

Список сокращений и условных обозначений

◆ - торговое наименование лекарственного средства и/или фармацевтическая субстанция

В/в - внутривенный

ГРГ - гонадотропин-рилизинг-гормон

Гр - грей (единица измерения)

ГТ - гормональная терапия

ДГПЖ - доброкачественная гиперплазия предстательной железы

ДЛТ - дистанционная лучевая терапия

КТ - компьютерная томография

ЛГРГ - лютеинизирующий гормон рилизинг-гормон

ЛТ - лучевая терапия

ЛУ - лимфатический узел

МРТ - магнитно-резонансная томография

НГТ - неоадъювантная гормональная терапия

НПВ - нижняя полая вена

ОВ - общая выживаемость

ПКР - почечноклеточный рак

ПРИ - пальцевое ректальное исследование

ПСА - простатоспецифический антиген

ПЭТ - позитронно-эмиссионная томография

рЛАЭ - расширенная лимфаденэктомия

РПЖ - рак предстательной железы

РПЭ - радикальная простатэктомия

ТРУЗИ - трансректальное ультразвуковое исследование

ТУР ПЖ - трансуретральная резекция предстательной железы

УЗИ - ультразвуковое исследование

Введение

Несмотря на успехи диагностики и лечения злокачественных новообразований, вопросы комбинированного и комплексного лечения опухолей мочевыделительной системы занимают важное место.

Смертность от рака почки имеет тенденцию к снижению, но все еще остается высокой, что диктует необходимость онкологической настороженности у врачей. Не имеется достаточно убедительных данных, которые поясняют причину возникновения фоновых, предраковых и раковых заболеваний предстательной железы. Решению этой проблемы посвящены многочисленные экспериментальные и клинические исследования. Изучается роль возраста, начала половой жизни, заболеваний, передающихся половым путем, вирусной инфекции, наследственности, гормональных нарушений, заболеваний сексуальных партнеров и др. Рост заболеваемости связан не только с увеличением продолжительности жизни, но и с повышением у мужчин частоты разных эндокринных и обменных нарушений (сахарный диабет, ожирение, гиперэстрогения, гиперхолестеринемия и др.). Все это указывает на актуальность данной проблемы и поиска более эффективных методов диагностики и лечения онкоурологических заболеваний. Руководство «Онкоурология» состоит из двух разделов, посвященных клинической характеристике, диагностике, современным аспектам лечения больных со злокачественными новообразованиями органов мочевого выделения.

Раздел I. РАК ПОЧКИ

Глава 1. Анатомия почек

Почка, ren (греч. nephros), представляет парный экскреторный орган, вырабатывающий мочу, лежащий на задней стенке брюшной полости позади брюшины. Расположены почки по бокам позвоночного столба на уровне последнего грудного и двух верхних поясничных позвонков. Правая почка лежит немного ниже левой, в среднем на 1-1,5 см (в зависимости от давления правой доли печени). Верхним концом почки доходят до уровня XI ребра, нижний конец отстоит от подвздошного гребня на 3-5 см. Указанные границы положения почек подвержены индивидуальным вариациям; нередко верхняя граница поднимается до уровня верхнего края XI грудного позвонка, нижняя граница может опускаться на 1-1,5 позвонка.

Почка имеет бобовидную форму (рис. 1.1). Вещество ее с поверхности гладкое, темно-красного цвета. В почке различают верхний и нижний концы, extremitas superior и inferior, края латеральный и медиальный, margo lateralis и medialis, и поверхности, facies anterior и posterior. Латеральный край почки выпуклый, медиальный же посередине вогнутый, обращен не только медиально, но несколько вниз и вперед. Средняя вогнутая часть медиального края содержит в себе ворота, hilus renalis, через

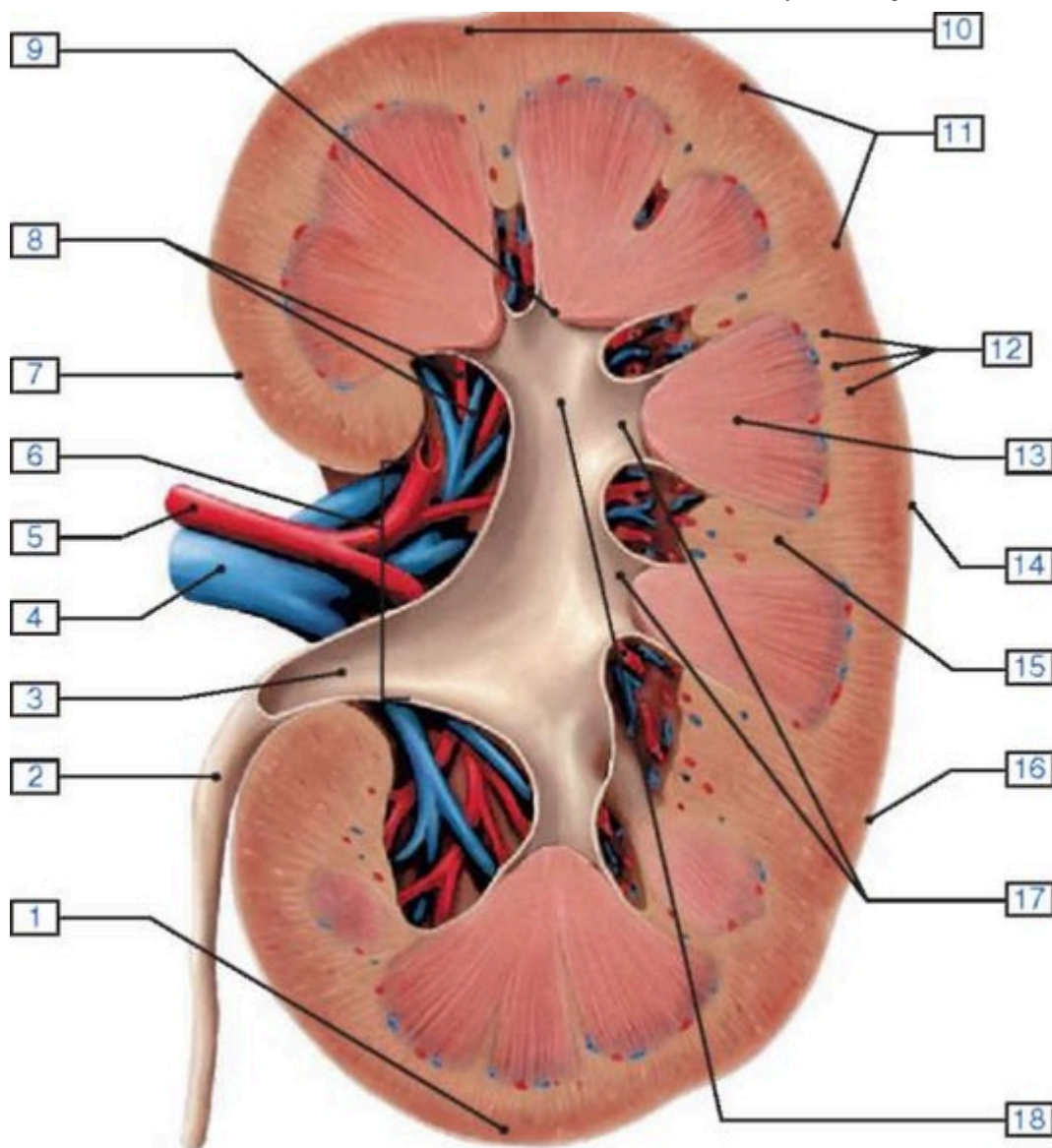


Рис.1.1 .Строение почки: 1 - Нижний конец, нижний полюс; 2 - Мочеточник; 3 - Почечная лоханка; 4 - Почечные вены; 5 - Медиальный край; 6 - Сегментарная артерия; сегментарная вена (нет в NA); 7 - Почечный сосочек; 8 - Верхний конец; верхний полюс; 9 - Кортикальное вещество почки; 10 - Мозговые лучи; 11 - Почечные пирамиды; 12 - Фиброзная капсула; 13 - Почечные столбы; 14 - Латеральный край; 15 - Малые почечные чашки; 16 - Большая почечная лоханка, которые входят почечные артерии и нервы и выходят вена, лимфатические сосуды и мочеточник (рис. 1.2). Ворота открываются в узкое пространство, вдающееся в вещество почки, которое называется *sinus renalis*; его продольная ось соответствует продольной оси почки. Передняя поверхность почек более выпуклая, чем задняя.

Отношение к органам передней поверхности правой и левой почек неодинаково. Правая почка проецируется на переднюю брюшную стенку в *regiones epigastrica, umbilicalis et abdominalis lat. dext.*, левая - в *reg. epigastrica et abdominalis lat. sin.*

Правая почка соприкасается небольшим участком поверхности с надпочечником; далее книзу большая часть ее передней поверхности прилежит к печени. Нижняя треть ее прилежит к *flexura coli dextra*; вдоль медиального края спускается нисходящая часть *duodeni*; в обоих последних участках брюшины нет. Самый нижний конец правой почки имеет серозный покров. Близ верхнего конца левой почки, так же как и правой, часть передней поверхности соприкасается с надпочечником, тотчас ниже левая почка прилежит на протяжении своей верхней трети к желудку, а средней трети - к *pancreas*, латеральный край передней поверхности в верхней части прилежит к селезенке. Нижний конец передней поверхности левой почки медиально соприкасается с петлями тощей кишки, а латерально - с *flexura coli sinistra* или с начальной частью нисходящей ободочной кишки. Задней своей поверхностью каждая почка в верхнем своем отделе прилежит к диафрагме, которая отделяет почку от плевры, а ниже XII ребра - к *mm. psoas major et quadratus lumborum* (см. рис. 1.1), образующими почечное ложе.

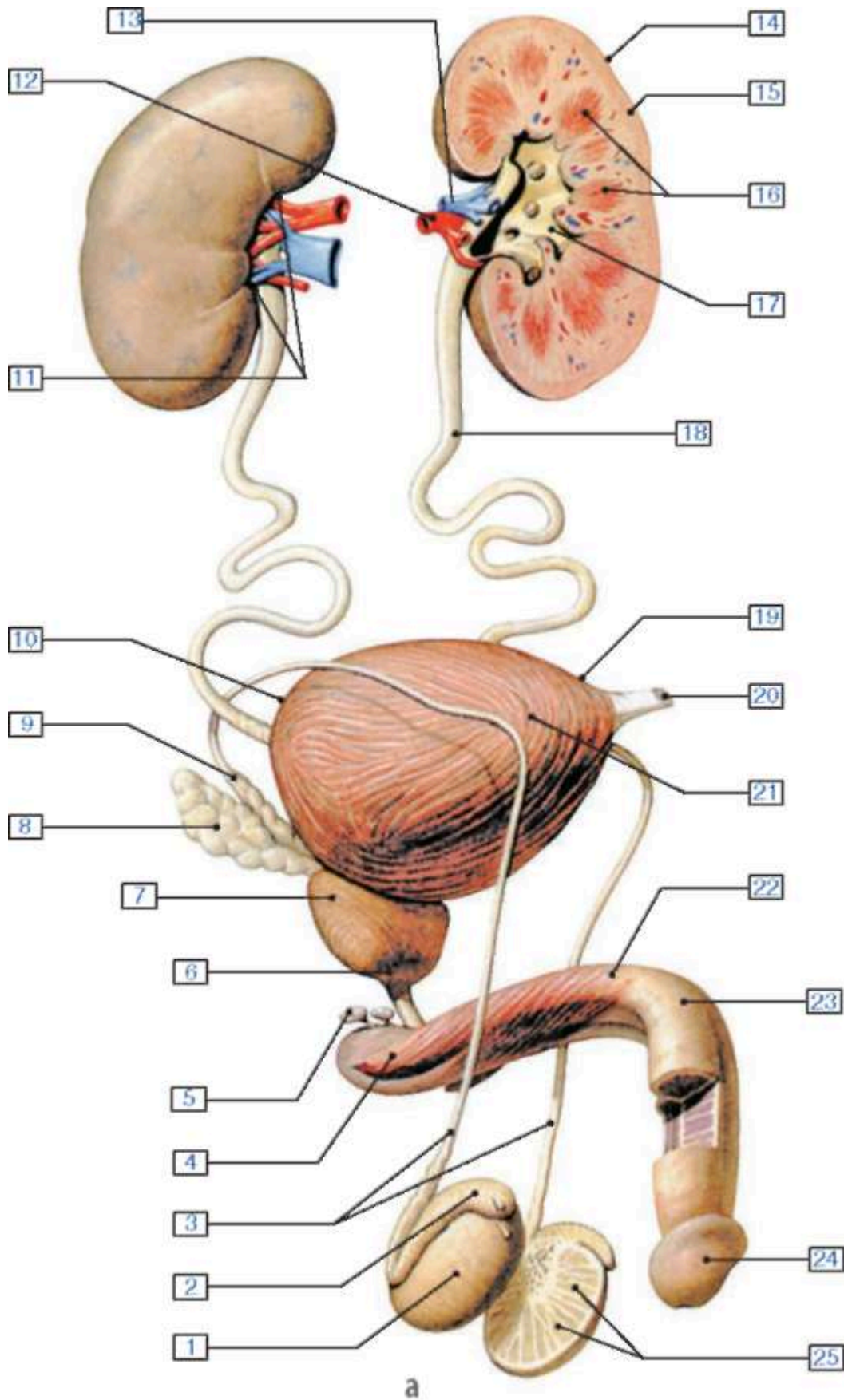


Рис. 1.2. Строение мочеполовой системы

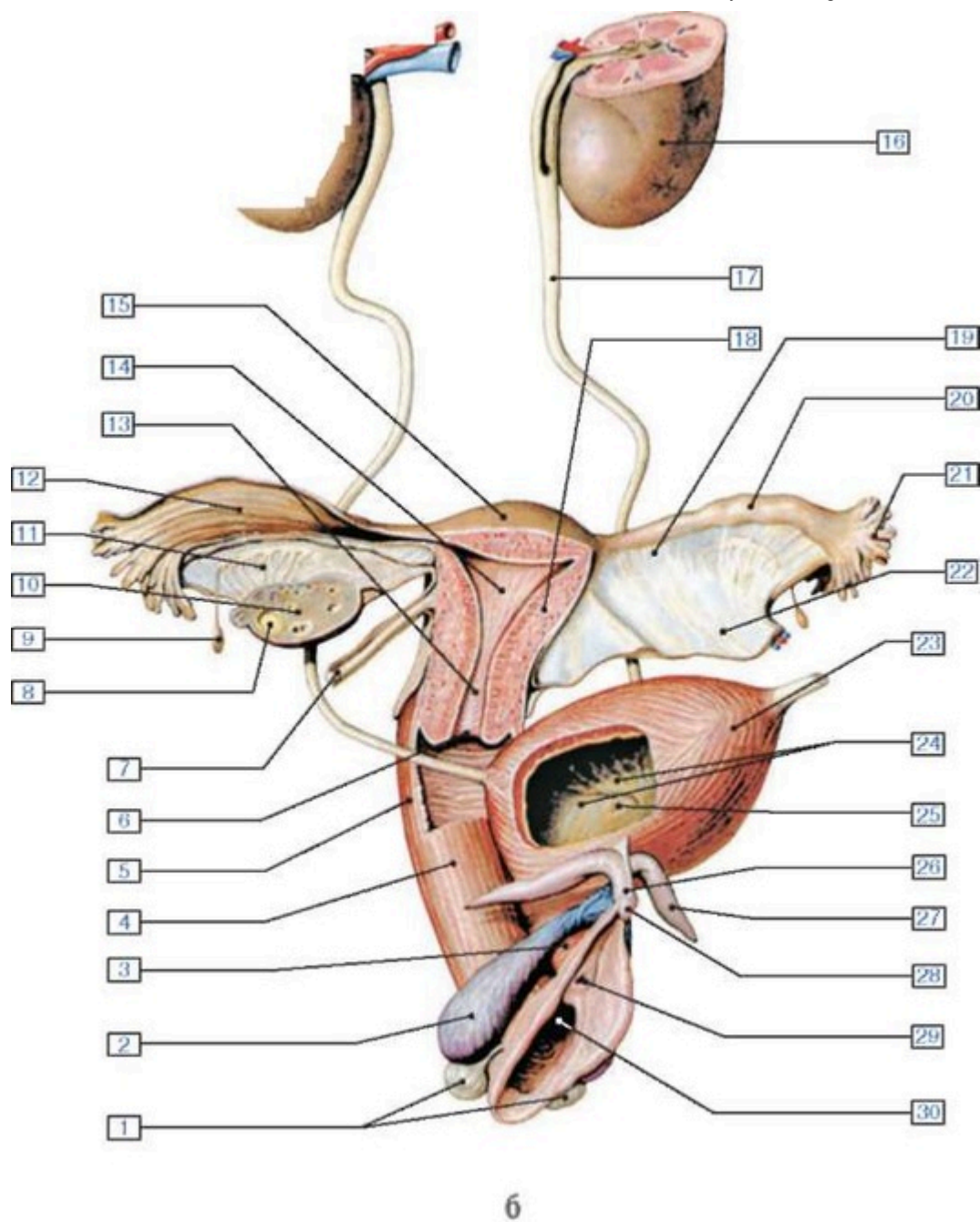


Рис 1.2. Продолжение

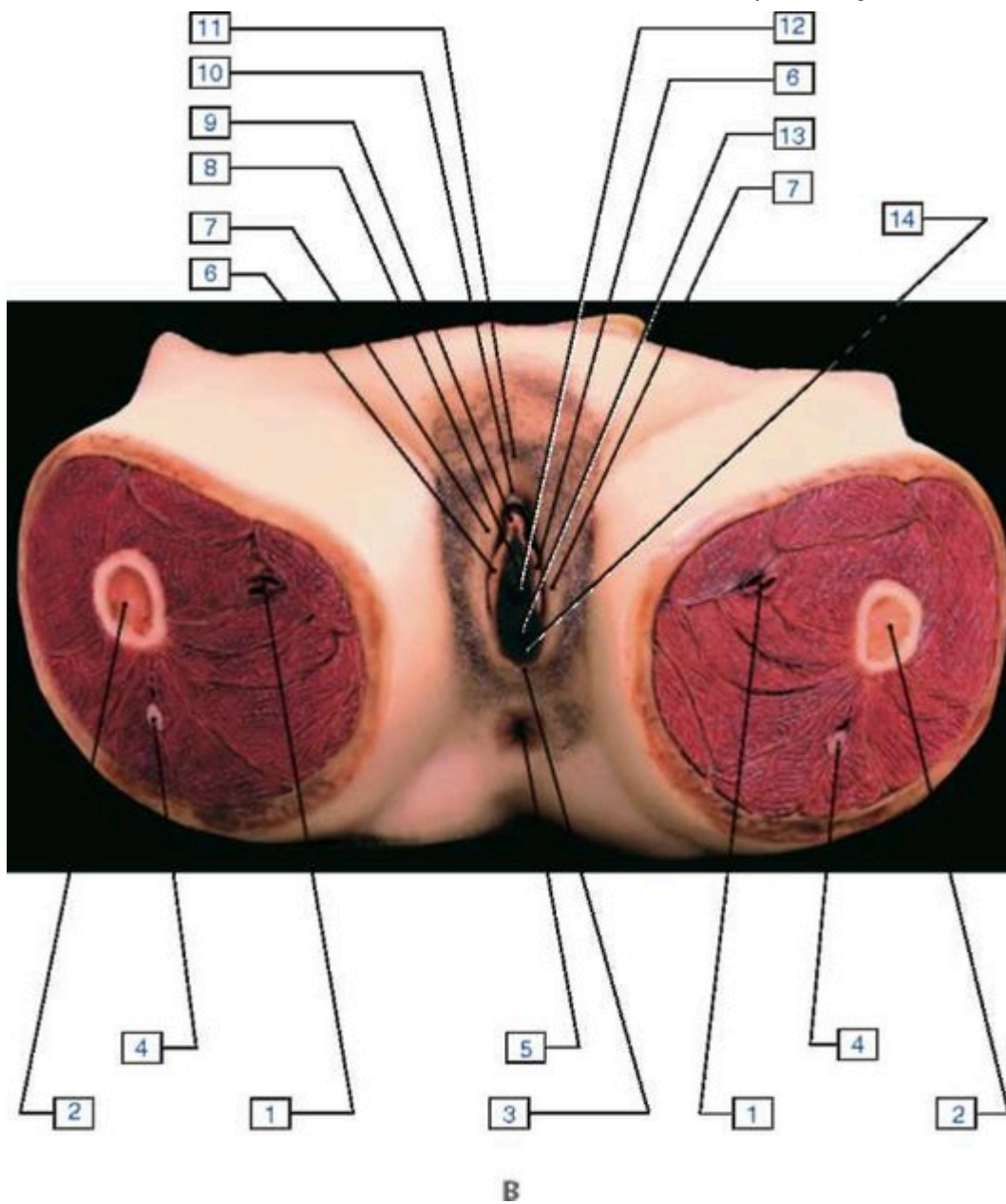


Рис. 1.2. Продолжение

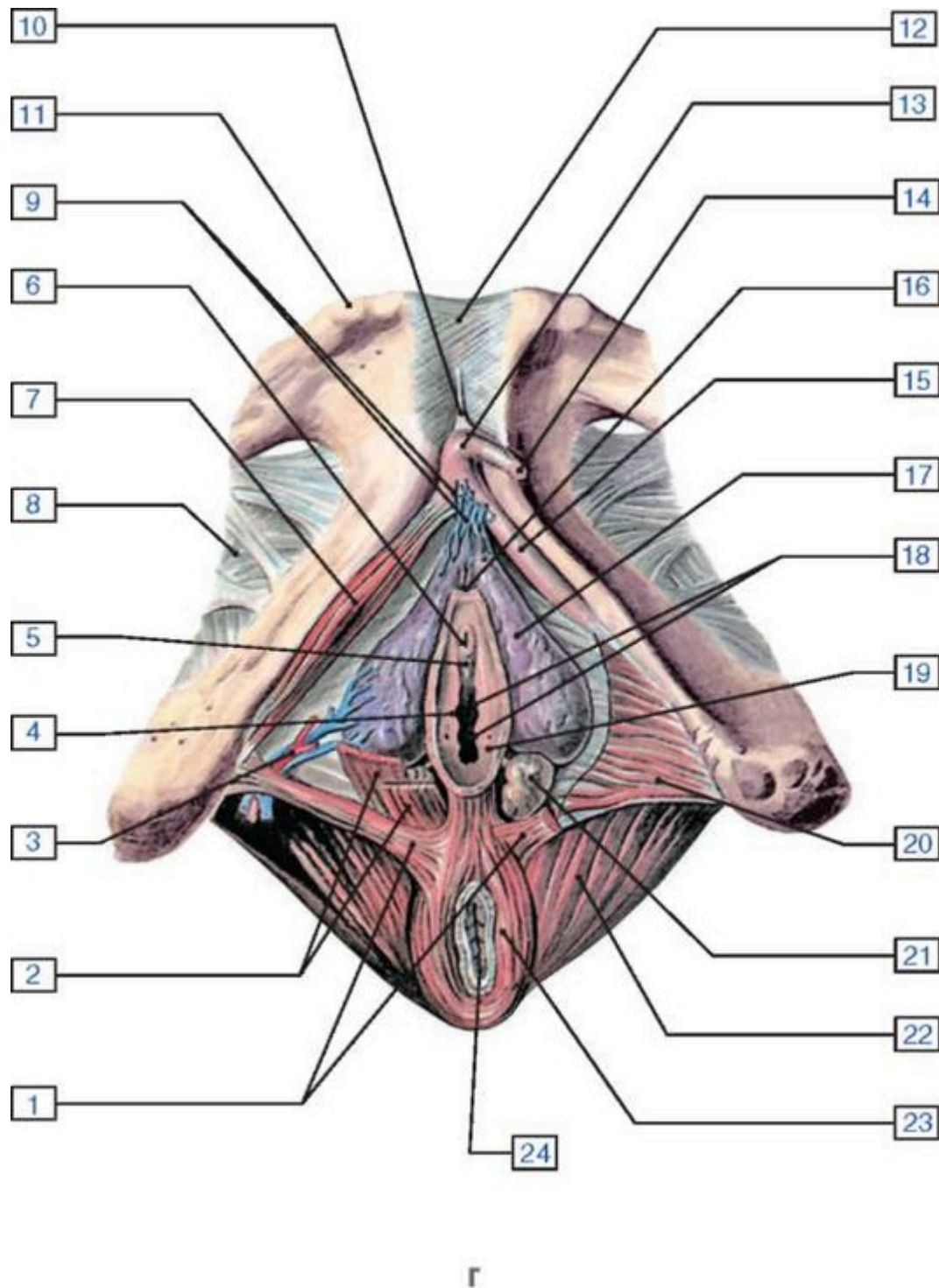


Рис. 1.2. Окончание

а - мочеполовой аппарат мужчины: 1 - Яичко; 2 - Придаток яичка; 3 - Семявыводящий проток; 4 - Корень полового члена; 5 - Бульбоуретральная железа; 6 - Мужской мочеиспускательный канал; мужская уретра; промежуточная часть; перепончатая часть; 7 - Простата; 8 - Семенная железа; семенной пузырь; 9 - Ампула семявыносящего протока; 10 - Дно мочевого пузыря; 11 - Почечные ворота; 12 - Почечная артерия; 13 - Почечная вена (нет в НА); 14 - Почка; 15 - Кorkовое вещество почки; 16 - Мозговое вещество почки, почечные пирамиды; 17 - Почечная лоханка; 18 - Мочеточник; 19 - Верхушка мочевого пузыря; 20 - Срединная пупочная связка; 21 - Тело мочевого пузыря; 22 - Тело полового члена; 23 - Спинка полового члена; 24 - Головка полового члена; 25 - Дольки яичка

Раздел I. РАК ПОЧКИ

б - мочеполовой аппарат женщины: 1 - Большая железа преддверия; 2 - Луковица преддверия; 3 - Женский мочеиспускательный канал; женская уретра; 4 - Влагалище; 5 - Влагалищные складки; 6 - Отверстие матки; 7 - Круглая связка матки; 8 - Везикулярные яичниковые фолликулы; 9 - Везикулярные привески; 10 - Яичник; 11 - Придаток яичника; 12 - Трубные складки; 13 - Канал шейки матки; 14 - Полость матки; 15 - Дно матки; 16 - Почка; 17 - Мочеточник; 18 - Тело матки; 19 - Брыжейка маточной трубы; 20 - Ампула маточной трубы; 21 - Бахромки маточной трубы; 22 - Широкая связка матки; 23 - Мочевой пузырь; 24 - Слизистая оболочка мочевого пузыря; 25 - Мочеточниковое отверстие; 26 - Тело клитора; 27 - Ножка

клитора; 28 - Головка клитора; 29 - Наружное отверстие мочеиспускательного канала; 30 - Отверстие влагалища

в - женская наружная половая область (восковая модель): 1 - Бедренная артерия; 2 - Бедренная кость; 3 - Задняя спайка губ; 4 - Седалищный нерв; артерия, сопровождающая седалищный нерв; 5 - Задний проход; 6 - Малая половая губа; 7 - Большая половая губа; 8 - Наружное отверстие мочеиспускательного канала; 9 - Головка клитора; 10 - Передняя спайка губ; 11 - Лобок; 12 - Отверстие влагалища; 13 - Девственная плева; 14 - Ямка преддверия влагалища
г - женская промежность, женская половая область, луковица и железы преддверия: 1 - Поверхностная поперечная мышца промежности; 2 - Луковично-губчатая мышца; 3 - Артерия луковицы преддверия; вена луковицы преддверия; 4 - Отверстие влагалища; 5 - Уретральный киль влагалища; 6 - Наружное отверстие мочеиспускательного канала; 7 - Седалищно-пещеристая мышца; 8 - Запирательная мембрана; 9 - Глубокие вены клитора; 10 - Связка, подвешивающая клитор; 11 - Лобковый бугорок; 12 - Лобковый симфиз; 13 - Тело клитора; 14 - Головка клитора; 15 - Ножка клитора; 16 - Промежуточная часть клитора; 17 - Луковица преддверия; 18 - Луковица девственной плевы; 19 - Поток большой железы преддверия (нет в NA); 20 - Глубокая поперечная мышца промежности; 21 - Большая железа преддверия; 22 - Мышца, поднимающая задний проход; 23 - Наружный сфинктер заднего прохода; 24 - Задний проход

Раздел I. РАК ПОЧКИ

1.1. Оболочки почки

Почка окружена собственной фиброзной оболочкой, *capsula fibrosa*, в виде тонкой гладкой пластинки, непосредственно прилегающей к веществу почки. В норме она довольно легко может быть отделена от вещества почки. Кнаружи от фиброзной оболочки, в особенности в области *hilum* и на задней поверхности, находится слой рыхлой жировой ткани, составляющий жировую капсулу почки, *capsula adiposa*; на передней поверхности жир нередко отсутствует. Кнаружи от жировой капсулы располагается соединительнотканная фасция почки, *fascia renalis*, которая связана волокнами с фиброзной капсулой и расщепляется на два листка: один идет спереди почек, другой - сзади. По латеральному краю почек оба листка соединяются и переходят в слой забрюшинной соединительной ткани, из которой они и развились. По медиальному краю почки оба листка не соединяются вместе, а продолжают дальше к средней линии порознь: передний листок идет впереди почечных сосудов, аорты и нижней полой вены и соединяется с таким же листком противоположной стороны, задний же листок проходит впереди от тел позвонков, прикрепляясь к последним. У верхних концов почек, охватывая также надпочечники, оба листка соединяются, ограничивая подвижность почек в этом направлении. У нижних концов подобного слияния листков обычно не заметно.

