме тех, когда отсутствие метастазов в тазовых лимфоузлах доказано морфологически ( $pN_0$ ).

*Техника облучения:*

- Положение: на спине с наполненным мочевым пузырем.
- Разметка: метка на краю анального канала, маленький катетер Фолея с контрастным веществом в уретре и мочевом пузыре; прямая кишка наполнена барием для разметки с бокового поля.
- Границы полей в области таза:
  - верхняя граница: L5-S1;
  - боковая граница: на 1 см снаружи от тазового кольца;
  - нижняя граница: нижний край седалищного бугра для облучения всей предстательной железы с краем безопасности на 2 см книзу от верхушки;
  - передняя граница: между передней и средней третьей лонной кости;
  - задняя граница: середина прямой кишки.
- Формирование пучка: для тазовых полей – блоки, защищающие часть тонкой кишки и головку бедра.

После подведения дозы 44 Гр. облучение продолжается с уменьшенных полей, на предстательную железу – до 70 Гр.

- Границы полей:

- верхняя граница: на 2 см выше предстательной железы;

- нижняя граница: нижний край седалищного бугра;

- передняя граница: между передней и средней третьей лонной кости;

- задняя граница: середина прямой кишки;

- боковая граница: на 2 см латеральнее предстательной железы.

У очень ослабленных больных верхняя граница поля может быть смещена на уровень середины крестцово-подвздошного сочленения. После 60 Гр. дополнительно подводится доза на предстательную железу прямым промежностным полем.

Сочетание гормональной и лучевой терапии усиливает эффект терапевтического воздействия на первичный очаг и метастазы.

Радикальная простатэктомия при местно-распространенном раке простаты может применяться как метод лечения у молодых пациентов, тщательно обследованных, с индексом Gleason < 7 и уровнем ПСА < 20 нг/мл. Но в этом случае она должна сочетаться с гормональной терапией.

*Показания для адъювантной радиотерапии*

Больные РПЖ рТ3М0 с негативным ПСА после радикальной простатэктомии: при повышении ПСА > 0,5 нг/мл и при Gleason > 4 или при вовлечении семенных пузырьков.

Послеоперационная лучевая терапия может проводиться: немедленно после восстановления функции мочевого пузыря в случаях высокого риска местного рецидивирования; отсроченно – в случае повышения уровня ПСА или верификации рецидива. После простатэктомии доза на область железы должна быть не более 60 Гр.

*Паллиативное облучение таза*

При распространенных опухолях, которые замуровывают таз, целью лучевой терапии может быть уменьшение дизурических расстройств, болей в голених и облегчение венозного и лимфатического оттока. Используется простая методика с двух встречных переднезадних полей с подведением умеренных доз.

- Положение: на спине с наполненным мочевым пузырем, если это возможно.

- Разметка: метка на краю анального канала.

- Границы полей:

- верхняя граница: середина крестцово-подвздошного сочленения;

- нижняя граница: нижний край седалищной кости;

- боковая граница: на 1 см кнаружи от тазового кольца.

- Рекомендуемая доза: подводится 30 Гр. за 10 фракций в течение 2 недель.

Границы полей располагают с учетом клинической ситуации. Защитные блоки размещают над критическими органами, если это необходимо. Дозы и фракционирование зависят от клинической ситуации.

*Наблюдение за больными после радикального лечения*

У асимптомных пациентов специфический анамнез, определение уровня ПСА и пальцевое ректальное исследование рекомендуются для рутинного наблюдения. Это должно выполняться через 3, 6, 12 мес. после лечения, затем каждые 6 мес. до 3 лет, далее 1 раз в год.

Повышение уровня ПСА (более 0,2 нг/мл) после радикальной простатэктомии чаще всего связано с рецидивом или наличием резидуальной опухоли.

Рост ПСА (любой уровень) после лучевой терапии является наиболее вероятным признаком рецидива заболевания.