1.2. Фиксация почки

Фиксацию почки на своем месте осуществляют главным образом внутрибрюшное давление, обусловленное сокращением мышц брюшного пресса; в меньшей степени *fascia renalis*, срастающаяся с оболочками почки; мышечное ложе почки, образованное *mm. psoas major et quadratus lumborum*, и почечные сосуды, препятствующие удалению почки от аорты и нижней полой вены (НПВ). При слабости этого фиксирующего аппарата почки она может опуститься (блуждающая почка), что требует оперативного подшивания ее. В норме длинные оси обеих почек, направленные косо вверх и медиально, сходятся выше почек под углом, открытым книзу. При опущении почки, будучи фиксированы у средней линии сосудами, смещаются вниз и медиально. Вследствие этого длинные оси почек сходятся ниже последних под углом, открытым вверх.

Раздел I. РАК ПОЧКИ

1.3. Кровоснабжение почек

Сосуды почек (почки). На продольном разрезе, проведенном через почку, видно, что почка в целом состоит, во-первых, из полости, *sinus renalis*, в которой расположены почечные чашки и верхняя часть лоханки, и, во-вторых, из собственно почечного вещества, прилегающего к синусу со всех сторон, за исключением ворот. В почке различают корковое вещество, *cortex renis*, и мозговое вещество, *medulla renis*. Корковое вещество занимает периферический слой органа, имеет толщину около 4 мм. Мозговое вещество состоит из образований конической формы, носящих название почечных пирамид, *pyramides renales*. Широкими основаниями пирамиды обращены к поверхности органа, а верхушками - в сторону синуса. Верхушки соединяются по две или более в закругленные возвышения, носящие название сосочков, *papillae renales*; реже одной верхушке соответствует отдельный сосочек. Всего сосочков имеется в среднем около 12. Каждый сосочек усеян маленькими отверстиями, *foramina papillaria*; через *foramina papillaria* моча выделяется в начальные части мочевых путей (чашки). Корковое вещество проникает между пирамидами, отделяя их друг от друга; эти части коркового вещества носят название *columnae renales*. Благодаря расположенным в них в прямом направлении мочевым канальцам и сосудам пирамиды имеют полосатый вид. Наличие пирамид отражает дольчатое строение почки, характерное для большинства животных. У

новорожденного сохраняются следы бывшего разделения даже на наружной поверхности, на которой заметны борозды (дольчатая почка плода и новорожденного). У взрослого почка становится гладкой снаружи, но внутри, хотя несколько пирамид сливаются в один сосочек (чем объясняется меньшее число сосочков, нежели число пирамид), остается разделенной на дольки - пирамиды.

Раздел I. РАК ПОЧКИ

Полоски медуллярного вещества продолжают также и в корковое вещество, хотя они заметны здесь менее отчетливо; они составляют *pars radiata* коркового вещества, промежутки же между ними - *pars convoluta* (*convolutum* - свертки). *Pars radiata* и *pars convoluta* объединяют под названием *lobulus corticalis*. Почки представляют собой сложный экскреторный (выделительный) орган. Он содержит трубочки, которые называются почечными канальцами, *tubuli renales* (рис. 1.3). Слепые концы этих трубочек в виде двустенной капсулы охватывают клубочки кровеносных капилляров. Каждый клубочек, *glomerulus*, лежит в глубокой чашеобразной капсуле, *capsula glomeruli*; промежутки между двумя листками капсулы составляют полость этой последней, являясь началом мочевого канальца. *Glomerulus* вместе с охватывающей его капсулой составляет почечное тельце, *corpusculum renis*.

Почечные тельца расположены в *pars convoluta* коркового вещества, где они могут быть видимы невооруженным глазом в виде красных точек. От почечного тельца отходит извитой каналец - *tubulus renalis contdrtus*, который находится уже в *pars radiata* коркового вещества. Затем каналец спускается в пирамиду, поворачивает там обратно, делая петлю нефрона, и возвращается в корковое вещество. Конечная часть почечного канальца - вставочный отдел - впадает в собирательную трубочку, которая принимает несколько канальцев и идет по прямому направлению (*tubulus renalis rectus*) через

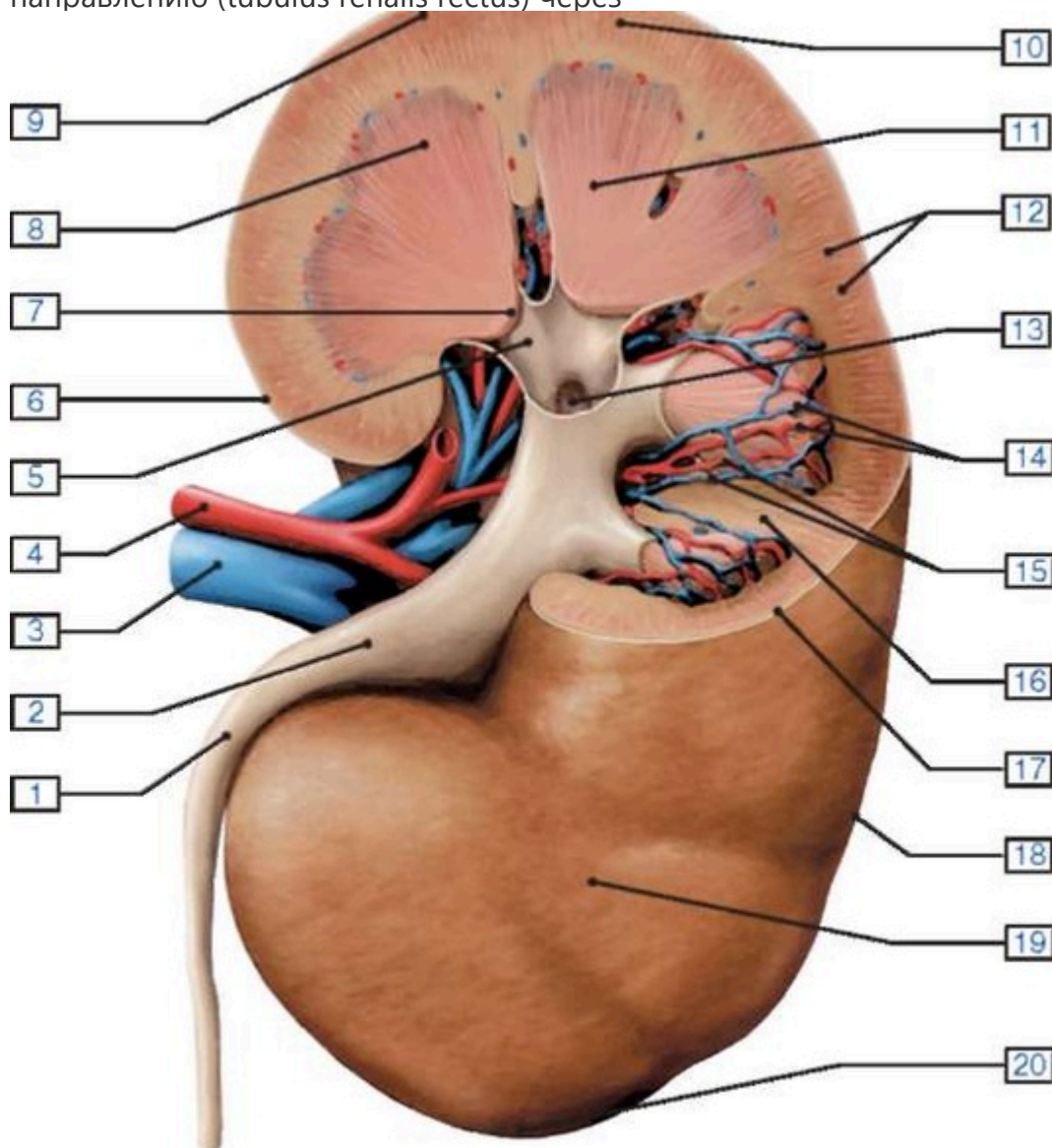


Рис. 1.3. Коровье вещество и мозговое вещество почки, почечные чашки, почечная лоханка: 1 - Мочеточник; 2 - Почечная лоханка; 3 - Почечные вены; 4 - Почечная артерия; 5 - Малые почечные чашки; 6- Медиальный край; 7 - Почечный сосочек; 8 - Почечные пирамиды; 9- Верхний конец, верхний полюс; 10 - Коровье вещество почки; 11 - Мозговое вещество почки; 12 - Мозговые лучи; 13 - Большие почечные чашки, верхняя чашка; 14 - Дугообразная артерия; дуговые вены; 15 - Междольевые артерии, междольевые вены; 16 - Почечные столбы; 17 -

Фиброзная капсула; 18 - Латеральный край; 19 - Задняя поверхность; 20 - Нижний конец, нижний полюс

Раздел I. РАК ПОЧКИ

pars radiata коркового вещества и через пирамиду. Прямые трубочки постепенно сливаются друг с другом и в виде 15-20 коротких протоков, *ductus papillares*, открываются *foramina papillaria* в области *area cribrosa* на вершине сосочка.

Почечное тельце и относящиеся к нему канальцы составляют структурно-функциональную единицу почки - нефрон, *nephron*. В нефроне образуется моча. Этот процесс совершается в два этапа: в почечном тельце из капиллярного клубочка в полость капсулы фильтруется жидкая часть крови, составляя первичную мочу, а в почечных канальцах происходит реабсорбция - всасывание большей части воды, глюкозы, аминокислот и некоторых солей, в результате чего образуется окончательная моча. В каждой почке находится до миллиона нефронов, совокупность которых составляет главную массу почечного вещества. Для понимания строения почки и ее нефрона надо иметь в виду ее кровеносную систему. Почечная артерия берет начало от аорты и имеет весьма значительный калибр, что соответствует мочеотделительной функции органа, связанной с «фильтрацией» крови. У ворот почки почечная артерия делится соответственно отделам почки на артерии для верхнего полюса, *aa. polares superiores*, для нижнего, *aa. polares inferiores*, и для центральной части почек, *aa. centrales*. В паренхиме почки эти артерии идут между пирамидами, т.е. между долями почки, и потому называются *aa. interlobares renis*.

У основания пирамид на границе мозгового и коркового вещества они образуют дуги, *aa. arcuatae*, от которых отходят в толщу коркового вещества *aa. interlobulares*. От каждой *a. interlobularis* отходит приносящий сосуд *vas afferens*, который распадается на клубок извитых капилляров, *glomerulus*, охваченный началом почечного канальца, капсулой

Раздел I. РАК ПОЧКИ

клубочка. Выходящая из клубочка выносящая артерия, *vas efferens*, вторично распадается на капилляры, которые оплетают почечные канальцы и лишь затем переходят в вены. Последние сопровождают одноименные артерии и выходят из ворот почки одиночным стволом, *v. renalis*, впадающим в *v. cava inferior*. Венозная кровь из коркового вещества оттекает сначала в звездчатые вены, *venulae stellatae*, затем в *vv. interlobulares*, сопровождающие одноименные артерии, и в *vv. arcuatae*. Из мозгового вещества выходят *venulae rectae*. Из крупных притоков *v. renalis* складывается ствол почечной вены. В области *sinus renalis* вены располагаются спереди от артерий. Таким образом, в почке содержатся две системы капилляров; одна соединяет артерии с венами, другая - специального характера, в виде сосудистого клубочка, в котором кровь отделена от полости капсулы только двумя слоями плоских клеток: эндотелием капилляров и эпителием капсулы. Это создает благоприятные условия для выделения из крови воды и продуктов обмена.

Почечная лоханка. Почечные чашки. Моча, выделяющаяся через *foramina papillaria*, на своем пути до мочевого пузыря проходит через малые чашки, большие чашки, почечную лоханку и мочеточник. Малые чашки, *calyces renales minores*, числом около 8-9, одним концом охватывают один-два, реже три почечных сосочка, другим впадают в одну из больших чашек. Больших чашек, *calyces renales majores*, обыкновенно две - верхняя и нижняя. Еще в синусе почки большие чашки сливаются в одну почечную лоханку, *pelvis renalis* (греч. *pyelos*, отсюда воспаление почечной лоханки - *pyelitis*), которая выходит через ворота позади почечных сосудов и, загибаясь вниз, переходит тотчас ниже ворот почки в мочеточник.

1.4. Форникальный аппарат почечных чашек

Раздел I. РАК ПОЧКИ

Каждая почечная чашка охватывает конусообразный почечный сосочек, как двустенный бокал. Благодаря этому проксимальный отдел чашки, окружающий основание сосочка, возвышается над его верхушкой в виде свода, *fornix*. В стенке свода чашки заключены неисчерченные мышечные волокна, *m. sphincter fornicis*, которые вместе с заложенной здесь соединительной тканью и прилегающими нервами и сосудами (кровеносными и лимфатическими) составляют форникальный аппарат, играющий большую роль в процессе выведения мочи из паренхимы почки в почечные чашки и препятствующий обратному току мочи из чашек в мочевые канальцы. Вследствие близкого прилегания сосудов к стенке свода здесь легче, чем в других местах, возникают кровотечения и моча затекает в кровь (пиеловенозный рефлюкс), что способствует проникновению инфекции. В стенке почечной чашки различают четыре мышцы, расположенные выше свода (*m. levator fornicis*), вокруг него (*m. sphincter fornicis*), вдоль чашки (*m. longitudinalis calycis*) и вокруг чашки (*m. spiralis calycis*). *M. levator fornicis* и *m. longitudinalis calycis* расширяют полость чашки, способствуя накоплению мочи (диастола), а *m. sphincter fornicis* и *m. spiralis calycis* суживают чашку, опорожняя ее (систола). Работа чашки связана с аналогичной деятельностью почечной лоханки. Чашки, лоханка и мочеточник составляют макроскопически видимую часть экскреторных путей почки.

Можно различать три формы экскреторного дерева, которые отражают последовательные стадии его развития (М.Г. Привес):

1) эмбриональную, когда имеется широкая мешковидная лоханка, в которую непосредственно впадают малые чашки; большие чашки отсутствуют;

2) фетальную, когда имеется большое число малых и больших чашек, переходящих непосредственно в мочеточник; отсутствует лоханка;

Раздел I. РАК ПОЧКИ

3) зрелую, когда имеется небольшое число малых чашек, сливающихся в две большие чашки, переходящие в умеренно выраженную лоханку, впадающую далее в мочеточник. Здесь налицо все четыре компонента экскреторного дерева: малые чашки, большие, лоханка и мочеточник. Знание этих форм облегчает понимание рентгенологической картины экскреторного дерева, видимого у живого (при пиелографии).

1.5. Рентгеноанатомия почки

При обычной рентгенографии поясничной области можно видеть контуры нижней половины почек. Для того чтобы увидеть почку целиком, приходится прибегать к введению воздуха в околопочечную клетчатку - пневмоген. Рентгенологически можно определять скелетотопию почек. При этом XII ребро при саблеобразной форме наслаивается на середину почки, при стилетообразной форме - на ее верхний конец.

Лоханка на рентгенограмме проецируется на уровне между I и II поясничными позвонками, причем справа несколько ниже, чем слева. По отношению к почечной

паренхиме отмечают два типа расположения почечной лоханки: экстраренальный, когда часть ее находится вне почки, и интратренальный, когда лоханка не выходит за пределы почечной пазухи. Рентгенологическое исследование выявляет перистальтику почечной лоханки.

При помощи серийных рентгенограмм можно видеть, как сокращаются и расслабляются отдельные чашки и лоханка, как открывается и закрывается верхний сфинктер мочеточника. Эти функциональные изменения имеют ритмичный характер, поэтому различаются систола и диастола экскреторного дерева почки. Процесс опорожнения экскреторного дерева протекает так, что большие чашки сокращаются (систола), а лоханка расслабляется (диастола), и наоборот. Полное опорожнение происходит в течение 6-8 мин.

1.6. Сегментарное строение почки

Раздел I. РАК ПОЧКИ

В почке 4 трубчатые системы: артерии, вены, лимфатические сосуды и почечные канальцы.

Отмечается параллелизм между сосудами и экскреторным деревом (сосудисто-экскреторные пучки). Наиболее выражено соответствие между внутриорганными ветвями почечной артерии и почечными чашками (рис. 1.4). Исходя из этого соответствия, для хирургических целей в почке различают сегменты, составляющие сегментарное строение почки.

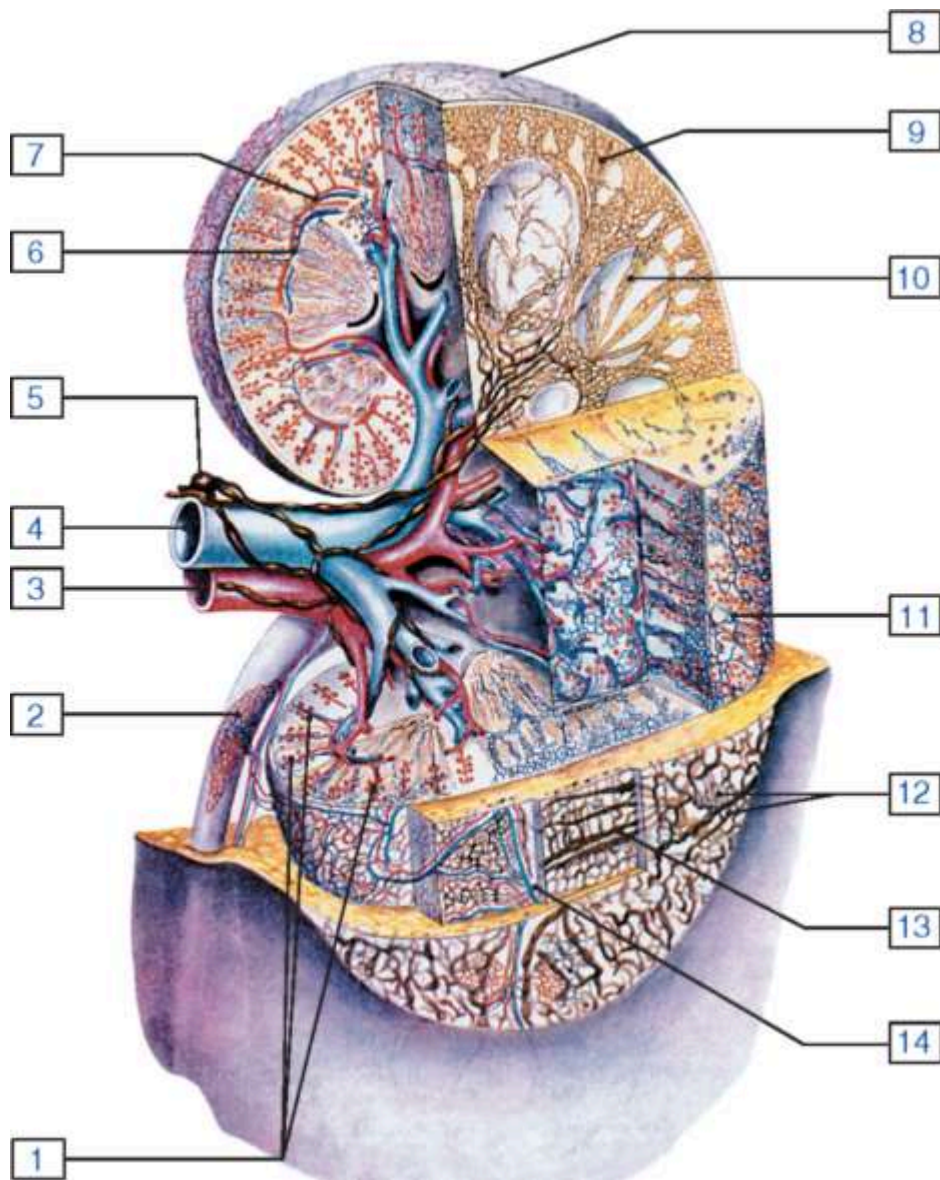


Рис. 1.4. Взаимоотношения кровеносных и лимфатических сосудов почки. Сегментарное строение почки: 1 - Кровеносные и лимфатические сосуды и их взаимоотношения с нефронами и канальцами в корковом и мозговом веществе почки; 2 - Кровеносные и лимфатические сосуды мочеточника; 3 - Почечная артерия; 4 - Почечная вена; 5 - Региональный лимфатический узел и впадающие в него лимфатические сосуды; 6 - Междольковая вена; 7 - Дуговые артерия и вена; 8 - Лимфатические сосуды в фиброзной капсуле; 9 - Корковое вещество почки; лимфатические сосуды; 10 - Лимфатические капилляры в мозговом веществе почки; 11 - Звездчатая венула; 12 - Серозная оболочка; лимфатические сосуды в ней; 13 - Почечная фасция и ее лимфатические сосуды; 14 - Жировая клетчатка и ее лимфатические сосуды

Различают пять сегментов в почке: 1) верхний сегмент - соответствует верхнему полюсу почки; 2), 3) верхний и нижний передние - расположены спереди лоханки; 4) нижний сегмент - соответствует нижнему полюсу почки; 5) задний сегмент - занимает две средние четверти задней половины органа между верхним и нижним сегментами.

Раздел I. РАК ПОЧКИ

Глава 2. Эпидемиология

Ежегодно в мире регистрируется уже более 200 тыс. новых случаев заболевания почечноклеточным раком (ПКР) (2,2% среди злокачественных заболеваний у мужчин и 1,5% у женщин). Более 90% из всех злокачественных опухолей почки являются именно ПКР. Тенденция роста абсолютного числа больных почечноклеточным раком по-прежнему сохраняется, в связи с чем свежесть взглядов на подходы к лечению не утрачивает свою актуальность. В мире показатели заболеваемости ПКР варьируются в пределах от 3,0 до 13,0 на 100 тыс. чел., имеют выраженную географическую разрозненность и могут существенно различаться в разных странах (более чем в 20 раз у мужчин и в 15 раз у женщин).

В России на онкологический учет ежегодно берутся все больше пациентов со злокачественными новообразованиями почек. На настоящий момент эта цифра уже преодолела рубеж в 20 тыс. новых случаев в год. В структуре заболеваемости рак почки составляет 3,9% из общего числа впервые выявленных онкобольных. Наиболее высокие

показатели заболеваемости ПКР в мировых масштабах регистрируются в развитых западных странах, а именно в Соединенных Штатах Америки (США), странах Европы, в Австралии. Наиболее низкие показатели заболеваемости отмечаются в странах Африки и Азии, Индии, Японии, Китае. У мужчин (в сравнении с женщинами) данная патология выявляется в 3 раза чаще. Более 65 000 новых случаев рака почки и более 14 000 смертей от данного заболевания регистрируются в США за последние 10 лет, что составляет приблизительно 4% всех случаев впервые диагностированных злокачественных новообразований. Прогнозы Американского противоракового общества (American Cancer Society) ежегодно увеличивают эти цифры. Среди стран Европы Великобритания выделяется как страна с наиболее отлаженной системой регистрации онкологических пациентов. Так, например, показатели заболеваемости ПКР у мужчин в данной стране составляли около 19,0, у женщин - более 11,0 на 100 тыс. населения. 75% заболевших раком почки в Великобритании - это пациенты возрастной группы старше 60 лет. Уровень заболеваемости ПКР повышается с 40 лет, достигая верхней границы у пациентов старше 80 лет. В целом показатели по миру демонстрируют стабильный рост заболеваемости ПКР около 2-3% в десятилетие. Так, в Англии за период с середины 1970-х до 2010 г. заболеваемость выросла более чем вдвое. Странами исключения в данном случае являются Польша, Швеция, Дания, Финляндия, где, напротив, отмечается снижение показателей заболеваемости в последние годы. В США регистрируется ежегодный прирост заболеваемости ПКР у мужчин около 1,7%, у женщин - 2,2%. Смертность от ПКР во всем мире составляет более 130 тыс. случаев ежегодно. У мужчин этот уровень в два раза больше, чем у женщин. Показатели смертности от ПКР наиболее высоки в США, Канаде,

Раздел I. РАК ПОЧКИ

странах Западной Европы. Самые низкие показатели регистрируются в странах Азии и Африки. В Великобритании ПКР находится на 10-м месте у мужчин и 12-м у женщин среди причин смертности от злокачественных новообразований. 85% смертей приходится на пожилых пациентов, чей возраст превышает 65 лет. В европейских странах вплоть до 1990-х гг. отмечался рост показателей смертности от злокачественных опухолей почек, однако ближе к концу столетия он стал стабилизироваться и снижаться. В Великобритании смертность от ПКР росла с начала 1970-х до 2010 г. (у мужчин с 4,3 до 6,0 и у женщин с 2,1 до 3,1 на 100 тыс. населения), последние 5 лет показатели демонстрируют стабилизацию. В Скандинавских странах снижение смертности отмечалось с 1980-х гг., во Франции, Германии, Австрии, Италии - с начала 1990-х гг. В то же время в ряде стран Европы (Греция, Ирландия, Словакия, Хорватия) регистрируется повышение показателей смертности от ПКР.

Показатели выживаемости у больных ПКР имеют положительную тенденцию к увеличению. Так, показатели пятилетней выживаемости в Великобритании за последние 30 лет увеличились у мужчин с 28,0 до 53,3%, у женщин с 28,0 до 54,8%. При этом важно отметить возрастную зависимость показателей пятилетней выживаемости: у мужчин - от 70% в возрастной группе 18-50 лет до 31,7% в возрастной группе 75-99 лет, у женщин - от 72% в возрастной группе 18-50 лет до 29% в возрастной группе 75-99 лет. Показатель пятилетней выживаемости у больных ПКР в США значительно увеличился за последние 50 лет. В 1960-х гг. он составлял 40%, в настоящее время - 71%.

По динамике прироста заболеваемости за десятилетие рак почки у обоих полов находится на втором месте, следуя за злокачественными опухолями головного мозга и других отделов нервной системы (у мужчин - третье место, у женщин - второе). Примерный показатель увеличился с 9,37 на 100 тыс. населения до 13,19. Таким образом, прирост составил 40,85% при темпе ежегодного прироста 3,48%. Это обусловлено широким внедрением современных методов визуализации и рутинными диспансерными обследованиями брюшной полости, в зону исследования которых попадают почки. В этой связи, соответственно, увеличилась и доля случайно выявленных опухолей почки небольших размеров. Во всем мире опухоли почек в 80% случаев являются именно случайно обнаруженной находкой при прохождении диспансерного обследования. Процент случайно обнаруженных опухолей почки вырос с 7-13 в 1970-х гг. до 49-69 в настоящее время. Особенностью течения заболевания является бессимптомность практически до последней стадии. Клиническая картина, по которой ранее диагностировали рак почки (макрогематурия, боли в поясничной области, пальпируемая опухоль), в настоящее время встречается не более чем в 10% случаев. Паранеопластические симптомы, к которым можно отнести потерю веса, артериальную гипертензию, повышение температуры тела, изменения в лабораторных показателях, определяются примерно в 35% случаях. У 20-30% пациентов диагноз устанавливается уже в запущенной форме. Таким образом, бессимптомная опухоль почки может быть обнаружена случайно на любом диагностическом этапе. Диагноз в этом случае устанавливается на ранней стадии, когда пациент не ощущает на себе никаких клинических проявлений.

Раздел I. РАК ПОЧКИ

Глава 3. Этиология

Несмотря на значительное количество исследований, посвященных раку почки, этиология этой формы опухоли до сих пор не ясна. Однако выделено несколько групп факторов риска,

способствующих развитию данного новообразования.

Продemonстрировано неблагоприятное влияние курения табака и количества выкуриваемых сигарет на вероятность развития рака почки. Риск появления опухоли почки у курящих (как мужчин, так и женщин) возрастает с 30 до 60% по сравнению с некурящим населением. При отказе от курения вероятность развития заболевания уменьшается. В течение 25 лет после отказа от курения риск появления рака почки снижается на 15%.

Вероятность развития рака почки повышается при чрезмерной массе тела. Ожирение ассоциируется с ростом частоты заболеваемости ПКР на 20%. Колебания массы тела и значительное ее увеличение у взрослых - независимые факторы риска развития данной патологии.

Риск заболеть раком почки у больных артериальной гипертензией возрастает на 20%. Остается открытым вопрос: является причиной развития ПКР собственно гипертензия или развитие опухоли потенцируется применением разнообразных гипотензивных препаратов? Так, при повторном обследовании групп больных, страдающих гипертензией и получавших соответствующее лечение, выявлено, что, несмотря на нормализацию давления, риск развития рака почки остается на прежнем уровне.

Известно, что в ряде случаев опухоль почки способствует развитию артериальной гипертензии. Проведено исследование с целью оценки влияния истинной гипертензии, развившейся до выявления опухоли почки, на вероятность появления ПКР. Согласно полученным результатам, риск развития рака почки повышен у больных с гипертензионным анамнезом длительностью 5 лет и более. В ряде работ отмечено увеличение заболеваемости ПКР больных, страдающих сахарным диабетом. Однако показатели смертности от рака почки в данной группе аналогичны таковым в популяции. Тесная взаимосвязь между сахарным диабетом, ожирением и гипертензией затрудняет оценку истинного влияния каждого из этих заболеваний на частоту развития опухоли почки. Многие авторы связывают появление ПКР с использованием диуретических препаратов. Риск развития этой патологии у больных, получавших мочегонные средства, по различным показаниям составляет более 30%. Установлено, что препараты, содержащие амфетамин, в значительной степени увеличивают риск развития рака почки. Прием фенацетинсодержащих анальгетических препаратов увеличивает вероятность заболевания опухолью почки.

Раздел I. РАК ПОЧКИ

Не доказано увеличение частоты заболеваемости раком почки при мочекаменной болезни и у пациентов с кистами почек. Отмечен повышенный риск развития ПКР при терминальной стадии хронической почечной недостаточности.

Установлена корреляция между частотой возникновения рака почки и употреблением мяса, растительных продуктов, а также маргарина и масла, однако достоверного влияния конкретных продуктов питания на заболеваемость ПКР не выявлено. Возможно, патогенетическое значение имеют не сами исходные продукты, а вещества, выделяющиеся при приготовлении пищи.

Доказанным канцерогенным эффектом обладают пиролизисные составляющие, в частности гетероциклические амины, вырабатываемые при высокотемпературной обработке мяса. Употребление овощей и фруктов, по данным большинства авторов, способствует снижению риска развития рака почки. ПКР не является профессиональным заболеванием. Однако есть данные о повышенном риске развития данной патологии у лиц, занятых в ткацком, резиново-каучуковом, бумажном производстве, имеющих контакт с промышленными красителями, нефтью и ее производными, промышленными ядохимикатами и солями тяжелых металлов.

Раздел I. РАК ПОЧКИ

Глава 4. Классификация

4.1. Морфологическая классификация

Выделяют 4 вида рака почки: светлоклеточный (60-85%), хромофильный (папиллярный; 7-14%), хромофобный (4-10%) и рак собирательных протоков (2-5%). Гистологические типы рака почки имеют характерные генетические особенности, обуславливающие различие морфологических признаков, разное клиническое течение и ответ на системную терапию.

Светлоклеточный рак (рис. 4.1) характеризуется наличием делеции хромосомы 3p. Только в опухолях данного типа имеет место мутация гена von Hippel-Lindau (фон Гиппеля-Линдау).

Другими специфическими генетическими изменениями светло-клеточного ПКР являются дупликация хромосомы 5q22 и делеции плеча хромосом 6q, 8p, 9p и 14q. Данный тип рака почки чаще характеризуется инфильтративным ростом с сосудистой инвазией, имеет более высокий метастатический потенциал и отличается худшей выживаемостью, чем при папиллярной и хромофобной формах. Прогрессирование опухолевого процесса при традиционном почечноклеточном раке

ассоциировано с дополнительными генетическими альтерациями, такими как дупликация хромосомы 5q22 и делеция участков хромосом 6q23, 8p, 9p и 14q.

При папиллярной форме рака почки (рис. 4.2) обычно выявляется комбинация трисомий по 7, 17, 3q, 8, 12, 16 и 20-й хромосомам, а также утрата Y-хромосомы. Папиллярная карцинома часто

бывает двусторонней и мультифокальной. Эта форма рака ассоциирована с лучшей выживаемостью, чем светлоклеточный, но худшей, чем хромофобный тип опухоли.

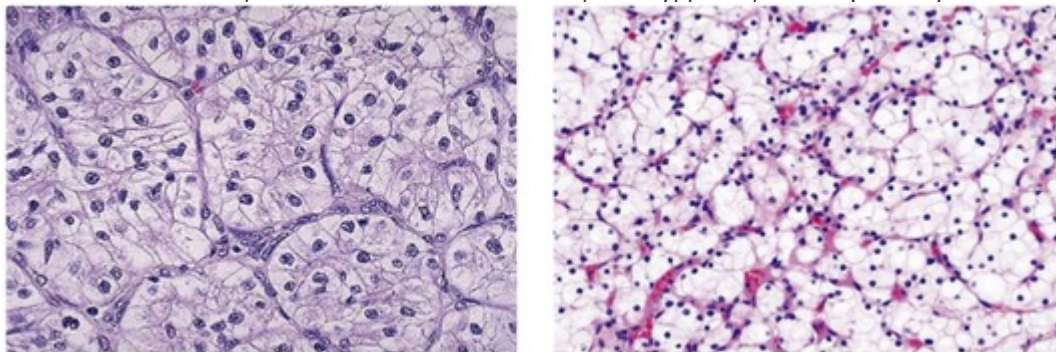


Рис. 4.1. Светлоклеточный рак почки

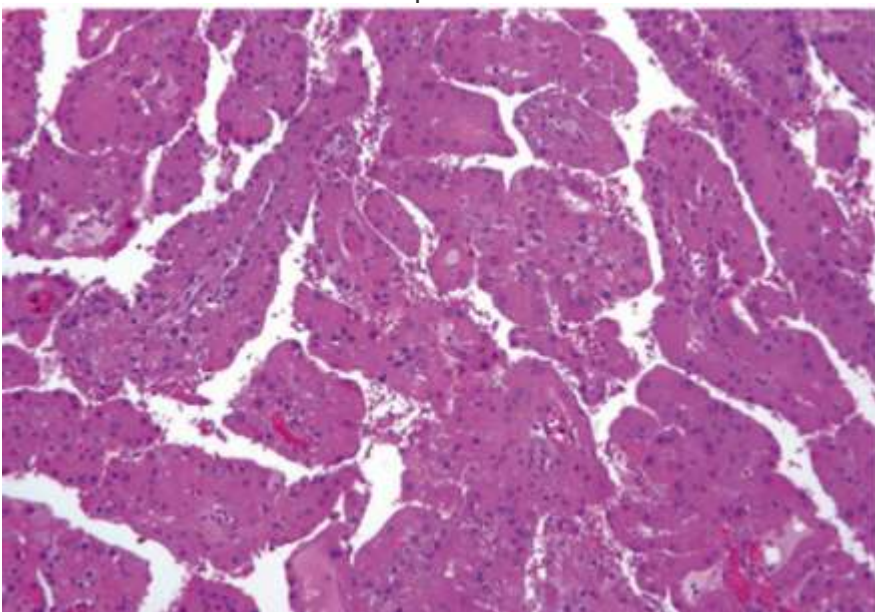


Рис. 4.2. Папиллярный рак почки

Для хромофобного рака характерно уменьшение количества хромосом в сочетании с гетерозиготностью по хромосомам 1, 2, 6, 10, 13, 17, 21, X и гипоплоидным содержанием дезоксирибонуклеиновых кислот. Данная форма ПКР имеет низкий метастатический потенциал. Выживаемость больных с хромофобными опухолями выше, чем с папиллярной и светлоклеточной формами рака почки.

Хромофобная карцинома (рис. 4.3). Этот вариант рака характеризуется крупными бледными клетками полигональной формы с заметными клеточными мембранами.

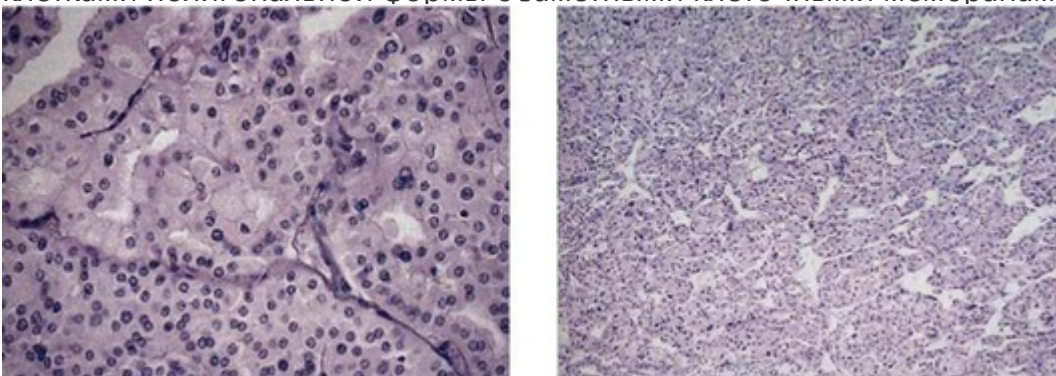


Рис. 4.3. Хромофобная карцинома, классический вариант. Опухоль из крупных клеток с бледной цитоплазмой

Составляет приблизительно 5% эпителиальных опухолей почки. Средний возраст больных приходится на шестую декаду жизни. Смертность составляет менее 10%. Хромофобный рак почки может быть спорадическим и наследственным. Как правило, опухоль солидная, округлой формы, дольчатого вида, светло-коричневого цвета. Большинство хромофобных карцином выявляют в стадии T1-T2 (86%), лишь в 10% случаев опухоль прорастает за пределы капсулы почки, и только в 4% вовлекается почечная вена. В немногочисленных наблюдениях описаны лимфогенные и отдаленные метастазы (легкие, печень, поджелудочная железа). Опухоль представлена преимущественно солидными полями светлых крупных клеток, которые могут составлять тубулокистозные структуры или солидные гнезда в отечной строме. Сосуды в очаге хромофобного ПКР в основном среднего калибра в

отличие от мелких синусоидных капилляров светлоклеточной карциномы. Можно выделить два типа клеток хромофобной карциномы: крупные полигональные хромофобные клетки со светлой обильной цитоплазмой, отчетливыми клеточными стенками (напоминающими клеточную стенку растений) и более мелкие с меньшим количеством цитоплазмы (рис. 4.4, 4.5). Сочетание этих типов клеток характеризует классический вариант хромофобного рака.

Раздел I. РАК ПОЧКИ

В клетках с эозинофильной цитоплазмой нередко можно обнаружить перинукле-арное просветление, которое считается диагностическим критерием. Наличие сар-коматоидной дифференцировки и обширных очагов некроза связано с агрессивным ростом и метастазированием. Этим больным может быть показана адъювантная терапия. Хромофобная почечная карцинома имеет характерный иммуногистохими-ческий профиль, позволяющий проводить дифференциальную диагностику с другими опухолями почки. Необходимо особо подчеркнуть, что данная опухоль не экс-прессировует виментин. В хромофобной карциноме выявляются цитокератины AE1/ AE3, CK-L и CK7. Все хромофобные карциномы демонстрируют положительную реакцию с антителами к Е-кадгерину и отрицательную с N-кадгерином в отличие

от светлоклеточной карциномы. Кроме того, для этой карциномы почки характерна отрицательная реакция с антителами к RCC и CD10 в 100% случаев. Также надо отметить наличие положительной реакции с антителами к CD117 в большинстве случаев хромофобного почечноклеточного рака. Как правило, дифференциальную диагностику хромофобной карциномы необходимо проводить с онкоцитомой.

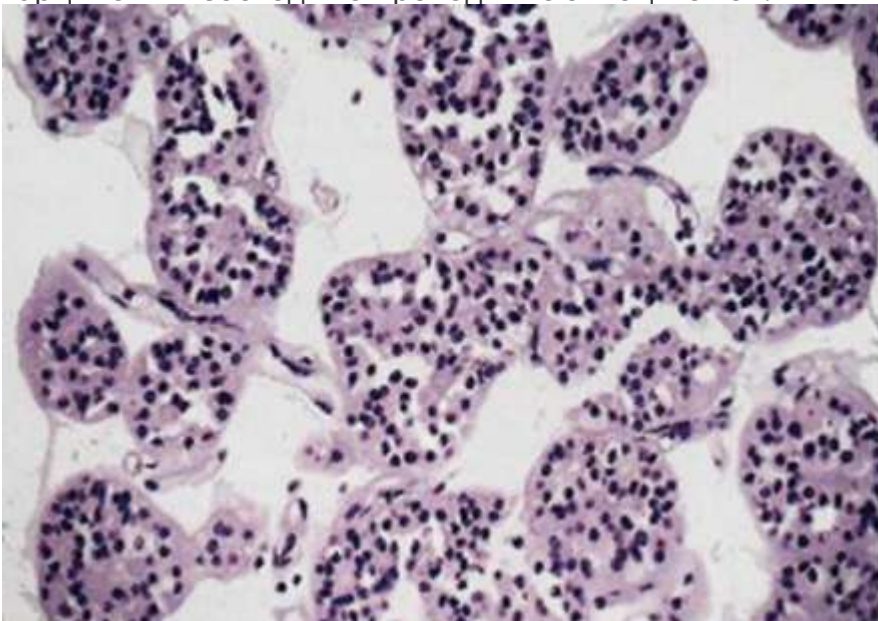


Рис. 4.4. Хромофобная карцинома, классический вариант. Опухоль из крупных клеток с бледной цитоплазмой, формирующих гнезда в отечной строме

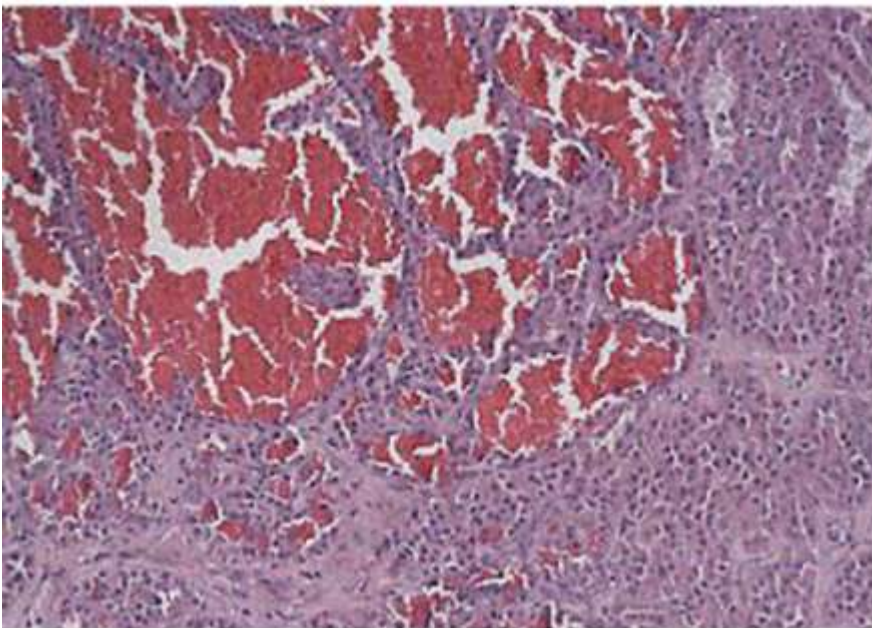


Рис. 4.5. Хромофобная карцинома, эозинофильный вариант
С 1942 по 1985 г. эти опухоли относились к одной классификационной единице и считались доброкачественными.

Рак собирательных протоков является редкой опухолью. Специфические для данного типа опухоли генетические альтерации не выявлены. Эта опухоль очень агрессивная, с высоким метастатическим потенциалом.

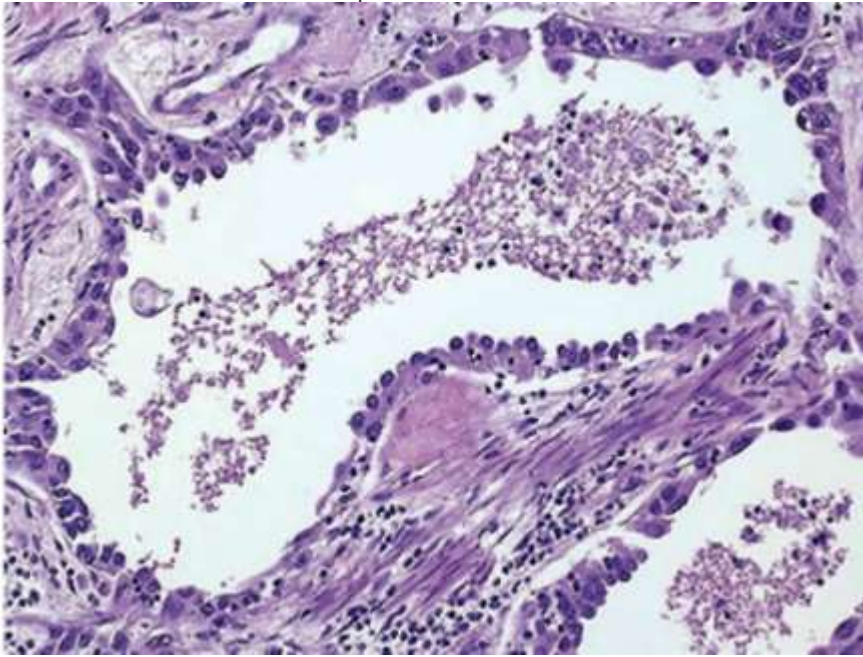


Рис. 4.6. Рак собирательных протоков

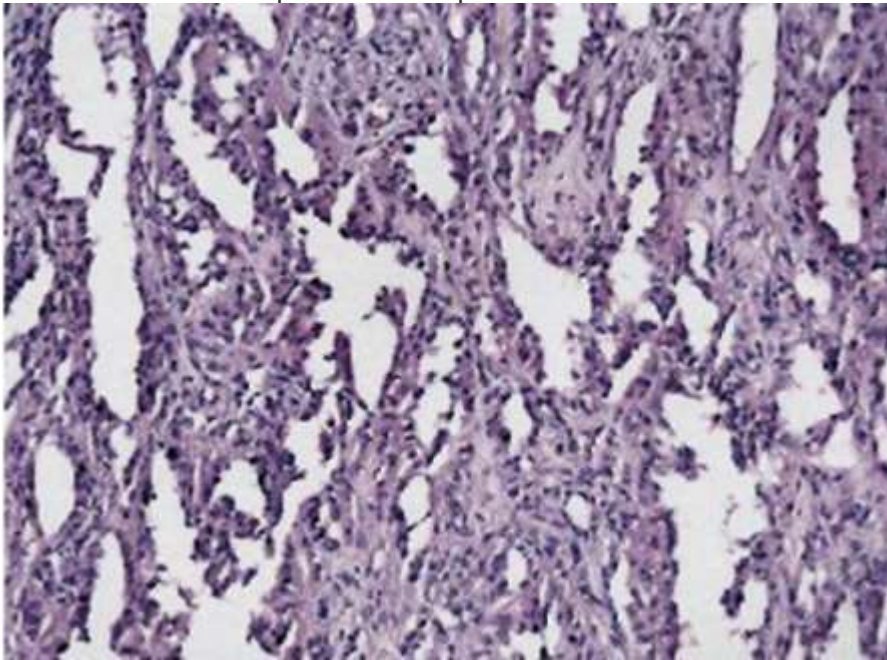


Рис. 4.7. Рак протоков Беллини. Тубулопапиллярный компонент

Данный вариант составляет менее 1% всех злокачественных опухолей почки. До 1998 г. описано около 200 случаев заболевания, средний возраст больных составлял около 55 лет, соотношение мужчин и женщин - 2:1. Карцинома собирательных трубочек чаще располагается в центральном сегменте почки, однако в большинстве случаев распространяется в сторону коркового вещества. Описанные опухоли варьировали от 2,5 до 12,0 см в диаметре (в среднем около 5 см), имели

Раздел I. РАК ПОЧКИ

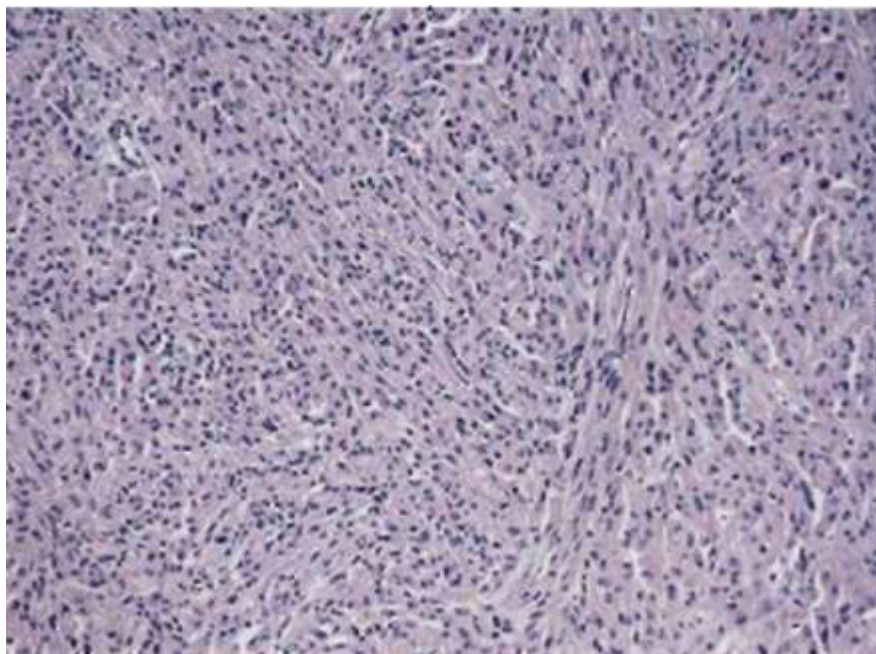


Рис. 4.8. Рак протоков Беллини. Сплошной компонент серовато-белый цвет и нечеткие границы, в части наблюдений выявлено врастание в лоханку почки, иногда - инвазия почечной вены. Отмечены метастазы в регионарных лимфоузлах, легких, печени, костях, надпочечниках. Опухоль представлена тубулярным или тубулопапиллярным компонентом с выраженной десмопластической реакцией стромы. Кроме того, могут встречаться папиллярные структуры, участки сплошного строения, микрокисты, веретеноклеточный компонент. В том случае, если веретеноклеточный компонент составляет значимую часть опухоли, его следует расценивать как саркоматоидный рак в сочетании с карциномой протоков Беллини (рис. 4.6-4.8). Вблизи опухоли обычно располагается очаг хронического воспаления.

4.2. Стадирование

Ключевые изменения, внесенные в классификации Всемирной организации здравоохранения. Четырехступенчатая система дифференцировки опухоли почки Всемирной организации здравоохранения / Международной ассоциации урологических патологов (International Society of Urological Pathology):

- Grade 1 - ядрышки незаметны или отсутствуют при $\times 400$.
- Grade 2 - ядрышки определяются при $\times 400$, слабо различимы при $\times 100$.
- Grade 3 - ядрышки отчетливо видны при $\times 100$.
- Grade 4 - выраженный ядерный плеоморфизм, многоядерные гигантские клетки, наличие клеток с рабдоидной и/или саркоматоидной дифференцировкой.

4.2.1. СТАДИРОВАНИЕ РАКА ПОЧКИ В СООТВЕТСТВИИ С КЛАССИФИКАЦИЕЙ TUMOR, NODE, METASTASIS, THE UNION FOR INTERNATIONAL CANCER CONTROL 8-ГО ПЕРЕСМОТРА (2018 Г.)

T - первичная опухоль. Критерий T:

- Tx - первичная опухоль не может быть оценена.
- T0 - нет подтверждений наличия первичной опухоли.
- T1 - опухоль ≤ 7 см в наибольшем измерении, не выходит за пределы почки:

Раздел I. РАК ПОЧКИ

- С T1a - опухоль ≤ 4 см в наибольшем измерении, не выходит за пределы почки;
 - С T1b - опухоль > 4 см, но ≤ 7 см в наибольшем измерении, не выходит за пределы почки.
 - T2 - опухоль ≥ 7 см в наибольшем измерении, не выходит за пределы почки:
 - С T2a - опухоль > 7 см, но ≤ 10 см, не выходит за пределы почки;
 - С T2b - опухоль > 10 см, но не выходит за пределы почки.
 - T3 - опухоль распространяется в крупные вены или паранефральную клетчатку, но не в ипсилатеральный надпочечник или за пределы фасции Героты:
 - С T3a - опухоль распространяется на почечную вену или сегментарные ветви почечной вены либо прорастает в периренальные ткани и/или клетчатку почечного синуса (в клетчатку, окружающую почечную лоханку), но не выходит за пределы фасции Героты;
 - С T3b - опухоль макроскопически распространяется в НПВ ниже уровня диафрагмы;
 - С T3c - опухоль макроскопически распространяется в НПВ выше уровня диафрагмы или прорастает в стенку НПВ.
 - T4 - опухоль распространяется за пределы фасции Героты (включая врастание в ипсилатеральный надпочечник).
- N - регионарные лимфатические узлы (ЛУ).
- Nx - регионарные ЛУ не могут быть оценены.