Как пальпируемый узел в простате, так и рост ПСА являются симптомами рецидива. Доказательство рецидива при помощи биопсии осуществляется только в тех случаях, когда планируется радикальное лечение второй линии.

Если пациент отмечает боли в костях или уровень ПСА > 20 нг/мл, должны быть выполнены остеосцинтиграфия и КТ/МРТ с целью диагностики метастазов.

### **Лечение распространенного рака предстательной железы**

Орхизектомия является “золотым” стандартом в лечении больных метастатическим раком предстательной железы. С открытием агонистов LHRH-гормонов появилась возможность замены хирургической кастрации на медикаментозную. При использовании таких препаратов, как золадекс, диферелин, возможен феномен “вспышки”, т.е. активизации метаболизма тестостерона после первой инъекции лекарства. Поэтому до начала введения агонистов LHRH-гормонов в обязательном порядке назначают антиандрогены в течение 7–10 дней. Больной должен быть информирован об альтернативных методах кастрации (хирургической и медикаментозной).

*Антиандрогены.* По механизму действия эти препараты делятся на стероидные (ципротеронацетат) и нестероидные (флутамид). Появление этих препаратов позволило в значительной степени уменьшить число осложнений, которые возникали после эстрогенотерапии.

Комбинированная блокада андрогенов – сочетание агонистов LHRH с антиандрогенами или орхизектомии с антиандрогенами.

Орхизектомия и комбинированная блокада андрогенов являются стандартными методами лечения метастатического рака предстательной железы. Комбинированная блокада андрогенов (максимальная андрогенная блокада) назначается пациентам с метастатическим РПЖ в течение первых 6 месяцев лечения для более быстрого достижения эффекта, в последующем антиандрогены могут быть отменены.

Ципротеронацетат-депо – 300 мг в/м 1 раз в неделю (монотерапия), а в сочетании с кастрацией – 300 мг в/м 1 раз в 2 недели.

Флутамид 250 мг – по 1 таблетке 3 раза в день (монотерапия), а в сочетании с кастрацией – по 1 таблетке 2 раза в день.

При выявлении роста уровня ПСА антиандрогены назначаются вновь. Отменяются антиандрогены либо при снижении уровня ПСА до 1 нг/мл и меньше, либо при дальнейшем продолжении роста уровня ПСА. Увеличение уровня ПСА и/или усиление болевого синдрома на фоне проведения гормональной терапии свидетельствует о гормональной резистентности опухоли.

### **Наблюдение за больными после гормонального лечения**

1. Эффект лечения должен быть оценен через 3 и 6 мес. после начала гормонотерапии. Обследование должно включать измерение уровня ПСА и пальцевое ректальное исследование.

2. Схема наблюдения должна быть индивидуализирована в соответствии с симптомами болезни, прогностическими факторами и назначенным лечением.

3. У пациентов со стадией M<sub>0</sub> с хорошим эффектом лечения наблюдение рекомендуется проводить каждые 6 мес. Обследование должно включать как минимум выяснение специфического анамнеза, пальцевое ректальное исследование и определение уровня ПСА.

4. У пациентов со стадией M<sub>1</sub> с хорошим эффектом лечения наблюдение рекомендуется проводить каждые 3 мес. Обследование должно включать как минимум выяснение специфического анамнеза, пальцевое ректальное исследование и определение уровня ПСА.

5. При появлении признаков прогрессирования болезни или отсутствии эффекта лечения наблюдение должно быть индивидуализировано.

6. При стабилизации процесса использование рутинных методов визуализации (рентгенография, УЗИ, КТ, остеосцинтиграфия) не рекомендуется.