- N0 - отсутствие метастазов в регионарных ЛУ.
- N1 - метастазы в регионарных ЛУ. M - отдаленные метастазы.
- Mx - отдаленные метастазы не могут быть оценены.
- M0 - отсутствие отдаленных метастазов.
- M1 - отдаленные метастазы.

Соответствие стадий опухолевого процесса в зависимости от категорий TNM (Tumor, Node, Metastasis) представлено в табл. 4.1.

Таблица 4.1. Соответствие стадий опухолевого процесса категориям Tumor, Node, Metastasis

Стадия	Категория T	Категория N	Категория M
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
IV	T4	N любое	M0
	T любое	N любое	M1

4.2.2. НЕФРОМЕТРИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ОПУХОЛЕЙ ПОЧЕЧНОЙ ПАРЕНХИМЫ

Оценка нефрометрических признаков на основании данных об анатомических особенностях опухоли, полученных с помощью методов предоперационной луче-

Раздел I. РАК ПОЧКИ

вой визуализации, позволяет унифицировать описание новообразований почечной паренхимы и их взаимосвязи с соседними структурами. Использование стандартизованных объективных и воспроизводимых шкал нивелирует вариабельность трактовки результатов визуализации разными специалистами. Нефрометрические показатели могут предсказать ожидаемую техническую сложность резекции почки и коррелируют с длительностью ишемии, операционным временем, объемом кровопотери, частотой осложнений и вероятностью перехода от резекции почки к радикальной нефрэк-томии. Нефрометрические шкалы могут помочь в принятии клинических решений в отношении объема операции и хирургического доступа.

4.2.3. ШКАЛА RENAL

Нефрометрическая шкала RENAL основана на оценке 5 радиологических анатомических характеристик: (R)adius (максимальный диаметр опухоли), (E)xophytic/ endophytic (экзофитный или эндофитный рост опухоли), (N)earness (близость расположения опухоли к собирательной системе почки или ее синусу), (A)nterior(a)/ posterior(p) / not anterior or posterior (x) (расположение опухоли по передней, задней или не по передней или задней поверхности почки) и (L)ocation (расположение опухоли по отношению к полюсной линии). Суффикс hilar (h) добавляется для описания опухолей, прилежащих к главной почечной артерии или вене. Каждой переменной, кроме A, присваивается от 1 до 3 баллов, что дает в общей сложности 3 балла для наименее сложной и 12 баллов для наиболее сложной в отношении резекции почки опухоли. Общая оценка нефрометрического индекса производится по сумме баллов для каждой переменной (например, 1 + 2 + 2 + A + 3) и дополняется аббревиатурой, соответствующей переднезаднему расположению новообразования (например, 8A). Сложность резекции почки классифицируется как низкая (индекс RENAL 4-6), умеренная (индекс 7-9) или высокая (индекс 10-12).

Раздел I. РАК ПОЧКИ

4.2.4. ШКАЛА PADUA

Шкала PADUA (The Preoperative Aspects and Dimensions Used for an Anatomical) состоит из 6 оцениваемых по балльной системе параметров и индекса переднего или заднего расположения опухоли. Переменные включают полюсную локализацию, экзофитный или эндофитный характер роста, отношение к краю почки, поражение почечного синуса, вовлечение собирательной системы и максимальный размер опухоли. Индекс рассчитывается как сумма этих параметров и имеет минимальное значение, равное 6, и максимальное, составляющее 14 баллов. Резекция почки соответствует низкой технической сложности при индексе PADUA 6-7, умеренной при индексе 8-9 или высокой сложности при индексе 10-14. Степень сложности операции коррелирует с риском осложнений.

Предложено несколько хирургических классификаций. Наиболее распространенной является система Novick, согласно которой опухолевый тромб почечной вены, пролабирующий в НПВ менее чем на 2 см, относят к I уровню, подпеченочный тромб - ко II уровню, внутривенный тромбоз ниже диафрагмы - к III уровню, тромб, распространяющийся выше диафрагмы, - к IV уровню.

4.2.5. ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ MEMORIAL SLOAN KETTERING CANCER CENTER (MSKCC)

Для 670 пациентов с диссеминированным раком почки, получавших цитокиновую иммунотерапию, были выделены факторы риска общей выживаемости (ОВ):

- 1) низкий соматический статус (<80 баллов по шкале Карновского);
- 2) время от диагноза до лечения метастатической болезни <1 года;

- 3) уровень гемоглобина меньше нижней границы нормы;
 - 4) уровень скорректированного по концентрации сывороточного альбумина кальция выше верхней границы нормы;
 - 5) уровень лактатдегидрогеназы в 1,5 раза выше верхней границы нормы.
- На основании наличия и количества имеющихся факторов риска выделены группы прогноза:
- Раздел I. РАК ПОЧКИ

- хороший - 0 факторов риска;
- промежуточный - 1-2 фактора риска; плохой - ≥ 3 факторов риска.

В настоящее время данная шкала не применяется для принятия клинических решений и приводится в рекомендациях для облегчения трактовки результатов исследований, использовавших данную классификационную систему.

4.2.6. ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ INTERNATIONAL METASTATIC RENAL CANCER DATABASE CONSORTIUM (IMDC)

В 2009 г. было опубликовано исследование, включившее данные 645 пациентов с распространенным ПКР, получавших таргетную терапию. На основании анализа результатов лечения этой когорты пациентов были выделены факторы риска прогрессирования заболевания:

- 1) низкий соматический статус (< 80 баллов по шкале Карновского);
 - 2) время от диагноза до лечения метастатической болезни < 1 года;
 - 3) уровень гемоглобина меньше нижней границы нормы;
 - 4) количество нейтрофилов выше верхней границы нормы;
 - 5) количество тромбоцитов выше верхней границы нормы;
 - 6) уровень скорректированного по концентрации сывороточного альбумина кальция выше верхней границы нормы. На основании наличия и количества имеющихся факторов риска выделены группы прогноза:
- хороший - 0 факторов риска;
 - промежуточный - 1-2 фактора риска;
 - плохой - 3 и более факторов риска.

Для определения оптимальной лечебной тактики при местнораспространенном неоперабельном и метастатическом ПКР необходима оценка группы прогноза IMDC.

Раздел I. РАК ПОЧКИ

Глава 5. Клиническая картина

Клиническая картина ПКР состоит из проявлений первичной опухоли, метастазов и паранеопластических симптомов. На ранних стадиях рак почки обычно не вызывает жалоб. По мере роста первичная опухоль становится ощутимой и может вызвать боль и гематурию (классическая триада симптомов рака почки). Опухолевый венозный тромбоз левой почечной вены может вызвать развитие варикоцеле слева. Распространение опухоли по просвету НПВ или наличие массивных метастазов в забрюшинных лимфатических узлах может быть связано с появлением отека нижних конечностей, сети расширенных подкожных вен на передней брюшной стенке («голова медузы»). Симптомы метастазов определяются их локализацией: поражение легких, плевры, внутригрудных ЛУ может привести к развитию кашля, кровохарканья, одышки; симптомы метастазов в кости - боль и патологические переломы; метастазы в печень часто сопровождаются гипертермией; метастазы в головной мозг проявляются церебральными и очаговыми неврологическими симптомами. Рак почки характеризуется развитием клинических паранеопластических симптомов, таких как артериальная гипертензия и лихорадка.

Раздел I. РАК ПОЧКИ

Глава 6. Диагностика

Критерии установления диагноза/состояния:

- 1) данные анамнеза;
- 2) данные физикального обследования;
- 3) данные лабораторных исследований;
- 4) данные инструментальных исследований;
- 5) данные патолого-анатомического исследования операционного материала. Клинический диагноз основан на результатах анализов:

- 1) обнаружении новообразования почки, накапливающего контрастный препарат, с использованием методов инструментального обследования;
 - 2) верификации злокачественного новообразования по данным заключения патолого-анатомического исследования биопсийного и/или операционного материала опухоли.
- У пациентов с выявленными солидными новообразованиями почки, накапливающими контрастный препарат при оптимальном лучевом исследовании [компьютерная томография (КТ) с контрастированием и/или магнитно-резонансная томография (МРТ) с контрастированием], хирургическое лечение возможно и при отсутствии морфологической верификации.

ЖАЛОБЫ И АНАМНЕЗ

- Рекомендуется тщательно собрать анамнез от пациента с подозрением на злокачественное новообразование почек с целью выявления факторов, которые могут повлиять на выбор тактики лечения, методов диагностики и вторичной профилактики.

На ранних стадиях рак почки не вызывает у пациентов жалоб. По мере развития опухолевого процесса могут возникать жалобы на наличие опухоли в брюшной полости, самостоятельно обнаруживаемой пациентом, примеси крови в моче, боли в спине; артериальная гипертензия, повышение температуры тела, отек нижних конечностей, сеть вен под кожей живота, а у мужчин - подкожных вен мошонки, а также кашель, кровохарканье, одышка, боли в костях, переломы костей, головная боль, неврологические нарушения. Пациенты с впервые выявленными распространенными формами рака почки могут указывать на длительную (более года) историю таких жалоб.

ФИЗИКАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

- Рекомендовано проводить тщательное физикальное обследование пациента, включающее измерение температуры тела, уровня артериального давления, оценку состояния подкожных вен передней брюшной стенки, мошонки (у мужчин) и нижних конечностей, наличия отеков нижних конечностей, состояния периферических ЛУ, наличия пальпируемой опухоли в проекции почки (с оценкой ее консистенции, болезненности и, возможно, подвижности).

ЛАБОРАТОРНЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Всем пациентам при подозрении на злокачественное новообразование почек рекомендуется провести общеклинический анализ крови, подробный биохимический общетерапевтический анализ крови, включая исследование уровня альбумина в крови, скорости оседания эритроцитов, активности лактатдегидрогеназы, активности щелочной фосфатазы, исследование уровня ионизированного кальция в крови, уровня общего кальция в крови, оценку анемии, с целью выявления факторов, которые могут повлиять на выбор тактики лечения, методов диагностики и вторичной профилактики.

Наиболее частыми лабораторными отклонениями от нормы в общеклиническом анализе крови являются снижение уровня гемоглобина (вследствие гематурии и/или паранеопластического токсико-анемического синдрома), повышение уровня эритроцитов, лейкоцитов, большинства часто из-за повышения уровня нейтрофилов, тромбоцитов, увеличения скорости оседания эритроцитов (из-за паранеопластического синдрома, связанного с ПКР).

Наиболее частыми лабораторными отклонениями от нормы в биохимическом общетерапевтическом анализе крови являются повышение уровня креатинина, мочевины, калия (из-за снижения функции почек за счет уменьшения объема функционирующей паренхимы при ПКР или опухолевого блока контралатеральной почечной вены), повышение уровней аланинаминотрансферазы, аспарагинаминотрансферазы, в основном за счет не прямой фракции (из-за наличия опухолевого блока магистральных печеночных вен или развития метастазов в печени), повышение уровня щелочной фосфатазы (из-за развития метастазов в печени или костях), снижение уровня общего белка, альбумина (из-за катаболизма опухоли).

Раздел I. РАК ПОЧКИ

- Всем пациентам с подозрением на злокачественное новообразование почек рекомендуется выполнить коагулограмму (показательное исследование системы гемостаза) (определение уровня протромбина, протромбинового времени, международного нормализованного отношения, активированного частичного тромбопластинного времени и фибриногена, D-димера), чтобы выявить факторы, которые могут повлиять на выбор лечебной тактики, методов диагностики и вторичной профилактики. У пациентов с генерализованным ПКР рекомендуется исследование уровня нейтрофилов и тромбоцитов в крови с целью определения группы прогноза и выбора тактики лечения, поскольку они являются предикторами клинического исхода заболевания.

- У пациентов с генерализованным ПКР рекомендуется исследование уровней альбумина, ионизированного кальция и общего кальция в крови для определения группы прогноза и выбора тактики лечения.

- Всем пациентам с подозрением на злокачественное новообразование почек рекомендуется выполнить общий клинический анализ мочи с целью выявления факторов, которые могут повлиять на выбор значений тактики лечения - эритроцитурия (из-за кровотечения в просвет собирательной системы почки), протеинурия (из-за гематурии, реже - амилоидоза как проявления паранеопластического синдрома, связанного с ПКР).

- Рекомендуется выполнить анализ мочи для выявления опухолевых клеток (цитология) у пациентов с опухолью почки, которая имеет инвазию в чашечно-видную систему и/или расположена в области ворот почек с целью дифференциальной диагностики почки с уротелиальной опухолью верхних мочевыводящих путей.

Инструментальные диагностические исследования.

- Рекомендуется всем пациентам при подозрении на ПКР выполнение ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости и забрюшинного пространства в качестве

скрининга ПКР.

Раздел I. РАК ПОЧКИ

Трансабдоминальное УЗИ является скрининговым методом. УЗИ позволяет выявить объемное образование почки, провести дифференциальную диагностику между кистозным образованием и солидной опухолью, оценить состояние почечной вены, НПВ, зон регионарного метастазирования, второй почки, печени, поджелудочной железы. УЗИ имеет низкую специфичность, поэтому результаты исследования должны быть подтверждены с использованием метода КТ. Трансабдоминальное УЗИ (рис. 6.1, 6.2) можно использовать для навигации при выполнении чрескожной биопсии опухоли почки.



Рис. 6.1. Ультразвуковое исследование почки



Рис. 6.2. Рак почки на ультразвуковом исследовании

Интраоперационное УЗИ может быть использовано для выявления интрапаренхиматозных опухолей, дополнительных опухолей при планировании органосохраняющего лечения (резекция почки, абляция опухолей почки).

- Рекомендуется выполнение трехфазной спиральной КТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства (почек) с внутривенным (в/в) болюсным контрастированием вне зависимости от стадии заболевания, в ряде случаев - с трехмерной реконструкцией изображений. Контрастирование в/в следует проводить во всех случаях, если не выявлены противопоказания к введению йодосодержащих контрастирующих препаратов. При выявлении противопоказаний к КТ с в/в контрастированием допускается заменить на МРТ с в/в контрастированием.

КТ - стандарт диагностики ПКР. КТ (рис. 6.3) позволяет оценить локализацию, размеры, количество опухолей почки, их синтопию с внутривенными структурами и окружающими органами, выявить и определить характеристики опухолевого венозного тромба, оценить

состояние зон регионарного метастазирования, исключить метастатическое поражение органов брюшной полости. Толщина среза КТ должна составлять 5 мм или менее. Новообразования почечной паренхимы описываются как солидные или кистозные.

Раздел I. РАК ПОЧКИ

- Рекомендуется все выявленные в рамках КТ и МРТ (рис. 6.4) кистозные образования почек классифицировать по классификации Босняка (Bosniak classification) с целью стратификации риска наличия и развития злокачественных новообразований при кистозных образованиях почки. В классификации Босняка кистозные образования почки делят на 5 категорий в зависимости от данных КТ и МРТ, что позволяет оценить риск злокачественного перерождения. В этой классификации указывается также способ лечения в зависимости от категории кисты.



Рис. 6.3. Компьютерная томография органов малого таза

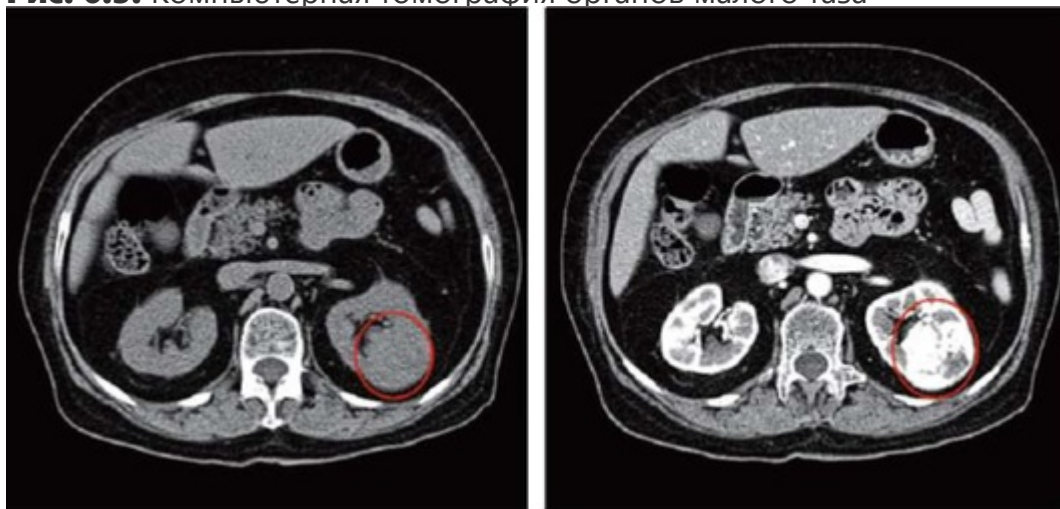


Рис. 6.4. Магнитно-резонансная томография органов малого таза

I. Простая доброкачественная киста с тонкой стенкой не содержит септ, очагов обызвествлений и солидных компонентов. По плотности соответствует воде и не контрастируется.
 II. Доброкачественная киста, в которой могут быть немногочисленные тонкие септы. В стенке или септах возможны мелкие очаги обызвествления.

Гомогенное гипоинтенсивное по сравнению с паренхимой образование диаметром <3 см, с четкими границами, накапливающее контраст. IIF. В кистах, относящихся к этой категории, может быть больше тонких септ. Возможно незначительное усиление септ и стенки кисты, а также минимальное утолщение их. В кисте могут быть относительно крупные очаги обызвествления, имеющие нодулярную структуру, но не накапливающие контрастное вещество. Мягкотканые элементы, усиливающие сигналы, отсутствуют. К этой категории относятся также расположенные полностью интрапаренхиматозно кистозные образования диаметром ≥ 3 см, не накапливающие контрастное вещество, имеющие четко очерченные границы и повышенную плотность. Необходимо наблюдение больного. Иногда возможно злокачественное перерождение.

III. Кистозные образования с неровными утолщенными стенками или септами, в которых может накапливаться контрастное вещество (контрастное усиление). Показано хирургическое иссечение или наблюдение в динамике. Более чем в 50% случаев кисты III категории бывают злокачественными.

Раздел I. РАК ПОЧКИ

IV. Явно злокачественные кисты, содержащие мягкотканый компонент, для которого характерно контрастное усиление. Рекомендуются хирургическое удаление. В основном это злокачественные новообразования.

Протокол мультidetекторной КТ включает неконтрастную фазу, кортикомедуллярную фазу (через 40 с после введения контрастного препарата), нефрографическую фазу (через 90 с после введения контрастного препарата) и урографическую фазу (через 7 мин после введения контрастного препарата). Контрастное усиление, соответствующее $>15-20$ единицам Хаунсфилда (Hounsfield units - HU), считается наиболее значимым признаком, свидетельствующим о злокачественности новообразования почки, и лучше всего определяется в нефрографической фазе. Кортикомедуллярная фаза используется для оценки артериальной системы, прежде всего количества почечных артерий и артерий, питающих новообразования. Урографическая фаза применяется для оценки синтопии опухоли с собирательной системой. Трехмерная КТ-реконструкция изображает анатомию сосудистой системы и паренхиматозного новообразования в формате, привычном для хирургов, и помогает планировать.

Пациентам с выявленными жидкостными образованиями в почках при наличии противопоказаний к КТ с контрастированием с целью дифференциальной диагностики кистозного ПКР из доброкачественных жидких образований рекомендуется проведение МРТ забрюшинного пространства (почек) и органов брюшной полости с контрастированием для дифференциальной диагностики.

Диагностика кистозного ПКР из доброкачественных жидкостных образований, диагностика и стадирование ПКР

- Эхокардиография рекомендуется для уточнения верхней границы тромба у пациентов с ПКР с опухолевым венозным тромбозом, распространяющимся выше нижней границы печени.

Раздел I. РАК ПОЧКИ

При наличии головки тромба в просвете правых камер сердца оценивают размер внутрисердечного компонента опухоли, его плотность, фиксацию к эндокарду, выпадение из правого предсердия в правый желудочек.

- Пациентам с ПКР при наличии тромбоза наддиафрагмальной опухоли рекомендуется интраоперационная чреспищеводная эхокардиография для улучшения качества контроля верхней границы тромба на этапах тромбэктомии.

- Пациентам с подтвержденным диагнозом ПКР $\geq T1b$, и/или $Cn1$, и/или с общими симптомами заболевания, и/или с выявленной анемией и тромбоцитозом рекомендуется пройти КТ грудной полости (в некоторых случаях - внутривенное болюсное контрастирование) для оценки состояния органов грудной клетки и исключения метастатических очагов. Пациентам с ПКР стадии $T1a$, $Cn0$, у которых нет общих симптомов заболевания, без анемии и тромбоцитоза, рекомендуется ограничиться рентгенологическим исследованием грудной клетки, если оптимальный вариант лучевой диагностики не может быть проведен в течение 4 недель после диагностики. КТ грудной клетки можно заменить рентгеном грудной клетки.

КТ органов грудной клетки - стандартный метод оценки состояния легких, плевры, а при использовании внутригрудного контрастирования - внутригрудных ЛУ и сосудов. КТ позволяет выявить опухолевые поражения паренхимы легких, плевры, определить наличие плеврального выпота и тромбоэмболов в просвете ветвей легочных артерий после тромбоэмболии фрагментами опухолевого венозного тромба.

Диагностическая точность рентгенографии органов грудной клетки ниже, чем КТ органов грудной клетки.

- Пациентам с подтвержденным диагнозом ПКР, имеющим нарушение почечной функции и/или единственную функционирующую почку, или билатеральное опухолевое поражение почек, и/или риск нарушения почечной функции вследствие сопутствующих заболеваний или состояний с целью выявления факторов, которые могут повлиять на выбор тактики лечения,

методов диагностики и вторичной профилактики, рекомендуется проведение сцинтиграфии почек (динамической нефросцинтиграфии).

Раздел I. РАК ПОЧКИ

- Пациентам с ПКР и костной болью, переломами костей, повышением уровня щелочной фосфатазы сыворотки крови, а также при наличии местнораспространенного или генерализованного ПКР (стадии T3a-T4, и/или N1, и/или M1) с целью выявления метастатического поражения костей скелета рекомендуется проведение сцинтиграфии костей всего тела (остеосцинтиграфии).

- С целью подтверждения метастатического поражения костей у пациентов с ПКР с повышенным накоплением радиофармпрепарата при остеосцинтиграфии рекомендуется проведение оптимального объема лучевой диагностики - прицельной КТ и/или МРТ костей всего тела. Если оптимальный вариант лучевой диагностики не может быть проведен в течение 4 нед после выявления симптома повышенного накопления радиофармпрепарата при остеосцинтиграфии, КТ и/или МРТ кости, допускается заменить на прицельную рентгенографию кости.

Диагностическая точность КТ и/или МРТ в подтверждении метастатического поражения костей с повышенным накоплением радиофармпрепарата выше, чем у рентгенографии костей скелета.

- Пациентам с ПКР, имеющим неврологические симптомы, рекомендуется проведение МРТ головного мозга с в/в контрастированием для подтверждения метастатического поражения головного мозга, за исключением случаев, когда проведение МРТ противопоказано, - в таких случаях исследование может быть заменено на КТ с в/в контрастированием.

В случае невозможности выполнить МРТ головного мозга с в/в контрастированием (срок ожидания очереди на исследование - более 1 мес) допускается выполнить КТ головного мозга с в/в контрастированием. Не рекомендуется выполнение КТ головного мозга без в/в контрастирования.

- Рекомендуется проведение ангиографии сосудов почек непосредственно перед эмболизацией почечной артерии у пациентов с ПКР.

Раздел I. РАК ПОЧКИ

- Не рекомендуется проведение позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ), совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), для рутинной диагностики и стадирования заболевания у пациентов с впервые выявленным ПКР. ПЭТ/КТ рекомендована как дополнительная опция обследования пациентов с рецидивом ПКР после лечения или генерализованным ПКР.

- Роль ПЭТ/КТ в диагностике ПКР и наблюдении за пациентами после проведенного лечения окончательно не ясна, поэтому ПЭТ/КТ в настоящее время не является стандартным методом исследования. По сравнению с КТ с контрастированием, ПЭТ/КТ с 18-фтордезоксиглюкозой имеет меньшую чувствительность в выявлении первичной опухоли ПКР, но большую чувствительность в выявлении отдаленных метастазов.

ДРУГИЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Чрескожная биопсия почки рекомендуется пациентам с генерализованным ПКР, кандидатам на малоинвазивное лечение паренхиматозных опухолей почек, кандидатам для последующего наблюдения, пациентам с множественными злокачественными опухолями для подтверждения диагноза.

- Рекомендуется использовать трансабдоминальное УЗИ и/или КТ для навигации при выполнении чрескожной биопсии опухоли почки.

- Рекомендуется провести морфологическое (цитологическое или патолого-анатомическое) исследование ткани опухоли почки с целью выявления факторов, которые могут повлиять на выбор тактики лечения, методов диагностики и вторичной профилактики. Объектом морфологического (цитологического и/или патолого-анатомического) исследования является биоптат опухоли почки, или метастаза ПКР, или операционный материал. Для подтверждения диагноза можно использовать цитологические и/или гистологические методы.

- Для определения стадии заболевания и прогноза патологу рекомендуется провести патологическое исследование операционного материала со следующими характеристиками, отраженными в заключении:

Раздел I. РАК ПОЧКИ

- гистологический подтип опухоли (Всемирная организация здравоохранения, 2016);

- степень дифференцировки (G) опухолевой ткани (Всемирная организация здравоохранения, 2016);

- наличие саркоматоидной/рабдоидной дифференцировки;

- распространение опухоли за пределы почки;

- распространение опухоли за пределы фасции Герота;

- распространение опухоли на клетчатку почечного синуса;

- наличие опухолевых тромбов в мелких интравенальных сосудах (микроваскулярная инвазия);

- наличие опухолевых тромбов в сосудах с мышечной стенкой в почечном синусе и в почечной вене;

- распространение опухоли на надпочечник;

- исследование ЛУ;
- статус краев резекции;
- данные дополнительных исследований (иммуногистохимическое типирование, fluorescence in-situ hybridization - FISH);
- стадия по системе pTNM (pathological tumor-node-metastasis) (2018). • Пациентам, страдающим раком почки, с ранним возрастом манифестации заболевания (моложе 50 лет), двусторонним или мультифокальным опухолевым поражением и/или наличием семейного анамнеза рака почки рекомендуется консультация врача-генетика с целью исключения болезни фон Гиппеля-Линдау, болезни Берта-Хогга-Дьюба и других наследственных синдромов.

Раздел I. РАК ПОЧКИ

Глава 7. Лечение

7.1. Хирургические методы лечения

Органосохраняющая операция (резекция опухоли)

Выполнение при локализованном раке почки органосохраняющей операции (резекция почки с опухолью) приводит к тем же онкологическим результатам, что и проведение радикального оперативного вмешательства (нефрэктомия).

Показания для выполнения органосохраняющего оперативного вмешательства

Стандартные показания к проведению органосохраняющего оперативного лечения можно разделить на следующие:

- абсолютные - единственная почка (анатомически или функционально);
- относительные - функционирующая контралатеральная почка, пораженная процессом, который может привести к ухудшению ее функций в будущем;
- элективные - локализованный рак почки при наличии здоровой контралатеральной почки.

Относительные показания включают также наследственные формы ПКР, при которых существует высокий риск образования опухоли в контралатеральной почке.

При наличии элективных показаний осуществление органосохраняющего оперативного лечения для опухолей, ограниченных по диаметру (T1a), приводит к достижению безрецидивных и отдаленных показателей выживаемости, сходных с теми, что наблюдают при выполнении радикального оперативного вмешательства.

Проведение резекции почки при более крупных опухолях (T1b) у тщательно отобранных пациентов оказалось эффективным и онкологически безопасным. Однако у части больных локализованным ПКР осуществление органосохраняющей операции по ряду причин не представляется возможным. К этим причинам относят следующие:

- местнораспространенный рост опухоли;
- невозможность выполнения резекции из-за неблагоприятного расположения опухоли;
- выраженные интеркуррентные заболевания.

Золотым стандартом радикального лечения в таких ситуациях остается выполнение радикальной нефрэктомии, заключающееся в удалении почки с опухолью. Осуществление радикального удаления первичной опухоли с помощью открытого или лапароскопического оперативного вмешательства дает обоснованные шансы на излечение.

Адреналэктомия

Проведение адреналэктомии не показано в следующих ситуациях:

- выявление при осуществлении предоперационного стадирования (КТ, МРТ) нормального надпочечника;
- отсутствие обнаруженных в ходе операции признаков узлов в надпочечнике, которые вызвали бы подозрения относительно наличия метастазов;

Раздел I. РАК ПОЧКИ

- отсутствие признаков непосредственной инвазии в надпочечник большой опухоли верхнего сегмента.

Лимфаденэктомия

Выполнение расширенной или радикальной диссекции лимфатических узлов, как оказалось, не способствует улучшению отдаленной выживаемости после осуществления нефрэктомии по поводу опухоли. Таким образом, в целях стадирования диссекция ЛУ может быть ограничена областью почечных ворот (регионарные ЛУ). Пациентам с пальпируемыми или увеличенными по данным КТ ЛУ для осуществления адекватного стадирования опухолевого процесса следует выполнять удаление пораженных ЛУ.

Эмболизация

Отсутствуют какие-либо преимущества выполнения эмболизации перед проведением обычной нефрэктомии. У больных, которые не могут перенести операцию, или у тех, чье заболевание приняло неоперабельную форму, выполнение эмболизации позволяет уменьшить выраженность симптомов, например гематурии или болей в боку.

Осложнения

Частота осложнений при выполнении органосохраняющей операции несколько выше, но все еще вполне допустима по сравнению с таковой, отмеченной при осуществлении радикальной нефрэктомии.

Органосохраняющее оперативное лечение, выполненное по абсолютным, а не по элективным показаниям, сопровождается более высокой частотой развития осложнений и местных рецидивов, что можно объяснить большим размером опухолей.

Прогноз

У больных со спорадической одиночной опухолью почки с максимальным диаметром 4-5 см и здоровой контралатеральной почкой функционирование этого органа в долгосрочном плане лучше поддерживается при проведении органосохраняющего оперативного лечения, нежели радикальной нефрэктомии. Существуют убедительные указания на то, что вследствие лучшего сохранения функций почек органосохраняющее оперативное лечение в отличие от радикальной нефрэктомии приводит к улучшению выживаемости в целом. При полном удалении опухоли величина отступа от края резекции не влияет на вероятность возникновения местного рецидива. Пациентам

Раздел I. РАК ПОЧКИ

с начальными стадиями (T1) рака почки должно быть проведено органосохраняющее оперативное лечение. Выполнение радикальной нефрэктомии в данном случае больше не считают золотым стандартом. Осуществление адреналэктомии не рекомендовано, если при выполнении предоперационной КТ выясняется, что надпочечники выглядят нормально, а при операции не обнаружено признаков, позволяющих заподозрить наличие метастазов в надпочечнике или непосредственную инвазию крупной опухоли верхнего полюса в надпочечник. Проведение расширенной лимфаденэктомии не способствует улучшению выживаемости пациентов с ПКР, следовательно, она должна быть ограничена необходимой для стадирования диссекцией пальпируемых и увеличенных ЛУ. При наличии опухолевого тромба рак почки классифицируют как имеющий более высокую стадию, он характеризуется более высокой степенью клеточной анаплазии. Регионарные и отдаленные метастазы у больных с венозной инвазией встречаются в 2 раза чаще. Степень биологической агрессивности опухоли имеет большее прогностическое значение, чем краниальное распространение тромбоза нижней полой вены.

Органосохраняющие операции сопровождаются несколько более высокой частотой развития осложнений по сравнению с радикальным оперативным вмешательством. Однако с онкологической точки зрения выполнение органосохраняющих операций служит радикальным методом лечения. Таким образом, при наличии соответствующих технических возможностей органосохраняющее оперативное вмешательство можно рассматривать как стандартный метод лечения при почечноклеточном раке

в стадиях T1a-b. В долгосрочном плане проведение органосохраняющего лечения приводит к достижению лучших результатов в области сохранения функций почек, а также к меньшим показателям общей смертности и частоты развития сердечно-сосудистых осложнений.

Раздел I. РАК ПОЧКИ

РАДИКАЛЬНАЯ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКАЯ НЕФРЭКТОМИЯ

Радикальная лапароскопическая нефрэктомия служит стандартным методом лечения больных с опухолями стадии T2 и меньшими новообразованиями в почках, которые не могут быть вылечены с помощью органосохраняющей операции. С момента своего внедрения лапароскопическая нефрэктомия стала общепризнанным методом лечения рака почки во всем мире. Вне зависимости от доступа, ретроили трансперитонеального, лапароскопическое вмешательство должно соответствовать общепринятым принципам выполнения открытой онкологической операции. Данные по долговременным результатам показывают, что полученные при проведении радикальной лапароскопической нефрэктомии показатели выживаемости без признаков рака эквивалентны тем, которых достигают при осуществлении открытой радикальной нефрэктомии (рис. 7.1). Выполнение радикальной лапароскопической нефрэктомии сопровождается развитием меньшего количества осложнений по сравнению с таковым, получаемым при осуществлении открытой хирургии, хотя этот вывод основан на небольшом количестве исследований, в которых использовали стандартизованную оценку качества жизни.

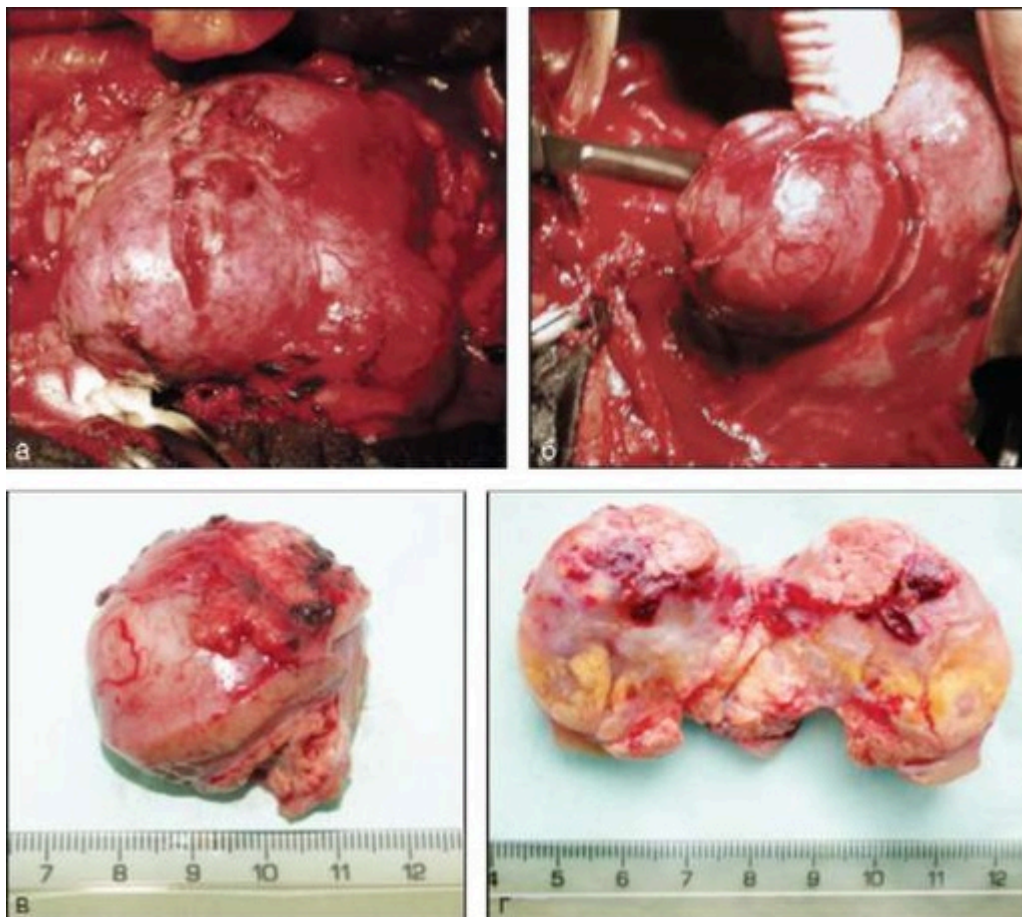


Рис. 7.1. Рак почки. Макропрепарат: а - экстраренальная опухоль левой почки в ране; б - резекция левой почки с опухолью; в - опухоль почки с прилежащей тканью почки, вид спереди; г - опухоль почки на разрезе

ЛАПАРОСКОПИЧЕСКАЯ РЕЗЕКЦИЯ ПОЧКИ

При наличии у хирурга достаточного опыта выполнение лапароскопической резекции почки служит альтернативой проведению открытой операции у определенной категории больных. Оптимальным показанием к осуществлению органосохраняющей лапароскопической операции считают наличие периферической опухоли относительно малых размеров. При проведении лапароскопической резекции время ишемии в ходе операции больше, чем таковое при открытой операции. Функционирование почек в долгосрочном плане зависит от того, сколько времени длилась ишемия в ходе операции. Лапароскопическая резекция почки при раке сопровождается несколько более высокой частотой развития осложнений по сравнению с таковой, достигаемой при проведении открытого оперативного вмешательства. Тем не менее полученные онкологические результаты в существующих сериях с ограниченным послеоперационным наблюдением, как выяснилось, сходны с теми, которых достигают при осуществлении открытых органосохраняющих операций. У больных с единственной почкой выполнение лапароскопической резекции приводит к длительной тепловой ишемии и более высокой частоте развития осложнений. Таким больным может потребоваться проведение временного или постоянного диализа.

Раздел I. РАК ПОЧКИ

РОБОТ-АССИСТИРОВАННАЯ РЕЗЕКЦИЯ ПОЧКИ

Робот-ассистированная резекция почки - новая технология, которая в настоящее время пока только проходит оценку.

НАБЛЮДЕНИЕ ЗА БОЛЬНЫМИ РАКОМ ПОЧКИ

У пациентов с небольшими новообразованиями в почках, находящихся под тщательным наблюдением, как выяснилось, отсутствует корреляция между местным ростом опухоли и повышенным риском метастазирования. Как кратко-, так и среднесрочные онкологические результаты показывают, что эта стратегия подходит для осуществления начального мониторинга малых новообразований в почках, которые при необходимости могут затем быть подвергнуты лечению при прогрессировании заболевания.

ЧРЕСКОЖНЫЕ МЕТОДЫ

Предложенные альтернативы оперативному лечению ПКР включают чрескожные малоинвазивные процедуры, выполняемые под контролем средств визуализации, такие как чрескожная радиочастотная абляция, криоабляция, микроволновая и лазерная абляция, а также абляция сфокусированной ультразвуковой волной высокой интенсивности. Плюсы данных методов заключаются в меньшей травматичности, возможности проведения амбулаторного

режима лечения и терапии у пациентов группы высокого хирургического риска. Показания для применения минимально инвазивных методов:

- небольшие случайно обнаруженные новообразования в корковом веществе почек у пожилых пациентов;
- генетическая предрасположенность больных к развитию множественных опухолей;
- выявление у пациента двусторонних опухолей;
- наличие у больного единственной почки и высокий риск полной потери функций почки вследствие оперативного удаления опухоли.

Противопоказания к проведению указанных выше процедур:

- ожидаемый срок жизни <1 года;
- наличие многочисленных метастазов;
- малые шансы на успех лечения вследствие размера или расположения опухоли. В целом аблятивные чрескожные вмешательства не рекомендуют проводить при

Раздел I. РАК ПОЧКИ

опухолях диаметром >3 см или расположенных в области ворот почки, центральной собирательной системы или проксимального отдела мочеточника. Абсолютные противопоказания:

- наличие необратимых коагулопатий;
- тяжелое общее состояние (например, сепсис).

Перед применением аблятивных методов необходимо выполнить предварительную биопсию для выяснения гистологического характера новообразования почки. По сравнению с радиочастотной абляцией криоабляцию чаще осуществляют лапароскопически.

Лапароскопический метод более эффективен, но при нем чаще возникают осложнения.

Проведение повторной абляции в основном требуется при осуществлении радиочастотной абляции. При проведении радиочастотной абляции частота местного рецидива опухоли значительно выше. Показатели специфической выживаемости, полученные при осуществлении криотерапии и радиочастотной абляции, хуже, чем те же показатели, достигнутые в результате выполнения резекции почки.

ОПЕРАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РАКА ПОЧКИ (ПАЛЛИАТИВНАЯ НЕФРЭКТОМИЯ)

Циторедуктивная (паллиативная) нефрэктомия не приводит к излечению от рака. У большинства пациентов с метастазами почечноклеточного рака нефрэктомия носит паллиативный характер, поэтому им необходимо проведение дальнейшего системного лечения. В метаанализе двух рандомизированных исследований по сравнению результатов проведения нефрэктомии в сочетании с иммунотерапией и результатов только иммунотерапии было показано, что у больных, перенесших удаление пораженной опухолью почки, выживаемость на длительных сроках лучше. Проведение нефрэктомии в сочетании с назначением интерферона альфа способствует повышению выживаемости у больных метастатическим раком почки, находящихся в удовлетворительном общем состоянии. В настоящее время существуют лишь ограниченные данные относительно ценности использования циторедуктивной нефрэктомии в сочетании с таргетной терапией.

Раздел I. РАК ПОЧКИ

7.2. Использование системной терапии при метастатическом почечноклеточном раке ХИМИОТЕРАПИЯ

В связи с тем что рак почки развивается из проксимальных канальцев собирательной системы, в клетках данной опухоли наблюдается высокий уровень экспрессии гликопротеина Р (белок множественной лекарственной устойчивости), что является причиной резистентности этого вида рака к большинству химиопрепаратов.

АДЬЮВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ

Существующие данные свидетельствуют о том, что осуществление адьювантной вакцинации антигенами собственной опухоли может способствовать снижению риска возникновения рецидива после выполнения нефрэктомии в подгруппе больных раком почки стадии Т3, однако необходимо проведение дальнейших исследований влияния данной терапии на ОВ.

Применение прогностических алгоритмов, возможно, позволит выявить пациентов, у которых адьювантная вакцинация окажется наиболее эффективным методом лечения. Проведение адьювантной терапии цитокинами пациентам после выполнения у них нефрэктомии не способствует улучшению выживаемости последних. Вне рамок клинических исследований проведение адьювантной терапии после осуществления радикального хирургического лечения рака почки не показано.

ИММУНОТЕРАПИЯ

Первые схемы в лечении метастатического ПКР

Интерферон альфа в монорежиме и в сочетании с бевацизумабом

В ходе проведения рандомизированных исследований отмечена более высокая эффективность применения при метастатическом ПКР интерферона альфа. В то же время

частота ответа на лечение интерфероном альфа составила 6-15% со снижением риска прогрессирования на 25% и небольшим улучшением специфической выживаемости на 3-5 мес по сравнению с данными показателями, полученными при использовании плацебо. Эффективное применение интерферона альфа отмечено у пациентов с метастазирующим светлоклеточным вариантом рака почки, низкими критериями риска и наличием только легочных метастазов. В проведенном недавно исследовании продемонстрировано, что применение интерферона альфа в сочетании с бевацизумабом в первой линии способствует увеличению частоты достижения ответа и времени до прогрессирования по сравнению с показателями, полученными при проведении монотерапии интерфероном альфа.

Раздел I. РАК ПОЧКИ

Во всех проведенных недавно рандомизированных испытаниях таргетных препаратов (сунитиниб, интерферон альфа в сочетании с бевацизумабом, темсиролимус), используемых в качестве терапии первой линии, продемонстрировано их преимущество по сравнению с монотерапией интерфероном альфа.

Таким образом, подводя итог, можно сказать следующее:

- Проведение монотерапии интерфероном альфа более не рекомендовано в качестве лечения первой линии метастатического рака почки.
- Применение монотерапии интерфероном альфа в определенных случаях (хорошее общее состояние, рак светлоклеточного типа, наличие только легочных метастазов) целесообразно и эффективно.
- Применение интерферона альфа в сочетании с бевацизумабом в первой линии терапии способствует увеличению частоты достижения ответов и времени до прогрессирования по сравнению с показателями, полученными при проведении монотерапии интерфероном альфа.

Интерлейкин-2

Интерлейкин-2 применяют для лечения рака почки с метастазами с 1985 г., частота получения ответа при его использовании варьирует от 7 до 27%. Оптимальная схема лечения интерлейкином-2 на сегодняшний день пока не установлена, однако назначение высоких доз препарата в болюсном режиме способствует достижению длительных (> 10 лет) полных ответов у некоторых больных метастатическим раком почки. Побочные эффекты при терапии интерлейкином-2 значительно более выражены, чем при лечении интерфероном альфа. Ответ на иммунотерапию отмечают только у пациентов со светлоклеточным почечно-клеточным раком:

- Побочные эффекты, возникающие при использовании интерлейкина-2, более выражены по сравнению с таковыми, отмечающимися при применении интерферона альфа.
- У ограниченного числа больных использование интерлейкина-2 в высоких дозах позволяет добиться длительного полного ответа.

Раздел I. РАК ПОЧКИ

- Применение интерлейкина-2 возможно в качестве средства монотерапии у ограниченного количества больных с хорошим прогнозом.

ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ

Ингибиторы ангиогенеза

Последние достижения в области молекулярной биологии привели к созданию многих новых препаратов, используемых для лечения метастатического ПКР. В процессе канцерогенеза при спорадическом почечноклеточном раке происходит накопление фактора, индуцируемого гипоксией, вследствие инактивации гена фон Хиппеля- Линдау, приводящее к гиперэкспрессии фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor - VEGF) и тромбоцитарного фактора роста, каждый из которых участвует в активации неоангиогенеза. Данный процесс играет важную роль в развитии и прогрессировании ПКР.

Длительное время в России для лечения метастатического рака почки были разрешены к применению следующие таргетные препараты:

- сорафениб (Нексавар[®]);
 - сунитиниб (Сутент[®]);
 - бевацизумаб (Авастин[®])
- в комбинации с интерфероном альфа;
- пазопаниб (Вотриент[®]);
 - темсиролимус (Торизел[®]);
 - эверолимус (Афинитор[®]).

Обоснование

- Применение ингибиторов тирозинкиназ как в первой, так и во второй линии терапии метастатического ПКР способствует увеличению беспрогрессивной выживаемости и ОВ пациентов.

- Доказана эффективность использования сорафениба в качестве терапии второй линии после прогрессирования, развившегося у больных на фоне приема цито-кинов, или у пациентов, которые не могут принимать цитокины.
- Применение сунитиниба более эффективно по сравнению с использованием интерферона альфа при лечении опухолей с низким и средним уровнем риска, а также у больных, ранее не получавших другого медикаментозного лечения.
- Использование бевацизумаба в комбинации с интерфероном альфа более результативно, чем проведение монотерапии интерфероном альфа, у пациентов, ранее не получавших другой медикаментозной терапии или имеющих опухоли с низким и средним уровнем риска прогрессирования.

Раздел I. РАК ПОЧКИ

- Пазопаниб более эффективен, чем плацебо, при применении у пациентов с метастатическим почечноклеточным раком, ранее не получавших медикаментозной терапии или проходивших лечение цитокинами.
- Использование монотерапии темсиролимусом в группе больных метастатическим раком почки с высоким риском прогрессирования более эффективно, чем применение монотерапии интерфероном альфа или комбинации интерферона альфа с темсиролимусом.
- Применение эверолимуса способствует увеличению беспрогрессивной выживаемости в группе пациентов, у которых отмечено прогрессирование на фоне применения ингибиторов тирозинкиназ.

Новые препараты при лечении ПКР:

- Акситиниб
- Кабозантиниб
- Ниволумаб
- Ленватиниб
- Пембролизумаб

Современные схемы, используемые в лечении диссеминированного ПКР

Алгоритм выбора режима лекарственной терапии у больных с ПКР отображен в таблице 7.1.

Сунитиниб

Тирозинкиназный ингибитор VEGFR-1-3, PDGFR, c-KIT, FLT-3

- 50 мг/сут внутрь 1-4 нед, 2 нед перерыв, 50 мг/сут внутрь 1-2 нед, 1 нед перерыв. Сорафениб
- Тирозинкиназный ингибитор VEGFR-2, RAF-киназы, PDGFR, c-KIT
- 800 мг/сут внутрь ежедневно.

Таблица 7.1. Алгоритм выбора режима лекарственной терапии у больных с ПКР

Предшествующее лечение	Группа прогноза IMDC	Режимы предпочтения	Альтернативные режимы	У отдельных пациентов
Не было	Хороший	Пазопаниб Сунитиниб	Пембролизумаб + акситиниб Бевацизумаб + ИФН-α	
	Промежуточный	Ниволумаб + ипили-мумаб Пембролизумаб + акситиниб	Кабозантиниб	Сунитиниб Пазопаниб
	Неблагоприятный	Ниволумаб + ипили-мумаб Пембролизумаб + акситиниб	Кабозантиниб Темсиролимус	Сунитиниб Пазопаниб
Антиангиогенное	Все	Ниволумаб Кабозантиниб	Ленватиниб + эверо-лимус Акситиниб	Эверолимус
Иммунотерапия цитокинами	Все	Акситиниб Пазопаниб	Сунитиниб	Сорафениб

Темсиролимус Ингибитор m-TOR

- 25 мг в/в 1 раз в неделю. Эверолимус Ингибитор m-TOR
- 10 мг/сут внутрь ежедневно. Пазопаниб

Тирозинкиназный ингибитор VEGFR-1-3, c-KIT, PDGFR

- 800 мг/сут внутрь ежедневно. Акситиниб

Высокоаффинный и селективный тирозинкиназный ингибитор VEGFR-1-3

- 5 мг 2 раза в день внутрь ежедневно. Кабозантиниб

Тирозинкиназный ингибитор MET, VEGFR 1-3, c-KIT, AXL

- 60 мг 1 раз в день внутрь ежедневно. Бевацизумаб + ИФН. Анти -VEGF

- Бевацизумаб 10 мг/кг в/в 1 раз в 2 нед + ИФН 3-6 млн Ед. п/к 3 раза в неделю. Ниволумаб

Анти-PD-1 МКА

- 3 мг/кг или 240 мг в/в капельно каждые 2 нед или 480 мг в/в капельно каждые 4 нед.

Ниволумаб + ипилимумаб

Комбинация анти-PD-1 и анти-CTLA МКА

Ниволумаб 3 мг/кг + ипилимумаб

- 1 мг/кг в/в каждые 3 нед, 4 введения;

- далее через 3 нед начинается монотерапия ниволумабом 3 мг/кг или 240 мг в/в каждые 2 нед или 480 мг каждые 4 нед.

Ленватиниб + эверолимус

Комбинация тирозинкиназного ингибитора FGFR 1-4, RET, VEGFR 1-3 и ингибитора m-TOR

Ленватиниб

- 18 мг/сут внутрь + эверолимус 5 мг/сут внутрь. Пембролизумаб + акситиниб

Комбинация анти-PD-1 МКА с тирозинкиназным ингибитором VEGFR-1-3 Пембролизумаб

- 200 мг в/в капельно каждые 3 нед в комбинации с акситинибом 5 мг 2 раза в день.

Раздел I. РАК ПОЧКИ

Глава 8. Часто задаваемые пациентами вопросы

1. Что такое рак почки?

Рак почки - общий термин, который включает множество вариаций опухолей на различных стадиях заболевания.

2. Как лечится рак почки?

В современной онкоурологии существует ряд способов для контроля опухолевого процесса в почке.

Методы включают следующее: 1) удаление части почки (парциальная нефрэк-томия); 2) радикальная нефрэктомия; 3) энуклеация; 4) циторедукция опухоли; 5) динамическое наблюдение; 6) радиочастотная абляция; 7) криотерапия; 8) лечение таргетными препаратами; 9) иммунотерапия; 10) введение химиотерапевтических препаратов по схемам; 11) радиационная терапия.

3. Что такое частичная (парциальная) нефрэктомия и когда она рекомендуется? Частичная нефрэктомия - операция при раке почки, подразумевает удаление только опухоли, не затрагивая здоровую ткань. Способ подходит, если новообразование не проросло за пределы органа. После частичной нефрэктомии при раке почки в дальнейшем проводят динамическое наблюдение. Как минимум в последующие пять лет выполняют лабораторно-инструментальные исследования.

Раздел I. РАК ПОЧКИ

4. Какие диагностические мероприятия при раке почки?

Обследование проводится в следующем объеме с учетом показаний: 1) общий клинический анализ мочи и крови; 2) мочевины, креатинина, щелочная фосфатаза; 3) печеночные пробы; 4) сканирование костей скелета, КТ головного мозга; 5) УЗИ забрюшинного пространства и почек; 6) рентгенографическое исследование грудной клетки; 7) компьютерное сканирование органов брюшной полости; 8) МРТ.

Для каждой стадии предусмотрен свой объем обследований. Общая цель: 1) исключение послеоперационных осложнений; 2) оценка функциональной способности почек; 3) контроль гемоглобина и коррекция анемии; 4) исключение местного рецидива или распространения метастазов в лимфатические узлы или легкие; 5) диагностика метастазирования в кости.

5. Что такое радикальная нефрэктомия и когда она рекомендуется? Радикальная нефрэктомия - ор-ганоуносящая операция, удаляется орган вместе с объемным образованием, околопочечной клетчаткой с лимфоузлами и надпочечником. Рекомендуется, если новообразование распространилось за пределы почки. Вмешательство также выполняют, если не представляется возможным отделить опухолевую массу от здоровых тканей.

6. Что такое энуклеация при раке почки?

Операция может быть выполнена при окружении опухолевых узлов плотной псевдокапсулой. Способ отличается бескровностью и максимальное сохранение здоровой ткани. Новообразование возможно удалить из любого сегмента почки. К недостаткам относят сомнительную радикальность из-за возможного прорастания рака за пределы псевдокапсулы.

7. Что такое циторедуктивная нефрэктомия?

Циторедуктивная нефрэктомия - хирургическое вмешательство, рекомендуемое для рака почки с метастазированием. Цель - максимально возможное удаление новообразования.

Раздел I. РАК ПОЧКИ

8. Что такое активный контроль при раке почки и когда он рекомендуется?