### **Лечение гормонорезистентного рака предстательной железы**

Рак простаты является в большинстве своем андрогенозависимой опухолью. Известно также, что с течением времени эта опухоль андрогеночувствительность теряет. Кроме того, 15% больных раком предстательной железы первоначально являются гормононечувствительными. Лечение гормонорезистентного рака простаты не является стандартным, и основная цель этого лечения – улучшение качества жизни. Критериями эффективности проводимого лечения считаются улучшение самочувствия, уменьшение болевого синдрома и снижение уровня ПСА. Это может быть достигнуто назначением второй линии гормональной терапии при андрогенорезистентном раке предстательной железы, например фосфэстрол внутривенно по схеме: 1–3-й дни – 300 мг, 4–7-й дни – 600 мг, 8–21-й дни – 900 мг, 22–24-й дни – 600 мг, 24–28-й дни – 300 мг (схема может быть изменена в зависимости от состояния сердечно-сосудистой системы пациента). При гормонорезистентном раке простаты могут применяться различные схемы цитостатической терапии. Наиболее эффективными схемами полихимиотерапии являются:

- Паклитаксел 135 мг/м<sup>2</sup> в/в 1-й день + эстрацит 250 мг внутрь 2 раза день в 1–6-й дни.
- Доксорубин 50 мг/м<sup>2</sup> в/в + цисплатин 50 мг/м<sup>2</sup> в/в 1-й день.
- Митоксантрон 12 мг/м<sup>2</sup> в/в 1-й день, преднизолон 5 мг внутрь 2 раза в день постоянно.

Интервалы между курсами – 4 недели.

### **31.11 Прогноз, результаты лечения**

Оставленные без лечения больные погибают в течение года от момента появления первых признаков болезни. Исключение составляют редкие наблюдения так называемого доброкачественного течения, когда больные, обычно глубокие старики, в течение нескольких лет после распознавания рака предстательной железы чувствуют себя удовлетворительно без всякого лечения.

Гормональное лечение значительно улучшает прогноз, хотя и редко приводит к полному излечению. По данным различных авторов, 20-60% больных раком предстательной железы, леченных гормональными методами, живут свыше 3 лет.

*Трудоспособность* больных раком предстательной железы строго индивидуальна. Она зависит от стадии заболевания, результата лечения, общего состояния больного, его профессиональных навыков. Среди больных, не имеющих костных метастазов, большинство трудоспособны в процессе гормонального лечения до тех пор, пока не возникнет резистентность опухоли к эстрогенам. Поэтому после орхэктомии и первого курса гормонального лечения, проведенного в стационаре, больным определяют



III группу инвалидности; II группу инвалидности устанавливают при наличии метастазов, а также тем больным раком простаты без метастазов, у которых наступила резистентность опухоли к эстрогенам. На инвалидность I группы переводят больных, нуждающихся в постоянной посторонней помощи – с мочевыми свищами или интенсивными болями в костях.