Активное наблюдение - это тактика ведения, при которой контролируется поведение опухоли. Метод рекомендуется, если операция не лучший вариант из-за сопутствующей патологии, которая не позволяет выполнить хирургическое вмешательство. Размер опухоли не должен превышать 4 см.

9. Что такое иммунотерапия и когда она рекомендуется?

Иммунотерапия - лечение, направленное на стимуляцию собственного иммунитета пациента для борьбы с опухолевыми клетками. Иммунопрепараты редко назначают при раке почки. При метастатическом процессе они могут применяться в комбинации с антиангиогенными лекарствами.

10. Каковы побочные эффекты при иммунотерапии?

Иммунотерапия сопряжена с несколькими нежелательными реакциями. Чаще регистрируются астенические и простудоподобные симптомы:

- повышение температуры с ознобом;
- головные, костно-суставные и мышечные боли;
- выраженная слабость.

Изначально эти побочные эффекты присутствуют у всех пациентов. Негативные проявления обычно уменьшаются по мере продолжения курса лечения. Симптомы появляются через несколько часов после введения препарата, их продолжительность - около 12 ч. Для нормализации состояния назначают лекарства на основе парацетамола. Другие побочные последствия лечения могут быть более серьезными и включают изменения со стороны кроветворной системы, диспепсию, депрессию, апатию, бессонницу и тревожность.

11. Что такое химиотерапия и когда рекомендуется?

Химиотерапия подразумевает прием препаратов, оказывающих деструктивное (разрушительное) действие на клетки. Активные вещества атакуют любую клетку, которая активно размножается. Кроме опухолевой ткани, страдают волосяные фолликулы и костный мозг. Химиопрепараты вводят в вену по определенным схемам. Исследования продемонстрировали малую эффективность метода при раке почки. Некоторые специалисты считают, что для метастатического процесса химиотерапия с 5-фторурацилом (5-

фторурацилом-Эбеве[®]) потенциально эффективна в комбинации с приемом иммунопрепаратов после полного удаления первичной опухоли.

Раздел I. РАК ПОЧКИ

12. Какие есть дополнительные возможности для лечения рака почки?

Для пациентов с метастатическим раком почки есть возможность участия в клинических испытаниях. Это исследования, проводимые для оценки эффективности новых способов лечения или действия препаратов, в том числе связанные с изменением схем терапии и стандартных дозировок.

Раздел II. РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Глава 9. Анатомия

Предстательная железа, prostata (prostates, греч. от proistanai - представить, выдаваться вперед), представляет собой меньшей частью железистый, большей частью мышечный орган, охватывающий начальную часть мужского мочеиспускательного канала. Как железа, она выделяет секрет, составляющий важную часть спермы и стимулирующий спермин, и потому развивается ко времени полового созревания. Имеются указания и на наличие эндокринной функции железы. Как мышца, она является непроизвольным сфинктером мочеиспускательного канала, в частности препятствующим истечению мочи во время эякуляции, вследствие чего моча и сперма не смешиваются. До наступления половой зрелости является исключительно мышечным органом, а ко времени полового созревания (17 лет) становится и железой. Формой и величиной prostate напоминает каштан. В ней различают основание, basis prostatae (рис. 9.1), обращенное к мочевому пузырю, и верхушку, apex, примыкающую к diaphragma urogenitale. Передняя выпуклая поверхность железы, facies anterior, обращена к лобковому симфизу, от которого отделяется рыхлой клетчаткой и заложенным в ней венозным сплетением (plexus prostaticus); поверх этого сплетения лежат ligg. pubovesicalia.

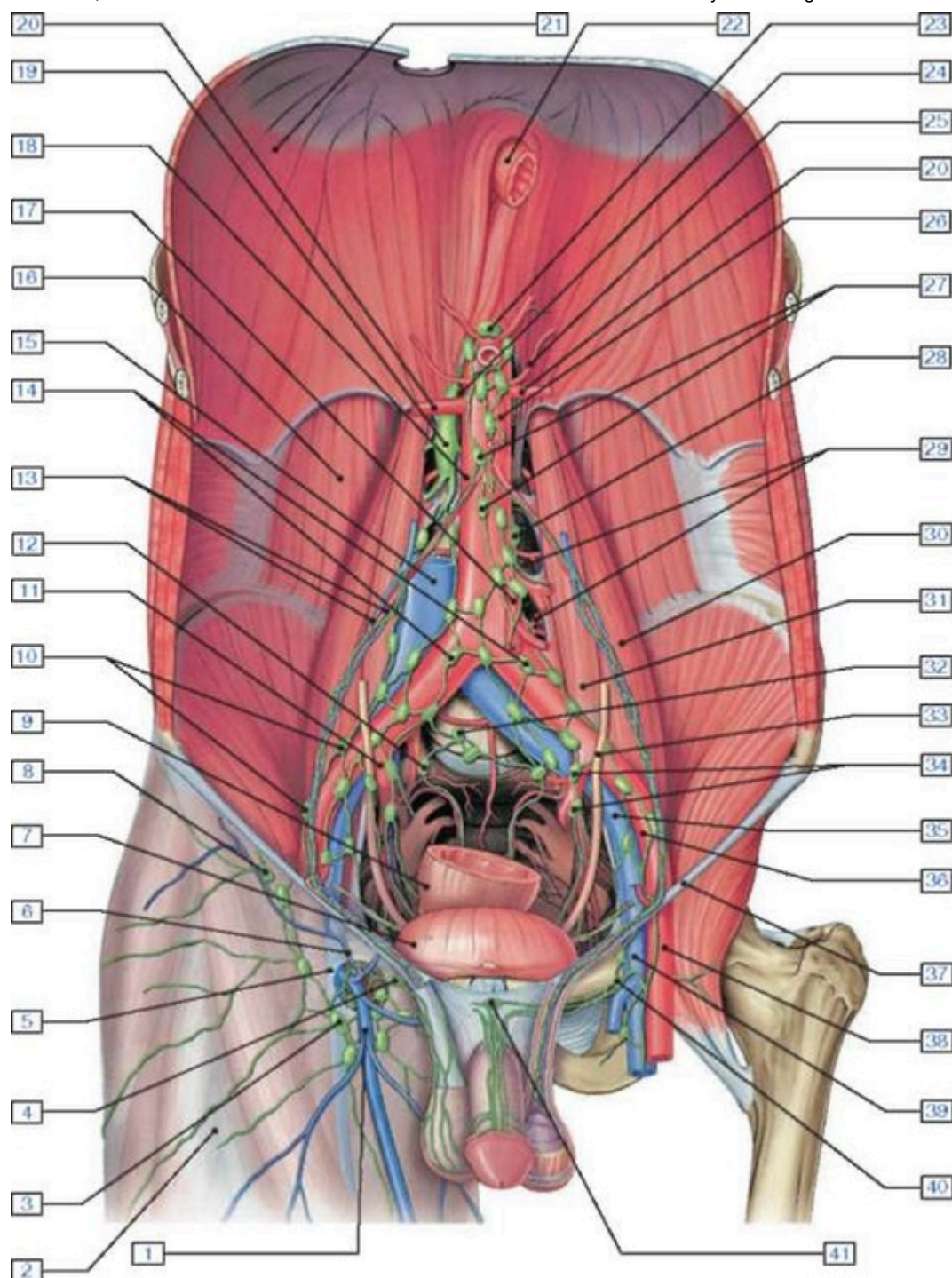


Рис. 9.1. Строение органов малого таза у мужчин и лимфатическая система: 1 - Большая подкожная вена ноги; 2 - Широкая фасция; 3 - Поверхностные узлы; 4 - Верхнемедиальные узлы; 5 - Поверхностное паховое кольцо; 6 - Поверхностная вена, огибающая подвздошную кость; 7 - Мочевой пузырь; 8 - Верхнелатеральные узлы; 9 - Прямая кишка; 10 - Наружные подвздошные узлы; 11 - Внутренняя подвздошная артерия; 12 - Крестцовые узлы; 13 - Яичковая артерия; правая яичковая вена; 14 - Общие подвздошные узлы; 15 - Нижняя полая вена; 16 - Квадратная мышца поясницы; 17 - Нижняя брыжеечная артерия; 18 - Брюшная часть аорты; брюшная аорта; 20 - Почечная артерия; 21 - Диафрагма; 22 - Пищевод; 23 - Чревные узлы; 24 - Кишечные стволы; 25 - Верхние брыжеечные узлы; 26 - Верхняя брыжеечная артерия; 27 - Преаортальные узлы; 28 - Нижние брыжеечные узлы; 29 - Поясничной ствол; латеральные аортальные узлы; 30 - Большая поясничная мышца; 31 - Малая поясничная мышца; 32 - Крестцовые узлы; 33 - Мочеточник; 34 - Внутренние подвздошные узлы; 35 - Наружная подвздошная вена; 36 - Наружная подвздошная артерия; 37 - Паховая связка; паховая дуга; 38 - Бедренная артерия; 39 - Бедренная вена; 40 - Глубокие паховые узлы; 41 - Предсимфизальные узлы (нет в NA)

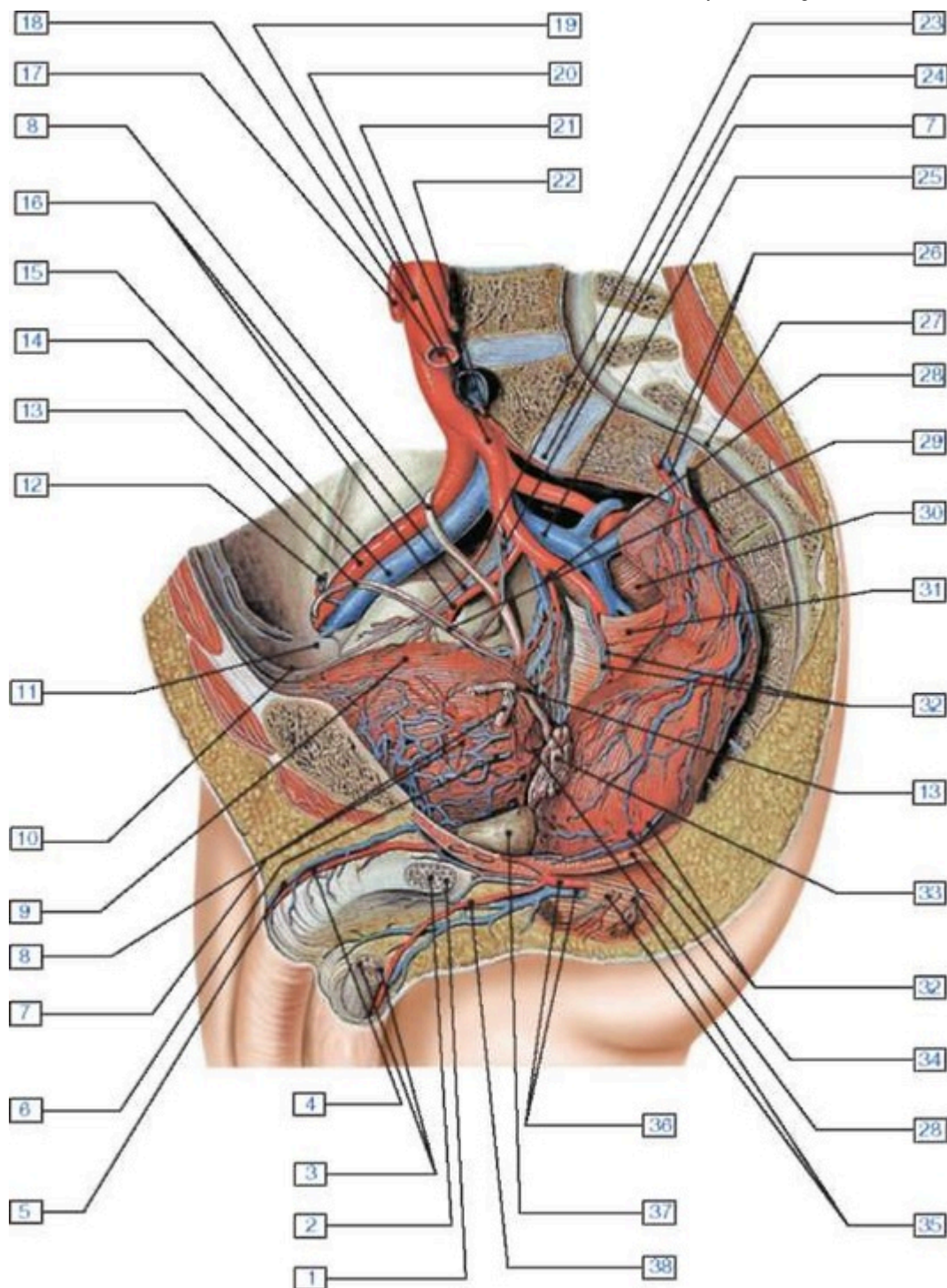


Рис. 9.2. Строение органов малого таза у мужчин. Внутренняя подвздошная артерия мужчины и ее ветви (вид сбоку, изнутри): 1 - Пещеристое тело полового члена; 2 - Глубокая артерия полового члена; 3 - Семенной канатик; 4 - Дорсальная артерия полового члена; 5 - Глубокая дорсальная вена полового члена; 6 - Мочепузырное венозное сплетение; 7 - Верхние мочепузырные артерии; 8 - Мочеточник; 9 - Мочевой пузырь; 10 - Медиальная пупочная складка; 11 - Латеральная пупочная складка; нижняя надчревная артерия; нижняя надчревная вена; 12 - Глубокая артерия, огибающая подвздошную кость; глубокая вена, огибающая подвздошную кость; 13 - Семявыносящий проток; 14 - Наружная подвздошная артерия; 15 - Наружная подвздошная вена; 16 - Запирательная артерия; запирательные вены; 17 - Нижняя брыжеечная артерия; 18 - Общая подвздошная артерия; 19 - Брюшная часть аорты; брюшная аорта; 20 - Внутренняя подвздошная артерия; 21 - Общая подвздошная вена; 22 - Срединная крестцовая артерия; 23 - Пупочная артерия, открытая часть; 24 - Мыс; 25 - Внутренняя подвздошная артерия; 26 - Верхняя прямокишечная артерия; верхняя прямокишечная вена; 27 - Крестцовый канал; 28 - Нижняя мочепузырная артерия; 29 - Артерия семявыносящего протока; 30 - Грушевидная мышца; 31 - Седлищно-копчиковая мышца; копчиковая мышца; 32 - Средняя прямокишечная артерия; средние прямокишечные вены; 33 - Семенная железа; семенной пузырек; 34 - Мышца, поднимающая задний проход; 35 - Нижняя прямокишечная артерия; нижние прямокишечные вены; 36 - Внутренняя половая артерия; внутренняя половая вена; 37 - Простата; 38 - Задние мошоночные ветви

Задняя поверхность прилежит к прямой кишке, отделяясь от последней только пластинкой тазовой фасции (septum rectovesicale); поэтому ее можно прощупать у живого на передней стенке прямой кишки пальцем, введенным per rectum. Urethra проходит через предстательную железу от ее основания к верхушке, располагаясь в срединной плоскости, ближе к передней поверхности железы, чем к задней. Семявыбрасывающие протоки входят в железу на задней поверхности, направляются в толще ее вниз, медиально и кпереди и открываются в pars prostatica urethrae. Участок железы, расположенный между обоими ductus ejaculatorii и задней поверхностью urethrae, имеющий клиновидную форму, составляет средний отдел железы, isthmus prostatae (lobus medius). Остальную, большую, часть составляют lobi dexter et sinister, которые, однако, с поверхности не разграничены резко друг от друга. Средняя доля представляет значительный хирургический интерес, так как, увеличиваясь при гипертрофии предстательной железы, может быть причиной расстройства мочеиспускания. Наибольшим диаметром предстательной железы является поперечный (близ основания); он равен в среднем 3,5 см, переднезадний - 2 см, вертикальный - 3 см. Prostata окружена фасциальными листками, происходящими за счет fascia pelvis (рис. 9.1) и образующими вместилище, в котором находится венозное сплетение, plexus prostaticus (рис. 9.2). Кнутри от фасциальной оболочки находится capsula prostatica, состоящая из гладкой мышечной и соединительной ткани. Ткань prostatae состоит из желез (parenchyma glandularae), погруженных в основу, состоящую главным образом из мышечной ткани, substantia muscularis; дольки ее состоят из тонких, слегка разветвленных трубочек.

Раздел II. РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Глава 10. Эпидемиология

Рак предстательной железы (РПЖ) является одним из наиболее распространенных злокачественных заболеваний у мужчин. Ежегодно в мире регистрируют более 550 тыс. новых случаев РПЖ. Именно с этим связан тот факт, что диагностике и лечению данной патологии в последнее время уделяется все больше внимания как за рубежом, так и в Российской Федерации.

По величине прироста РПЖ вышел на 1-е ранговое место, что объясняется выявлением большого количества бессимптомных форм заболевания в связи с внедрением в повседневную практику диагностики опухолевого маркера - простатоспецифического антигена (ПСА). В возрасте 60-70 лет у 40% мужчин имеется микроскопический РПЖ. В связи с особенностями клинического течения опухоль может долгие годы не сказываться на самочувствии больного. Только в 10% случаев латентная форма РПЖ переходит в клинически значимую и приводит к смерти лишь 3-5% больных. Отмечаются существенные различия в частоте заболеваемости в разных географических регионах и этнических группах. За последние годы уменьшилась частота местнораспространенных и диссеминированных опухолей и повысилась доля клинически локализованного РПЖ. Наиболее высокие показатели заболеваемости РПЖ отмечены в США, Канаде и в ряде стран Европы, где он выходит на 1-е место в структуре онкологических заболеваний. Так, по данным Национального института рака (National Cancer Institute) США, с 1986 по 1992 г. показатель заболеваемости РПЖ среди белого населения вырос на 108% и на 102% - для чернокожих американцев.

Раздел II. РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

впадающих в ductuli prostatici (числом около 20-30), которые открываются на задней стенке предстательной части urethrae по сторонам от colliculus seminalis. Часть предстательной железы кпереди от проходящего через нее мочеиспускательного канала состоит почти исключительно из мышечной ткани.

Раздел II. РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В России заболеваемость РПЖ также неуклонно возрастает. Так, в 2016 г. впервые выявлен 38 371 новый случай РПЖ и стандартизованный показатель составил 38,95 на 100 тыс. населения. Прирост заболеваемости с 2006 по 2016 г. - 87,11% при среднем темпе прироста за 2016 г. 5,89%.

Вызывают тревогу и показатели смертности. В 2016 г. в России от РПЖ умерли 12 523 чел., что на 1,72% больше, чем в 2005 г. За 10 лет (с 2006 по 2016 г.) прирост показателя смертности составил 18,97%. Несмотря на улучшение методов диагностики РПЖ и внедрение ПСА-мониторинга, заболеваемость запущенными формами РПЖ в России остается высокой. По данным на 2016 г., РПЖ IV стадии, при которой уже невозможно проведение радикального лечения, верифицирован у 17,4% больных. III стадия РПЖ диагностирована у 25,1% больных, I-II стадии - у 56%. Стадия заболевания не была установлена у 1,5% больных.

Распространенность РПЖ зависит от этнических и географических особенностей. Как мы уже писали, наиболее высокая заболеваемость у афроамериканцев, проживающих в США (на 60% выше, чем у белых американцев), наименее высокая - у китайцев, проживающих в Китае.

Помимо расовых особенностей, факторами риска развития РПЖ считают генетическую предрасположенность, возраст мужчины и особенности питания. Вероятность развития опухоли

предстательной железы у мужчины, у которого один из ближайших родственников первой степени родства (отец или брат) болел РПЖ, вдвое выше, чем в популяции; если болели двое родственников или более, риск заболевания РПЖ возрастает в 5-11 раз. Показатель заболеваемости белых американцев в возрасте до 65 лет составляет 44 на 100 тыс., а в возрасте 65-74 лет - 900 на 100 тыс. Риск развития РПЖ повышается у мужчин, употребляющих большое количество жиров животного происхождения.

Раздел II. РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Глава 11. Этиология

Этиология РПЖ неизвестна, однако выявлено влияние ряда факторов на риск развития опухоли данной локализации. Отмечено увеличение частоты заболеваемости РПЖ у мужчин пожилого и старческого возраста. Многие исследователи поддерживают гормональную гипотезу развития РПЖ. В ряде работ отмечается роль генетической предрасположенности к данному заболеванию. Многочисленные исследования, посвященные изучению влияния на риск развития РПЖ различных факторов, таких как повышенное потребление животных жиров, воздействие кадмия, инфекционных факторов, не выявили их достоверной связи с заболеваемостью.

Раздел II. РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Глава 12. Факторы риска

Факторы, определяющие риск развития клинического РПЖ, не известны, хотя некоторые из них уже идентифицированы. Существуют три известных фактора риска развития РПЖ: пожилой возраст, этническое происхождение и наследственность. Если у одного из ближайших родственников первой линии есть РПЖ, то риск развития увеличивается вдвое. Если два близких родственника или более первой линии больны РПЖ, то риск увеличивается в 5-11-кратном размере. У небольшой субпопуляции больных (9%) выявляют наследственный РПЖ. Определено, что из трех близких родственников или более по крайней мере у двух разовьется ранний РПЖ в возрасте менее 55 лет. У больных с наследственным РПЖ обычно до выявления случайного РПЖ проходит 6-7 лет. Частота обнаружения РПЖ при аутопсиях примерно одинакова в различных частях света. Эта закономерность находится в резком контрасте с заболеваемостью РПЖ, которая широко различается в различных географических областях, с наивысшими показателями в США и Северной Европе и низкими в Юго-Восточной Азии. Однако если японские мужчины мигрируют на Гавайские острова, то риск развития РПЖ у них увеличится; если они переезжают в Калифорнию, риск выявления у них опухоли увеличивается еще больше и приближается к риску развития РПЖ у американских мужчин. Эти находки указывают, что экзогенные факторы воздействуют на риск прогрессирования от так называемого латентного к клиническому РПЖ. К этиологическим факторам относят: потребление пищи, половое поведение, потребление алкоголя, незащищенность от ультрафиолетового облучения и профессиональные вредности.

РПЖ - идеальный кандидат для проведения экзогенных профилактических мер, к которым относятся, например, диета и фармакологическая профилактика из-за определенных особенностей, таких как высокая заболеваемость, длительный латентный период, эндокринная зависимость, использование маркеров сыворотки (ПСА) и гистологических предшественников. Диетические/пищевые факторы, которые могут влиять на развитие болезни, включают полное потребление энергии (что отражается индексом массы тела), диетический жир, приготовленное мясо, микроэлементы и витамины (каротиноиды, ретиноиды, витамины С, D и E), употребление фруктов и овощей, минералы (кальций, селен) и фитоэстрогены (изофлавоноиды, флавоноиды, лигнаны).

Раздел II. РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Глава 13. Классификация

Морфологическая классификация

Наиболее распространенной гистологической формой опухолей РПЖ является аденокарцинома.

- Аденокарцинома (рис. 13.1):
 - мелкоацинарная;
 - крупноацинарная;
 - криброзная;
 - папиллярная;
 - солидно-трабекулярная;
 - эндометриоидная;
 - железисто-кистозная;
 - слизееобразующая.
- Переходно-клеточный рак.
- Плоскоклеточный рак.

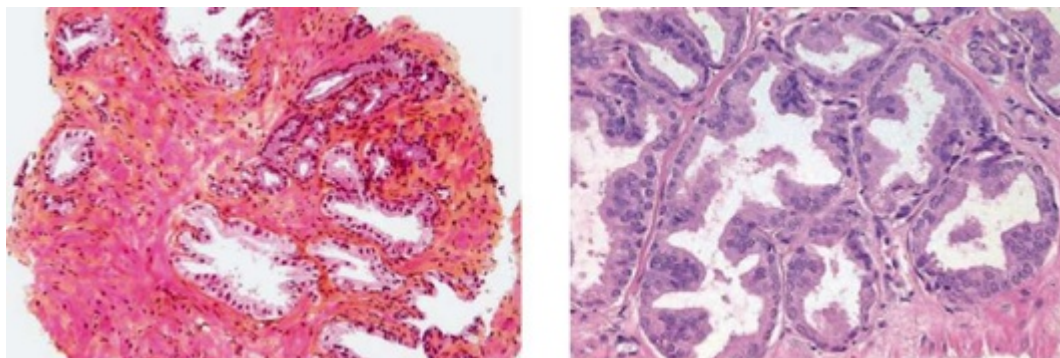


Рис. 13.1. Аденокарцинома предстательной железы

В 70% случаев рак развивается в периферической, в 20% - переходной и в 10% - в центральной зоне железы.

С целью стандартизации интерпретации морфологической картины данной опухоли, а также определения тактики лечения и прогноза заболевания широко применяется гистологическая шкала Глисона, основанная на определении степени дифференцировки железистых структур опухоли и сопоставимая со значением степени клеточной анаплазии. По классификации Глисона степень дифференцировки опухоли оценивают по 5-бальной шкале: 1 балл - наиболее высокодифференцированная опухоль, 5 баллов - низкодифференцированная опухоль. Поскольку РПЖ, как правило, представляет собой опухоль с неоднородной морфологической структурой, принято выделять наиболее распространенную гистологическую градацию (первичный балл) и следующую по частоте встречаемости градацию дифференцировки (вторичный балл). При сложении первичной и вторичной оценки получают сумму Глисона (от 2 до 10 баллов). При пункционной биопсии рекомендуют обязательно включать наихудшую степень дифференцировки опухоли, даже если она присутствует в <5% биопсийного материала.

Гистопатологическая классификация степени дифференцировки РПЖ по шкале Глисона представлена в табл. 13.1.

Таблица 13.1. Гистопатологическая градация (дифференцировка по шкале Глисона)

Градация дифференцировки	Индекс Глисона	Шкала Глисона
1	<6	3 + 3
2	7	3 + 4
3	7	4 + 3
4	8	4 + 4; 3 + 5; 5 + 3
5	9 или 10	4 + 5; 5 + 4; 5 + 5

TNM (Tumor, Node, Metastasis) - классификация РПЖ пересмотра 2018 г. - представлена в табл. 13.2.

Таблица 13.2. Классификация рака предстательной железы Tumor, Node, Metastasis (The American Joint Committee on Cancer, 8-е изд., 2017 г.)

Клиническая стадия	Патоморфологическая стадия	Характеристика
Первичная опухоль (категория T)		
cTx	-	Первичная опухоль не может быть оценена
cT0	pT0	Нет признаков первичной опухоли
cT1	-	Клинически не определяемая (непальпируемая и не визуализируемая) опухоль
• cT1a	-	Случайная гистологическая находка: опухоль обнаружена в ≤5% образцов удаленной ткани
• cT1b	-	Случайная гистологическая находка: опухоль обнаружена в >5% образцов удаленной ткани
• cT1c	-	Опухоль обнаружена при игольной биопсии, непальпируемая опухоль

Продолжение табл. 13.2

Клиническая стадия	Патоморфологическая стадия	Характеристика
cT2	pT2	Опухоль пальпируется и ограничена предстательной железой
• cT2a	pT2	Опухоль занимает менее половины одной доли
• cT2b	pT2	Опухоль занимает более половины одной доли
• cT2c	pT2	Опухоль локализуется в обеих долях, но без выхода за капсулу железы

cT3	pT3	Опухоль распространяется за капсулу предстательной железы, но без инвазии окружающих структур малого таза (не фиксирована при пальпации)
• cT3a	pT3a	Распространение опухоли в парапростатическую клетчатку
• cT3b	pT3b	Опухолевая инвазия семенных пузырьков (одного или обоих)
cT4	pT4	Опухоль распространяется на структуры малого таза, кроме семенных пузырьков (мышцы/стенки таза, мочевого пузыря, прямую кишку)

Окончание табл. 13.2

Клиническая стадия	Патоморфологическая стадия	Характеристика
Лимфатические узлы (категория N)		
cNx	pNx	Оценить состояние регионарных лимфатических узлов невозможно
cN0	pN0	Метастазы в регионарных лимфатических узлах отсутствуют
cN1	p N1	Наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах
-	pN1mic	Микрометастаз в одном лимфатическом узле
Отдаленные метастазы (категория M)		
Mx	Mx	Оценить наличие отдаленных метастазов невозможно
M0	M0	Отдаленные метастазы отсутствуют

Степень дифференцировки (по классификации Всемирной организации здравоохранения):

- GX - дифференцировка не может быть определена;
- G1 - высокодифференцированный рак;
- G2 - умеренно дифференцированный рак;
- G3 - низкодифференцированный рак;
- G4 - недифференцированный рак.

Группировка РПЖ по стадиям представлена в табл. 13.3 и на рис. 13.2.

Таблица 13.3. Группировка рака предстательной железы по стадиям

Стадия	T	N	M	G
I	T1a	N0	M0	G1
II	T1a	N0	M0	G2-3
	T1b	N0	M0	Любая G
	T1c	N0	M0	Любая G
	T2	N0	M0	Любая G
III	T3	N0	M0	Любая G
IV	T4	N0	M0	Любая G
	Любая T	N1	M0	Любая G
	Любая T	Любая N	M1	Любая G

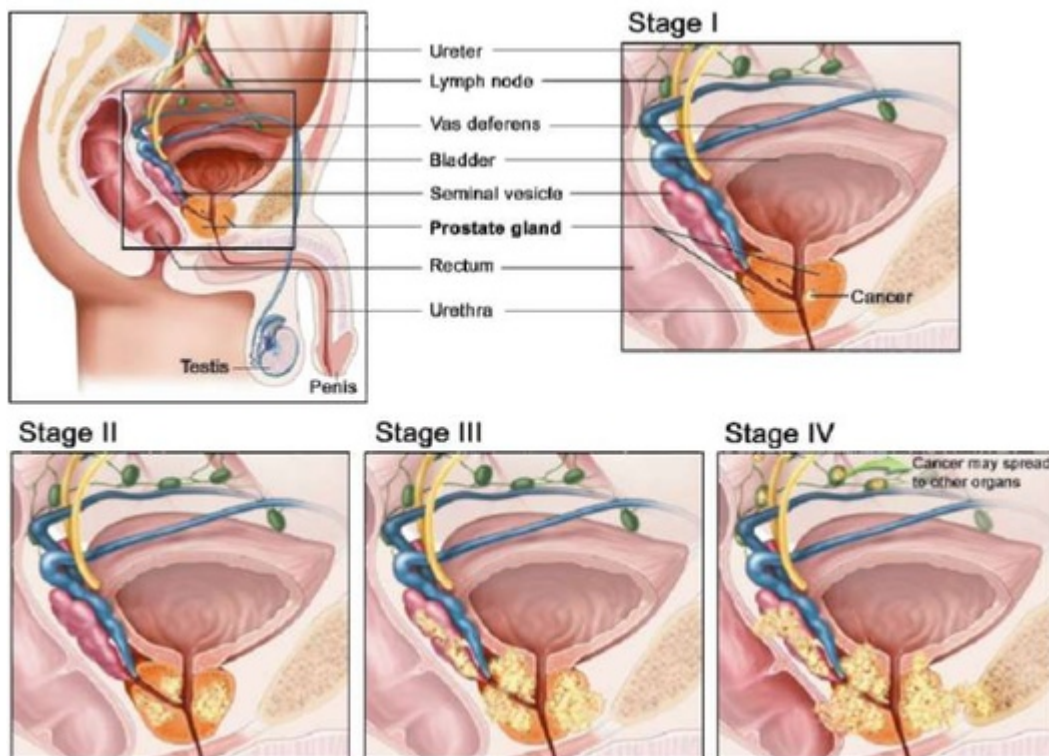


Рис. 13.2. Стадирование рака предстательной железы

Раздел II. РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Глава 14. Диагностика и скрининг

Первичная диагностика и последующее стадирование РПЖ базируется на данных осмотра, результатах инструментальных методов обследования и патоморфологическом заключении. Обследования, выполняемые с целью диагностики заболевания:

- сбор анамнеза (в том числе семейного анамнеза);
- определение уровня ПСА в сыворотке крови;
- пальцевое ректальное исследование (ПРИ);
- МРТ предстательной железы (рис. 14.1);
- биопсия предстательной железы под контролем трансректального ультразвукового исследования (ТРУЗИ) с патоморфологическим исследованием опухолевой ткани.

Обследования, выполняемые с целью стадирования заболевания:

- УЗИ органов брюшной полости и малого таза, КТ/МРТ органов брюшной полости и малого таза с в/в контрастированием - по показаниям;
- радиоизотопное исследование скелета + рентгенография зон накопления радиофармпрепарата (кроме больных с низким риском);
- R-графия органов грудной клетки - по показаниям.

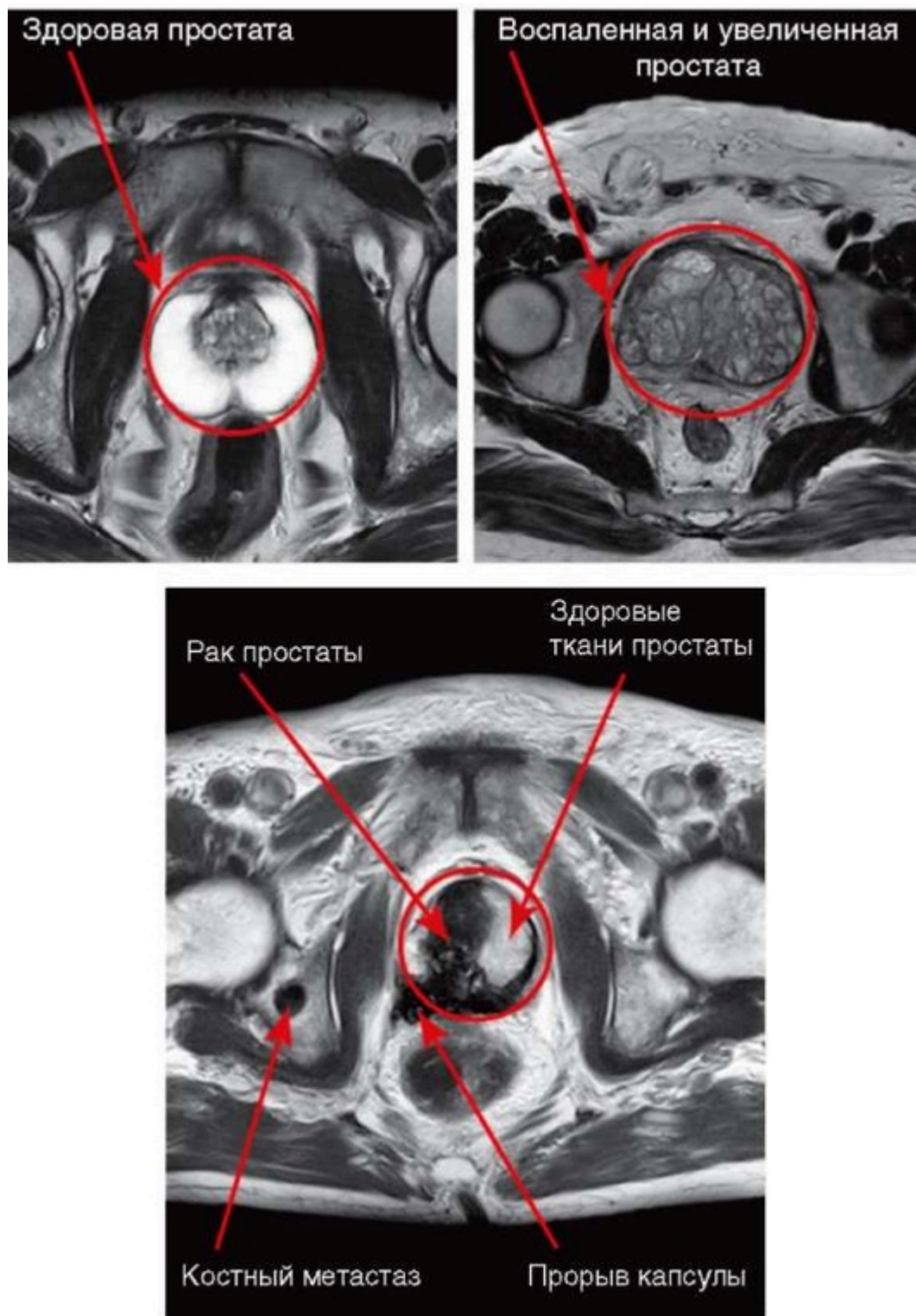


Рис. 14.1. Магнитно-резонансная томография органов малого таза (предстательной железы) Окончательный диагноз устанавливается на основании данных пункционной биопсии предстательной железы и гистологического исследования. К основным методам диагностики РПЖ относят ПРИ, определение уровня ПСА сыворотки крови и ТРУЗИ. Диагноз ставят по присутствию аденокарциномы в операционном материале, столбиках биопсии предстательной железы или цитологическом заключении после аспирационной тонкоигольной биопсии. Патоморфологическое исследование также позволяет стадировать опухоли.

Популяционный, или массовый, скрининг определяют как обследование бессимптомных мужчин группы риска, которое обычно составляет часть исследования и инициируется исследователем. Напротив, ранняя диагностика или случайное обнаружение включает находки для отдельного случая, которые инициализированы скринируемым человеком (больным) и/или его врачом.

14.1. Пальцевое ректальное исследование

Большинство раковых опухолевых образований предстательной железы расположены в периферической зоне и могут быть выявлены при ПРИ и объеме около 0,2 мл и более. Подозрения, возникшие при ПРИ, являются абсолютным показанием к биопсии предстательной

железы. Около 18% всех больных РПЖ определяют только на основании подозрительных изменений при ПРИ независимо от уровня ПСА (уровень доказательства 2a). Положительная прогностическая ценность у больных с подозрительной ПРИ-картиной и уровнем ПСА более 2 нг/мл составляет 5-30%.

14.2. Простатоспецифический антиген

Рекомендуется определение ПСА в крови.

ПСА - калликреинподобная сериновая протеаза, секретируемая эпителиальными клетками предстательной железы. Это не опухолеспецифический, а органоспецифический маркер, поэтому сывороточный уровень ПСА может повышаться не только при РПЖ, но и при доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) и хроническом простатите. Острая задержка мочеиспускания, биопсия предстательной железы, оперативные вмешательства (трансуретральная резекция, аденомэктомия) также приводят к повышению уровня ПСА в течение нескольких недель, что необходимо учитывать при интерпретации данных. Средним нормальным уровнем ПСА считают 2,5 нг/мл. Кроме того, следует учитывать возрастные нормы уровня маркера: в возрасте 40-49 лет - 0-2,5 нг/мл, 50-59 лет - 0-3,5 нг/мл, 60-69 лет - 0-4,5 нг/мл, 70-79 лет - 0-6,5 нг/мл. Терапия финастеридом ДГПЖ приводит к снижению концентрации ПСА, при этом нормальным следует считать уровень 2 нг/мл. При показателе ПСА 2,5-10,0 нг/мл у большинства пациентов (75%) диагностируют ДГПЖ, при уровне

ПСА выше 10 нг/мл наиболее вероятен РПЖ. В то же время у 13,2% мужчин в возрасте 50-66 лет с сывороточной концентрацией ПСА 3-4 нг/мл при биопсии диагностируют клинически значимый РПЖ.

Определение уровня ПСА революционизировало диагноз РПЖ. ПСА является калликреинподобной сериновой протеазой, продуцируемой исключительно эпителиальными клетками предстательной железы. В практике это органоспецифический, но не раковоспецифический маркер. Таким образом, уровни ПСА могут быть повышены при ДГПЖ, простатите и других доброкачественных заболеваниях. Уровень ПСА как независимый маркер - лучший предиктор РПЖ, чем подозрительные находки при ПРИ и ТРУЗИ.

Раздел II. РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Существует много различных коммерческих тест-систем для измерения ПСА, но согласованных международных стандартов не существует. Уровень ПСА - непрерывный параметр: чем выше значение, тем более вероятно существование РПЖ (табл. 14.1). Это означает, что не существует принятых универсальных верхних границ референсных значений. Установлено, что, несмотря на низкие уровни ПСА сыворотки, у многих мужчин выявляют латентный РПЖ, это подтверждено в недавнем американском исследовании по профилактике РПЖ.

В табл. 14.2 отражена вероятность выявления РПЖ при различных уровнях ПСА сыворотки на основании данных от 2 950 мужчин из группы плацебо и с низкими значениями уровня ПСА.

Таблица 14.1. Группы риска рака предстательной железы (для стадии T1-4N0M0)

Риск	Описание
Низкий	T1-T2a, Глисон <7, ПСА <10 нг/мл
Промежуточный	T2b-T2c или Глисон >7 или ПСА = 10-20 нг/мл
Высокий	T3-4 или Глисон ≥8 или ПСА >20 нг/мл

Таблица 14.2. Риск рака предстательной железы при низких значениях простатоспецифического антигена

Уровень ПСА, нг/мл	Риск РПЖ, %
0-0,5	6,6
0,6-1	10,1
1,1-2	17,0
2,1-3	23,9
3,1-4	26,9

Отношение свободный/общий простатоспецифический антиген

Отношение свободный/общий ПСА интенсивно изучалось и широко применялось в клинической практике для дифференциального диагноза ДГПЖ и РПЖ, а также для стратификации риска РПЖ у мужчин с уровнем ПСА в пределах 4-10 нг/мл и отсутствием пальпируемых образований при ПРИ. В проспективном мультицентровом исследовании РПЖ был выявлен при биопсии у 56% мужчин с отношением свободный/общий ПСА <0,1 и только у 8% мужчин с отношением свободный/общий ПСА >0,25. Тем не менее данное соотношение должно быть использовано с осторожностью, так как несколько клинических и методологических факторов могут влиять на его значение. Например, свободный ПСА нестабилен при температуре 4 °С и при комнатной температуре. Кроме того, характеристики анализа могут варьировать, и сопутствующая ДГПЖ и большие размеры предстательной железы могут приводить к эффекту «разведения». Следует отметить, что свободный/общий ПСА не имеет клинического значения при уровне ПСА >10 нг/мл и при мониторинге больных с выявленным РПЖ.

Раздел II. РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

СКОРОСТЬ УВЕЛИЧЕНИЯ ПРОСТАТОСПЕЦИФИЧЕСКОГО АНТИГЕНА, ВРЕМЯ УДВОЕНИЯ

ПРОСТАТОСПЕЦИФИЧЕСКОГО АНТИГЕНА

Существуют две методики измерения ПСА в течение времени: • скорость увеличения ПСА (ПСА V), определяемая как абсолютный ежегодный прирост ПСА в сыворотке (нг/мл в год); • время удвоения ПСА (ПСА-DT), которое измеряет экспоненциальный рост ПСА сыворотки в течение времени и отражает его относительное изменение.

Эти две методики могут иметь прогностическую роль у больных РПЖ, которым уже проведено лечение. Однако они ограниченно используются при диагностике РПЖ из-за нескольких нерешенных проблем, включая фоновые состояния (общий объем предстательной железы, ДГПЖ), интервал между определениями ПСА, ускорение/замедление ПСА V и ПСА-DT в течение времени. Проспективные исследования не показали, что эти методики могут предоставить дополнительную информацию в сравнении с только ПСА.

14.3. Трансректальное ультразвуковое исследование

Классическая картина наличия гипозоногенного участка в периферийной зоне предстательной железы встречается не всегда (рис. 14.2). ТРУЗИ серой шкалы не обнаруживает участки РПЖ с высокой надежностью (рис. 14.3). Замена традиционной систематической биопсии направленной биопсией из подозрительных областей непродуктивна (рис. 14.4). Однако дополнительные биопсии подозрительных областей могут оказаться полезными.

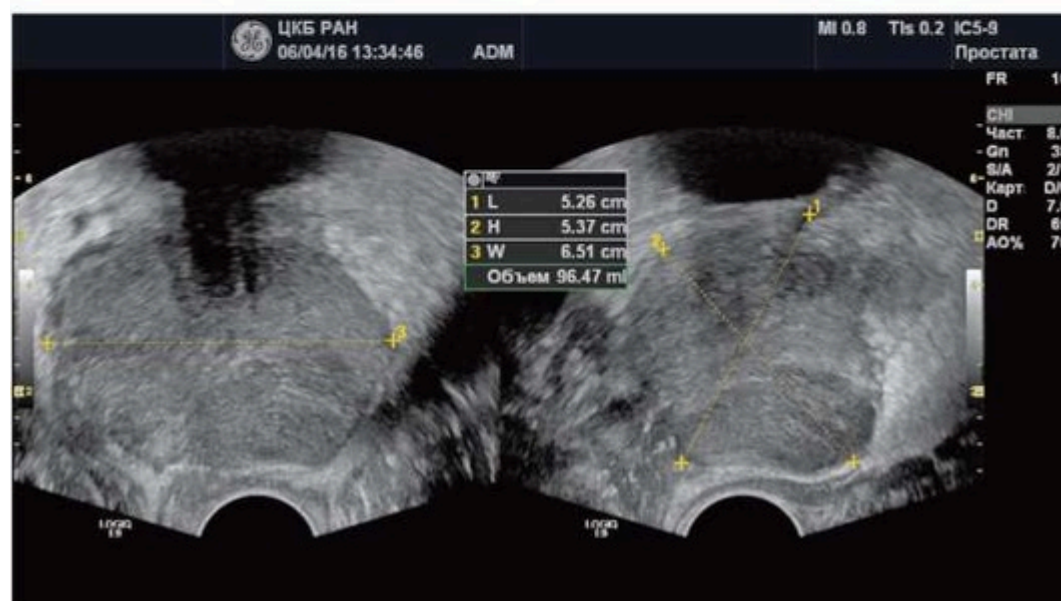
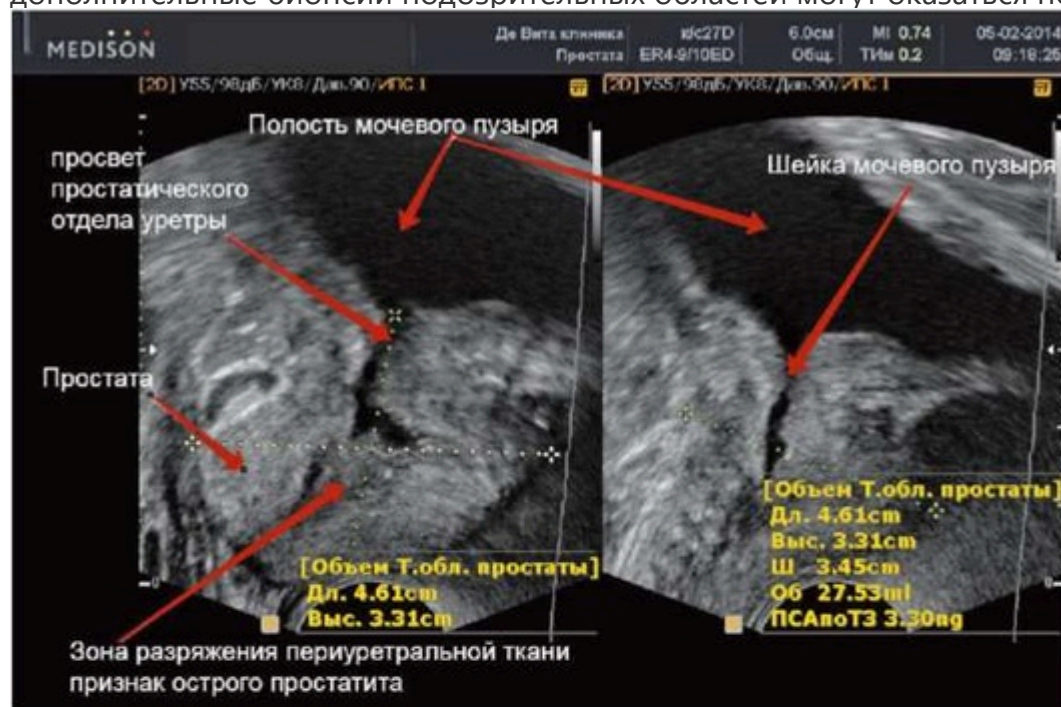


Рис. 14.2. Трансректальное ультразвуковое исследование предстательной железы

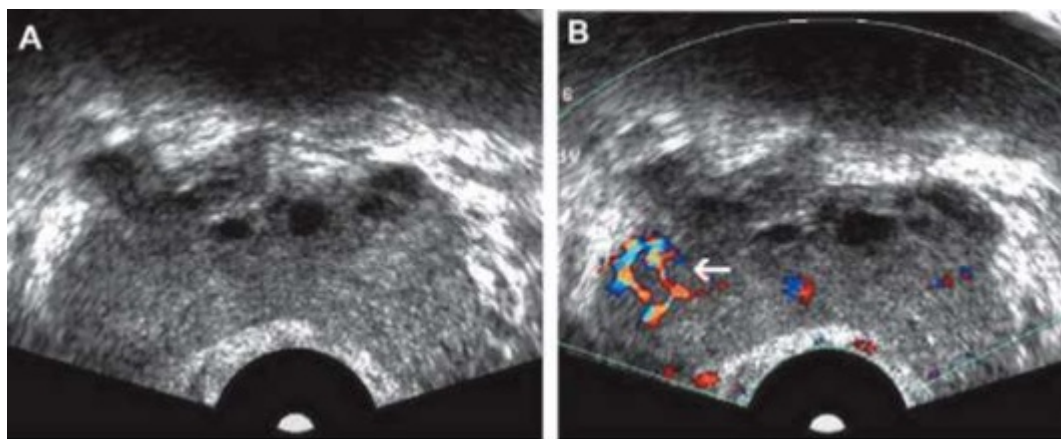


Рис. 14.3. Трансректальное ультразвуковое исследование. Образование предстательной железы



Рис. 14.4. Биопсия предстательной железы под контролем трансректального ультразвукового исследования

14.4. Биопсия предстательной железы ПЕРВИЧНАЯ БИОПСИЯ

Показания к биопсии предстательной железы должны определяться на основании уровня ПСА и/или подозрений на наличие РПЖ при ПРИ. Также необходимо учитывать возраст больного, потенциальные сопутствующие заболевания (индекс American Society of Anesthesiologists - ASA и индекс Charlson Comorbidity) и возможные осложнения процедуры.

Раздел II. РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Впервые выявленный уровень ПСА не должен приводить к немедленной биопсии.

Уровень ПСА должен быть повторно определен через несколько недель на том же самом аппарате при стандартных условиях, т.е. отсутствие накануне взятия анализа эякуляции и манипуляций на железе, катетеризации мочевого пузыря, цистоскопии, трансуретральной резекции предстательной железы (ТУР ПЖ) и инфекции мочевых путей, в той же самой диагностической лаборатории, с использованием того же самого метода.

ПОВТОРНАЯ БИОПСИЯ

К основным показаниям относят растущий и/или постоянно повышенный уровень ПСА, подозрительные результаты ПРИ и атипическую малую ацинарную пролиферацию (atypical small acinar proliferation - ASAP), выявленную при первичной биопсии. Оптимальные временные промежутки выполнения повторной биопсии не определены и зависят от гистологического результата первоначальной ASAP-биопсии и постоянного подозрения на РПЖ (высокий или значительно повышенный ПСА, подозрительная картина при ПРИ, семейный анамнез). Чем позже выполнена повторная биопсия, тем выше процент выявленного РПЖ. Простатическую интраэпителиальную неоплазию высокой степени больше не считают абсолютным показанием для повторной биопсии. Повторная биопсия должна быть выполнена на основании других клинических параметров, таких как результаты ПРИ и уровень ПСА. Если простатическая интраэпителиальная неоплазия определяется в нескольких биоптатах, это должно стать причиной для ранней повторной биопсии.

САТУРАЦИОННАЯ БИОПСИЯ

Частота РПЖ, обнаруженного при повторной сатурационной биопсии, составляет от 30 до 43% и зависит от числа биопсийных столбиков, полученных во время предыдущих биопсий. В некоторых ситуациях сатурационная биопсия может быть выполнена промежуточным доступом. Это позволяет обнаружить до 38% дополнительных случаев РПЖ. Одним из недостатков является высокая частота (10%) задержки мочеиспускания (3D-стереотаксическая биопсия).

Раздел II. РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ЗОНЫ ВЗЯТИЯ ОБРАЗЦОВ И КОЛИЧЕСТВО ТОЧЕК

При первичной биопсии зоны взятия образцов должны располагаться как можно более латерально и кзади в периферических отделах предстательной железы.

Дополнительные образцы должны быть получены из подозрительных областей при ТРУЗИ/ПРИ, и точки их взятия должны выбираться индивидуально.

Секстантную биопсию более не считают адекватной. При объеме предстательной железы 30-40 мл необходимо брать по крайней мере 8 биопсийных столбиков. Увеличение числа столбиков более 12 не приносит существенных дополнительных преимуществ (уровень доказательства 1a). Британское исследование по диагностике и лечению РПЖ (British Prostate Testing for Cancer and Treatment Study) рекомендовало выполнение 10-точковой биопсии.

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ТРАНСУРЕТРАЛЬНАЯ РЕЗЕКЦИЯ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Использование диагностической ТУР ПЖ вместо повторной биопсии имеет малое значение, и процент обнаружения РПЖ составляет не более 8, что делает ее плохим инструментом для диагностики РПЖ.

БИОПСИЯ СЕМЕННОГО ПУЗЫРЬКА

Показания для биопсий семенного пузырька в настоящее время еще не определены. При уровнях ПСА > 15-20 нг/мл биопсия семенного пузырька полезна только в случае, если результат окажет решающее влияние на лечение, т.е. исключит радикальное удаление предстательной железы или радикальную лучевую терапию (ЛТ) вследствие вовлечения семенных пузырьков в опухолевый процесс. При уровнях ПСА > 15-20 нг/л вероятность выявления опухоли в семенных пузырьках составляет около 20-25%.

БИОПСИЯ ПЕРЕХОДНОЙ ЗОНЫ

Биопсия переходной зоны во время первичной биопсии обеспечивает очень низкий процент выявления РПЖ, и ее осуществление должно выполняться при повторной биопсии.

АНТИБИОТИКИ

В настоящее время используют пероральные или внутривенные антибиотики. Оптимальные дозировки и время лечения варьируют.

Раздел II. РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

МЕСТНАЯ АНЕСТЕЗИЯ

На современном этапе используют перипростатическую блокаду, выполненную под контролем ультразвука. Не имеет значения, где будет находиться депо анестетика - в области верхушки или основания предстательной железы. Интратректальные инстилляции местного анестетика менее желательны в сравнении с перипростатической блокадой.

ТОНКОИГОЛЬНАЯ АСПИРАЦИОННАЯ БИОПСИЯ

Тонкоигольная аспирационная биопсия не так эффективна, как биопсия под контролем ТРУЗИ, преимущественно из-за отсутствия патоморфологов, специализирующихся на цитологии. Более того, биопсия под контролем ТРУЗИ предоставляет больше информации о распространенности опухоли.