### 31.12 Использованная литература

1. Аляев Ю.Г., Винаров А.З., Сеницын В.Е., Григорьев Н.А., Безруков Е.А., Мазаев А.А. «Место магнитно-резонансной томографии при обследовании больных раком простаты». Перспективы лучевой диагностики и лучевой терапии заболеваний предстательной железы. М., 2002 г., с. 4-6.
2. Арзыкулов Ж.А., Сейтказина Г.Ж., Махатаева А.Ж. и др. Показатели онкологической службы РК за 2005 г. (Статистические материалы). Алматы, 2006, с. 55.
3. Давыдов М.И., Аксель Е.М. «Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2000 г. М., 2002.
4. Голдобенко Г.В., Канаев С.В., Ткачев С.И. и соавт. Проблемы лучевой терапии больных местно-распространенным раком предстательной железы. //Вопросы онкологии, 1999, т. 45, №6, с. 696-701.
5. Заридзе Д.Г. Эпидемиология рака простаты. // В материалах Европейской школы онкологов. «Рак простаты». М., 1997.
6. Матвеев Б.П., Бухаркин Б.В., Матвеев В.Б. Рак предстательной железы. М., 1999, 153 с.
7. Матвеев Б.П., Бухаркин Б.В., Ткачев С.И. Рак предстательной железы. //Клиническая урология под ред. Б.П.Матвеева, М., Вердана: 2003, с. 433-606.
8. Матякин Г.Г., Чуприк-Малиновская Т.П., Малофиевская Э.В. Лучевая терапия локализованного рака предстательной железы. Кремлевская медицина. //Клинический вестник, 1999, № 1, с. 41-44.
9. Ментешов И.В. Диагностика рака предстательной железы и результаты лечения в условиях диспансеризации. //Кандидатская диссертация. М., 2001.
10. Пушкарь Д.Ю. Простат-специфический антиген и биопсия предстательной железы // М., 2000, с. 71-72.
11. Ткачев С.И., Бухаркин Б.В., Шолохов В.Н. и соавт. Сравнительная эффективность лучевого и термолучевого лечения рака предстательной железы. //Урология и нефрология, 1999, № 4, с. 25-28.
12. Харченко В.П., Котляров П.М., Каприн А.Д. «Лучевая диагностика рака предстательной железы». //Перспективы лучевой диагностики и лучевой терапии заболеваний предстательной железы. М., 2002, с. 23-39.
13. Шолохов В. Н. Роль и место ультразвуковой томографии в диагностике рака предстательной железы. //Материалы Европейской школы онкологов «Рак простаты». М., 1997.
14. Шуберт Е., Вернет Е. О лимфогенном метастазировании рака предстательной железы. // Урол. и нефр., 1985, № 6. с. 37-39.
15. Adolffson J. Diferrred treatment of low stage T3 prostate cancer without distant metastases// J.Urol, 1993, 149:326-329.
16. Armitage T. Y., Cooper E. H., Hewling D. W., et. al. The value of the measurement of serum prostate specific antigen in patients with benign prostatic hyperplasia and untreated prostate cancer. / Br. Y Urology, 1998, 62, № 6, 584-589.
17. Armstrong B., and Doll R. Environmental factors and cancer incidence and mortality in different countries, with special reference to dietary practices. // Int. J. Cancer, 15, 617-631, (1975).

18. Benson N.C., Wang I.S., Pontuck K.A., et. al. Prostate specific antigen density: a means of distinguishing benign prostatic hypertrophy and prostate cancer. //J Urol. 1992, 147:815.
19. Bluestein D.L, Bostwick D.C., Bergstralh E.J., et. al. Eliminating the need for bilateral pelvic lymphadenec-tomy in select patients with prostate cancer. //J. Urol. 1994; 151; 13; 15.
20. Cantreli B.B., DeKlerk D.P., Eggleston J.C. Pathological factors that influence prognosis in stage A prostatic cancer: the influence of extent versus grade.//J.Urol. 1981,125:516-521.
21. Carter H.B., Pearson J.D., Wacliwew X. et. al. PSA variability in men with BPH. //J. Urol. 14; 151:312A.
22. Catalona W.J., Smith D.S., Ratiiff T.L., et. al. Measurement of prostate- specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. //New. Eng. J Med., 1991; 324:1156.
23. Chang J.J., Shinohara K., Bhargava V. et. al. Prospective evaluation of lateral biopsies of the peripheral zone for prostate cancer detection//J. Urol.– 1998. –Vol. 160 (Suppl. 6, Pt 1). – P. 2111- 2115.
24. Chodak G.W., Thisted R.A., Gerber G.S. et. al. Results of conservative management of clinically localized prostate cancer//New Eng.J.Med, 1994. 4:242-248.
25. Denis L., Mettlin C., Carter H.B. et. al. Early Detection and Screening. The 2-nd Prostate Cancer Conference, Paris, 1999, pp. 219-233.
26. Ferlay J., Bray F., Pisani P. et. al. Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide, Version 1,0. IARC Cancer Base № 5. Lyon, IARCPress, 2001.
27. Effort P.J., Bares R., Handt S. Et. al. Metabolic imaging of untreated prostate cancer by positron emission tomography with 18fluo-rine-labeled deoxyglucose.// J Urol. 1996; 155:994-998.
28. Epstein Y. Critical issues in grading of adenocarcinomas of the prostate. The Canadian journal of urology, June 1997, Supplement 2, 28-33.