ОСЛОЖНЕНИЯ

Частота осложнений невысока (табл. 14.3). К незначительным осложнениям относят макрогематурию и гемоспермию. О серьезных инфекциях после биопсии сообщают в <1% случаев. Увеличение числа выполненных биопсий за последнее время не увеличило частоту серьезных осложнений, требующих лечения.

Таблица 14.3. Процент осложнений в зависимости от числа точек*

Осложнение	Биопсии, %
Гемоспермия	37,4
Кровотечение из уретры, мочевого пузыря (> 1 дня)	14,5
Лихорадка	0,8
Уросепсис	0,3
Кровотечение из прямой кишки	2,2
Задержка мочеиспускания	0,2

Окончание табл. 14.3

Осложнение	Биопсии, %
Простатит	1,0
Эпидидимит	0,7

"Адаптировано из Рекомендаций NCCN (National Comprehensive Cancer Network), версия 1.2007 г.

14.5. Морфологическое исследование пункционных биоптатов предстательной железы

МАКРОСКОПИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ И ОБРАБОТКА

Пункционные биоптаты предстательной железы, взятые из различных участков, обычно должно посылать в патоморфологическое отделение в отдельных пробирках и обрабатывать в отдельных контейнерах. Перед обработкой записывают количество столбиков в пробирке и длину каждого образца. Существует значительная корреляция между длиной биопсийного столбика предстательной железы в гистологическом препарате и процентом выявленного РПЖ. Для достижения оптимального уплотнения и выравнивания индивидуальных столбиков помещают максимум три столбика в блок и используют губки или бумагу для удержания столбиков вытянутыми и ровными. Для

Раздел II. РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

оптимизации обнаружения маленьких очагов опухоли блоки должны быть нарезаны на трех уровнях. Это может помочь, если промежуточные участки ткани уже зафиксированы в блоке, однако в некоторых случаях дополнительно необходима иммуногистохимия.

МИКРОСКОПИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ И СОСТАВЛЕНИЕ ЗАКЛЮЧЕНИЯ

Диагноз РПЖ основан на гистологическом исследовании. Однако иммуногистохимическое исследование также может быть полезным. При подозрении на образование железистой ткани используют вспомогательные методики окраски материала (например, окрашивание базальных клеток) и оценку дополнительных (более глубоких) срезов.

Для подозрительных очагов в биопсийном материале диагностическая неуверенность может решаться внутриведомственной консультацией и сторонним мнением от внешнего учреждения. При составлении гистологического заключения по биопсии предстательной железы используют краткую ясную терминологию и избегают следующих терминов: «атипия», «атипичные железы» или «возможно злокачественный».

Диагностические термины, используемые при составлении гистологического заключения при биопсии предстательной железы (по Van der Kwast, 2003):

- Доброкачественный/отрицательный по наличию злокачественности. Если допустимо, включайте описание (например, атрофия). Хроническое воспаление также может быть добавлено (дополнительно).
- Активное воспаление, отрицательный по наличию злокачественности.
- Атипичная аденоматозная гиперплазия/аденоз, нет данных по злокачественности.
- Гранулематозное воспаление, отрицательное по наличию злокачественности.
- Высокая простатическая интраэпителиальная неоплазия, отрицательная по наличию аденокарциномы.
- Высокая простатическая интраэпителиальная неоплазия с нетипичными железами, подозрительными по наличию аденокарциномы.

Раздел II. РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

- Участок атипичных желез, подозрительных по наличию аденокарциномы.
- Аденокарцинома.

Для каждого участка биопсии указывают пропорцию положительных столбиков с аденокарциномой и количество баллов по Глисон, используя систему, принятую в 2005 г. Согласно текущему международному соглашению, оценка (модифицированная) по Глисон раковых образований, обнаруженных при биопсии предстательной железы, состоит из оценки доминирующего (наиболее часто встречаемого) компонента опухоли и наиболее злокачественного компонента независимо от его распространения (без 5% правила). Когда опухоль в значительной степени состоит из клеток IV/V степени градации, определение малой доли (<5% аденокарциномы) градации 2 или 3 балла по Глисон должно быть проигнорировано. Сумма по шкале Глисона 4 балла и менее не должна указываться в заключении при биопсии предстательной железы. Необходимо сообщать о наличии высокой простатической интраэпителиальной неоплазии и экстрапростатического распространения. В дополнение к информации для каждого столбца биопсии следует указать совокупный балл Глисона, основанный на отдельных образцах биопсии. Также обычно сообщается о наличии перинеуральной инвазии, даже если есть противоречие в отношении ее полезности в качестве предиктора неблагоприятного течения болезни. Доля (%) или длина (мм) опухолевого поражения в столбцах биопсии коррелирует с объемом опухоли, экстрапростатическим распространением и прогнозом после радикальной простатэктомии и поэтому должна быть указана. Общая длина (мм) и процент опухолевых поражений в биопсийном материале имеют одинаковое прогностическое значение.

Степень распространения одиночного небольшого поражения аденокарциномы, расположенного только в одной колонке биопсии, должна быть точно описана (например, <1 мм или <1%), так как это может быть показанием для выбора терапии. Согласно некоторым исследованиям, обнаружение аденокарциномы <3 мм в одной биопсии с оценкой по шкале

Глисона 5-6 можно считать клинически незначимым РПЖ. Биопсия предстательной железы, патологический материал которой не содержит железистой ткани предстательной железы, может быть признан неадекватным для диагностики, за исключением постановки биопсии.

Раздел II. РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В недавнем исследовании оценивались изменения в прогностических группах по стандартной и модифицированной шкале Глисона. Оценка проводилась на основании 172 тонкоигольных биопсий предстательной железы, выполненных у пациентов, которым впоследствии была выполнена радикальная простатэктомия (РП). По шкале Глисона были выделены четыре прогностические группы: 2-4, 5-6, 7 и 8-10 баллов. Чтобы проверить различительную способность модифицированной шкалы, время до биохимии сравнивалось в каждой прогностической группе в соответствии со стандартной и модифицированной шкалой Глисона. Наибольшее влияние на рекомендации по шкале Глисона Международного общества урологической патоморфологии оказал вторичный образец, у которого был самый низкий процент соответствия, и поэтому он был изменен в сторону более высокой прогностической группы Глисона. 46 (26,7%) из 172 пациентов, которые изменили свою прогностическую группу Глисона на более высокую, имели более высокие предоперационные уровни ПСА, более частые опухоли, положительный хирургический край и более частую патологическую стадию. В этой серии пересмотр оценки по шкале Глисона выявил больше больных агрессивной прогностической группы с оценкой по шкале Глисона 8-10 баллов, у которых после РПЭ время без биохимического прогрессирования было значительно короче (log rank $p = 0,011$). Полученные данные подтвердили, что рекомендации Международного общества урологических патоморфологов полезны и что они усовершенствовали стандартную шкалу по Глисон.

ГИСТОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ОБРАЗЦОВ ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОЙ ПРОСТАТЭКТОМИИ

Обработка образцов после радикальной простатэктомии

Гистологическое исследование образцов после РПЭ предоставляет необходимую информацию о патоморфологической стадии, степени дифференцировки и состоянии хирургического края. Массу и измерение образцов регистрируют перед парафинизацией в процессе гистологической обработки. Для лучшей оценки локализации,

Раздел II. РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

мультифокальности и гетерогенности рака рекомендуется, чтобы образцы после РПЭ парафинизировались полностью.

Однако в целях снижения стоимости в качестве стандартного метода используют частичную парафинизацию, особенно для препаратов большого размера (>60 г). Самым приемлемым методом считается полная парафинизация задней (дорсальной) части предстательной железы в комплексе с переднемедиальными левой и правой поверхностями. По сравнению с методом полной парафинизации с помощью частичной парафинизации диагностируют 98% раковых образований предстательной железы с оценкой по шкале Глисона ≥ 7 баллов и точное стадирование в 96% случаев. После доставки препарата в гистологическую лабораторию весь образец окрашивают чернилами для оценки хирургического края. До проведения нарезки образец фиксируют в буферизованном формалине, поскольку нарезка вызывает деформацию ткани. Должная фиксация достигается погружением образцов после РПЭ в фиксирующий раствор на несколько дней. Фиксация может быть улучшена введением формалина с использованием 21-гаузе шприцов, обеспечивающих более гомогенную фиксацию и изготовление срезов после 24 ч. После фиксации верхушку удаляют и рассекают сагиттальными или радиальными разрезами; метод тонкой нарезки не рекомендуется. Сагиттальная нарезка шейки мочевого пузыря является факультативной методикой. Оставшуюся часть материала после РПЭ нарезают в поперечном направлении с 3-4-миллиметровым шагом и перпендикулярно к задней поверхности. Получившиеся блоки ткани могут быть парафинизированы и обработаны как целые, так и после квадратной нарезки. Обработка целого блока тканей обеспечивает лучшую топографическую визуализацию рака и более быстрое гистологическое исследование. Однако это более трудоемкая и более дорогостоящая методика, требующая специализированного оборудования и персонала. Хотя нарезка целого блока тканей может быть необходима для исследования, ее преимущества не перевешивают ее неудобств для рутинного применения. Краткие рекомендации:

Раздел II. РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

- Предпочтительна полная парафинизация материала после РПЭ и нарезка, как обычно (квадратами), или обработка целого блока тканей.
- Вся поверхность образцов после РПЭ должна быть окрашена чернилами перед нарезкой для оценки состояния хирургического края.
- Верхушка должна исследоваться отдельно с использованием конусного метода с сагиттальной или радиальной нарезкой.

Составление заключения об образцах после радикальной простатэктомии

Гистологическое заключение предоставляет ценную информацию о прогностических параметрах, важных для принятия клинических решений. Гистологическое заключение включает:

- типирование (>95% РПЖ представлено обычными - ацинарными - аденокар-циномами);
- оценку по шкале Глисона;
- стадирование и состояние хирургического края;
- по возможности местоположение, протяженность и сторону экстрапростатического распространения или инвазии семенных пузырьков, местоположение и протяженность положительных хирургических краев;
- дополнительную информацию по мультифокальности, диаметру доминирующей опухоли и зональному местоположению (переходная зона, периферическая зона, передняя поверхность) доминирующей опухоли.

Рекомендовано совокупность данной информации предоставлять в виде сводного отчета или перечня данных для каждого образца после РПЭ. Сводный отчет о хирургических образцах приводит к более прозрачному и полному патоморфологическому заключению.

Оценка по шкале Глисона

Степень дифференцировки обычных простатических аденокарцином с использованием (модифицированной) шкалы Глисона является сильным прогностическим фактором клинического поведения опухолевого процесса и ответа на лечение. Поэтому оценка по шкале Глисона является одним из параметров, включенных в номограммы, предсказывающие риск развития рецидива после РПЭ.

Раздел II. РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Объем рака предстательной железы

Прогностическая ценность определения объема РПЖ в материале после РПЭ сомнительна, что подтверждается несколькими спорными противоречивыми исследованиями, демонстрирующими или опровергающими ее независимое прогностическое значение. Однако значение объема РПЖ в 0,5 мл остается важным параметром в диагностике клинически незначимого РПЖ. Кроме того, продолжающееся усовершенствование методов визуализации предстательной железы позволяет проводить более точные измерения объема рака перед хирургическим лечением. Исходя из этого, можно порекомендовать по возможности указывать в миллиметрах наибольшие размеры доминирующего опухолевого узла.

Другие факторы

Согласно утверждениям Коллегии американских патоморфологов (College of American Pathologists), дополнительные потенциальные биомаркеры, такие как пери-невральная инвазия, нейроэндокринная дифференцировка, микрососудистая плотность, округлость ядра, структура хроматина, другие кариометрические факторы, маркеры пролиферации, производные ПСА и другие факторы (онкогены, гены-супрессоры опухоли, гены апоптоза и т.д.), недостаточно изучены, чтобы демонстрировать их дополнительное прогностическое значение и клиническую применимость вне стандартной клинической практики.

Раздел II. РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Глава 15. Лечение

15.1. Отсроченное лечение

Существуют большие различия между показателями заболеваемости и смертности от РПЖ: в США в 2007 г. отмечено 218 900 новых случаев РПЖ и только 27 050 смертей.

Несколько аутопсийных исследований умерших по различным причинам пожилых мужчин продемонстрировали, что, несмотря на то что в 60-70% случаев был выявлен РПЖ, большая часть этих опухолей не прогрессирует. При жизни РПЖ диагностируется только у 15-20% мужчин, при этом риск смерти от него составляет всего 3%.

Доля небольших локализованных высокодифференцированных опухолей предстательной железы возрастает в основном благодаря ПСА-скринингу и многоточковой биопсии предстательной железы. Эти данные позволяют предположить, что большинство мужчин с локализованной формой РПЖ фактически не получают преимуществ от оперативного лечения. С целью снижения риска неоправданного лечения в таких группах пациентов предложены два варианта консервативной тактики ведения:

- Выжидательная тактика, также известная как «отсроченное лечение», или «посим-птомная терапия». Этот термин был предложен в эру пре-ПСА-скрининга (до 1990 г.) и отнесен к консервативному ведению (отказу от немедленного лечения и наблюдению) РПЖ до развития местного или системного прогрессирования, после чего больному назначается паллиативное лечение (ТУР ПЖ или другие процедуры восстановления проходимости мочеполювых путей, гормональная терапия или ЛТ как паллиативное лечение метастатического процесса).
- Активное наблюдение, также известное как «активный мониторинг». Это новый термин для консервативного ведения РПЖ. Принятый в прошлом десятилетии, он обозначает решение не лечить больного немедленно, а тщательно наблюдать за ним и назначать лечение при заранее predetermined параметрах (их пороговых значениях), характеризующих прогрессию (время

удвоения ПСА и гистопатологические факторы при повторной биопсии). В этих случаях тактика ведения подразумевает в том числе и радикальное лечение.

РЕЗЮМЕ ПО ОТСРОЧЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ

Показания к применению

При предположительно локализованном РПЖ (Nx-0M0):

- Стадия T1a: высоко- и умеренно дифференцированные опухоли. У молодых пациентов с ожидаемой продолжительностью жизни > 10 лет рекомендуется

Раздел II. РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

проводить повторно анализ ПСА, ТРУЗИ и биопсию предстательной железы (уровень достоверности 2a).

- Стадия T1b-T2b: высоко- и умеренно дифференцированные опухоли. У бессимптомных больных с ожидаемой продолжительностью жизни < 10 лет (уровень достоверности 2a).

Необязательно

При предположительно локализованном РПЖ (Nx-0M0):

- Информированные больные со стадией T1b-T2b с высокодифференцированным РПЖ (или 2-4 балла по шкале Глисона) и ожидаемой продолжительностью жизни 10-15 лет.

- Все больные, желающие избежать побочных эффектов лечения.

- Информированные асимптомные больные с высоким уровнем ПСА, у кого проведение радикального лечения маловероятно (уровень достоверности 3).

При местнораспространенном РПЖ (стадия T3-T4):

- Асимптомные больные с высокоили умеренно дифференцированным РПЖ и короткой ожидаемой продолжительностью жизни (уровень достоверности 3).

- ПСА < 50 нг/мл, а время удвоения ПСА > 12 мес (уровень достоверности 1). При генерализованном РПЖ (M1):

- Больные без каких-либо симптомов и возможности тщательного наблюдения (уровень достоверности 4).

15.2. Хирургические методы лечения

Хирургическим лечением РПЖ является радикальная простатэктомия (рис. 15.1), которая заключается в удалении всей предстательной железы между уретрой и мочевым пузырем с резекцией обоих семенных пузырьков. У мужчин с локализованным РПЖ и ожидаемой продолжительностью жизни 10 лет и более целью РПЭ независимо от опе-

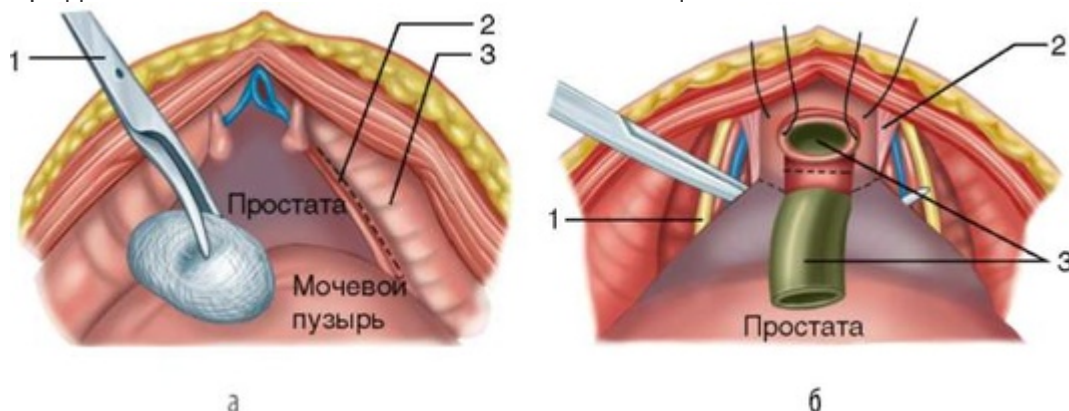


Рис. 15.1. Радикальная простатэктомия: а - тупфер (1), линия разреза фасции (2), боковая стенка таза (3); б - сосудисто-нервный пучок (1), фибромаскулярные волокна латеральной тазовой фасции (2), катетер Фолея в уретре (3)

ративного доступа является полное излечение (эрадикация) заболевания. Ограничений по возрасту для РПЭ не существует. Пациенту нельзя отказывать в этой операции только в связи с возрастом. Действительно, увеличение числа сопутствующих заболеваний с возрастом значительно повышает риск смерти от причин, не связанных с РПЖ.

Раздел II. РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Оценка ожидаемой продолжительности жизни является первостепенной при консультации больных по вопросу об операции.

РПЭ была впервые выполнена в начале XX в. Young с использованием промеж-ностного доступа, тогда как Memmelaar и Millin впервые осуществили РПЭ через позадилоный доступ. В 1982 г. Walsh и Donker описали анатомию заднего венозного комплекса и сосудисто-нервных пучков. Это привело к значительному снижению кровопотери, улучшению удержания мочи и потенции.

В настоящее время РПЭ является единственным методом лечения локализованного РПЖ, который продемонстрировал преимущество в выживаемости по сравнению с консервативным лечением пациентов в проспективном рандомизированном исследовании. Хирургический профессионализм снижает частоту осложнений и увеличивает частоту излечения от рака. Позадилоный доступ выполняется чаще, поскольку позволяет одновременно оценить состояние тазовых лимфатических узлов, что является преимуществом по сравнению с

промежностным доступом. Можно предположить, что при про-межностной РПЭ позитивный хирургический край может иметь место чаще, чем при позадилоном доступе, однако подтверждений этому нет. В течение прошедших 5-10 лет несколько европейских центров приобрели значительный опыт проведения лапароскопической РПЭ. Недавно была разработана робот-ассистированная лапароскопическая РПЭ. Есть основания полагать, что лапароскопическая, робот-ассистированная и про-межностная РПЭ приводят к меньшему числу осложнений, чем позадилобковая операция, но данные рандомизированных исследований еще не доступны. Функциональные и краткосрочные онкологические результаты лапароскопической и робот-ассистированной РПЭ считаются сопоставимыми с результатами операций, выполненных открытым доступом, в центрах, обладающих большим хирургическим опытом, однако данные об отдаленных онкологических результатах до сих пор не доступны.

Раздел II. РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ЛОКАЛИЗОВАННЫЙ РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НИЗКОГО РИСКА: СТАДИЯ T1-T2a, СУММА ГЛИСОНА 2-6 БАЛЛОВ И УРОВЕНЬ ПРОСТАТОСПЕЦИФИЧЕСКОГО АНТИГЕНА <10 НГ/МЛ

Стадия рака предстательной железы T1a-T1b

Стадия РПЖ T1a определяется как опухоль, обнаруженная случайно при гистологическом исследовании, составляющая 5% или менее резецированной ткани предстательной железы (ТУР ПЖ или открытая аденомэктомия). При стадии T1b РПЖ поражено >5% ткани.

Недавнее шведское исследование на основании данных регистра у 23 288 мужчин со случайно обнаруженным РПЖ, выявленным при ТУР ПЖ или открытой энуклеации аденомы, показало, что 10-летняя специфическая смертность от РПЖ составила 26,6%. Подробной информации об уровне ПСА или показателе по шкале Глисона

предоставлено не было. Также не приведено подробных данных о количестве случаев РПЖ стадии T1a или T1b.

Несмотря на то что риск прогрессирования нелеченого РПЖ стадии T1a через 5 лет составляет только 5%, такой рак может прогрессировать в 50% случаев через 10-13 лет. Таким образом, у более молодых пациентов с ожидаемой продолжительностью жизни 15 лет и более заболевание имеет реальный шанс прогрессирования. Также можно предложить выполнение РПЭ, если показатель по шкале Глисона составляет >6.

В то же время у большинства пациентов с опухолями стадии T1b прогрессирование заболевания ожидается через 5 лет, и в этом случае часто оправдано агрессивное лечение. Пациентам с РПЖ стадии T1b предлагают выполнение РПЭ, если ожидаемая продолжительность их жизни составляет 10 лет и более.

Отсюда следует, что очень важно различать опухоли стадий T1a и T1b. Систематические биопсии оставшейся предстательной железы могут быть полезными для выявления сопутствующего рака периферической зоны или для более точного определения стадии опухоли. Проведение РПЭ может быть весьма затруднено после тщательной ТУР ПЖ, если резидуальной ткани предстательной железы практически не осталось.

Раздел II. РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Стадии рака предстательной железы T1c и T2a

Клинически не проявляющаяся опухоль, выявленная при биопсии, выполненной в связи с повышенным уровнем ПСА (стадия T1c), стала наиболее распространенным видом РПЖ. Дифференцировать клинически незначимый и потенциально летальный РПЖ у каждого конкретного пациента достаточно сложно. Большинство сообщений, однако, обращает внимание на тот факт, что опухоли стадии T1c в большинстве своем клинически значимы и не должны оставаться без лечения, так как до 30% опухолей клинической стадии T1c при послеоперационном патоморфологическом исследовании представляют собой местнораспространенный процесс. Доля клинически незначимых опухолей колеблется между 11 и 16%. Увеличение числа столбиков, получаемых при биопсии, может привести к риску выявления большего числа клинически незначимых опухолей, однако недавнее исследование показало, что увеличение числа биоптатов до 12 не повышает количество выявляемых незначимых опухолей.

Основной проблемой является выявление тех опухолей, при которых нет необходимости в выполнении РПЭ. Данные биопсии и индекс свободного ПСА помогают в прогнозировании незначимого заболевания. Таблицы Partin также могут быть весьма полезными для лучшего отбора пациентов, требующих хирургического лечения, поскольку они предоставляют возможность оценить вероятность той или иной окончательной патоморфологической стадии. Другие авторы предлагали учитывать информацию, полученную при биопсии, такую как количество или процентный показатель пораженных биоптатов. Если поражен один или небольшое количество биоптатов и процентный показатель инвазии в одном биоптате ограничен, в данном случае более вероятен шанс обнаружения незначимого РПЖ, конечно, если степень поражения по шкале Глисона низкая. Может быть целесообразным наблюдение

Раздел II. РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

за некоторыми пациентами, у которых опухоли наиболее вероятно являются клинически незначимыми.

Однако в целом РПЭ должна быть рекомендована пациентам с опухолями стадии T1c с учетом того факта, что у большинства этих лиц будут обнаружены клинически значимые опухоли. Пациентам со стадией T2a с ожидаемой продолжительностью жизни 10 лет должна быть предложена РПЭ, хотя у 35-55% из них при отсутствии лечения прогрессирование заболевания будет выявлено только через 5 лет.

Если при РПЖ стадии T2 низкой степени злокачественности предполагается выжидательная тактика, следует помнить о том, что дооперационная оценка степени дифференцировки опухоли с помощью тонкоигольной биопсии часто бывает ненадежной.

Согласно эмпирическому правилу, расширенная лимфаденэктомия (рЛАЭ) не является необходимой при локализованном РПЖ с низким риском, так как риск наличия позитивных лимфатических узлов не превышает 7%. Ограниченную диссекцию лимфатических узлов более проводить не следует, так как можно пропустить по крайней мере половину пораженных.

ЛОКАЛИЗОВАННЫЙ РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРОМЕЖУТОЧНОГО РИСКА: СТАДИЯ T2b-T2c, ИЛИ СУММА ГЛИСОНА 7, ИЛИ ПРОСТАТОСПЕЦИФИЧЕСКИЙ АНГИТЕН 10-20 НГ/МЛ

РПЭ является одним из рекомендованных стандартных методов лечения у пациентов с РПЖ промежуточного риска и ожидаемой продолжительностью жизни более 10 лет.

В тех случаях, когда при послеоперационном морфологическом исследовании опухоль ограничена в пределах капсулы, отмечен очень хороший прогноз по выздоровлению от заболевания. Тактику динамического наблюдения применяли у некоторых больных РПЖ промежуточного риска, но, когда опухоль является пальпируемой или визуализируемой и в то же время локализуемой внутри капсулы предстательной железы, клиническое прогрессирование ожидается в большинстве наблюдений. Среднее время до прогрессирования у нелеченых больных стадии T2 составляет 6-10 лет. РПЖ стадии T2b-T2c, все еще оставаясь локализованным, но вовлекающим более половины одной доли или обе доли предстательной железы, прогрессирует у более чем 70% больных в течение 5 лет. Эти данные подтверждены результатами большого рандомизированного исследования по сравнению РПЭ и динамического наблюдения, в которое преимущественно были включены больные РПЖ стадии T2, показавшего существенное снижение опухолево-специфичной смертности в группе РПЖ.

Раздел II. РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Полное хирургическое удаление предстательной железы представляет собой отличный вариант, и, если операция проводится опытным хирургом, последующее качество жизни пациента остается удовлетворительным. Низкая частота выявления опухолевого роста по линии резекции у хирургов, имеющих большой объем выполненных вмешательств, подтверждает, что опыт и тщательное внимание к хирургическим деталям могут снизить частоту позитивного хирургического края и увеличить радикализм РПЭ.

Как правило, выполнение расширенной тазовой лимфодиссекции (рЛАЭ) не показано, если риск лимфогенного метастазирования не превышает 7%. Во всех остальных случаях рЛАЭ должна быть выполнена в связи с тем, что при расширенной лимфаденэктомии риск пропустить и не удалить метастатические лимфатические узлы минимален. Ограниченную диссекцию лимфатических узлов выполнять не следует, так как при этом можно пропустить по крайней мере половину пораженных лимфатических узлов.

Онкологические результаты радикальной простатэктомии при раке предстательной железы с низким и промежуточным риском

Результаты, достигнутые в ряде исследований, включающих РПЭ, показаны в табл. 15.1.

Таблица 15.1. Онкологические результаты радикальной простатэктомии при локализованном раке предстательной железы

Ссылка	Число пациентов	Среднее время наблюдения, мес	5-летняя безрецидивная выживаемость, %	10-летняя безрецидивная выживаемость, %
Han и соавт. (2001)	2404	75*	84	74
Catalona, Smith (1994)	925	28	78	65
Hull и соавт. (2002)	1000	53	-	75

Окончание табл. 15.1

Ссылка	Число пациентов	Среднее время наблюдения, мес	5-летняя безрецидивная выживаемость, %	10-летняя безрецидивная выживаемость, %
---------------	------------------------	--------------------------------------	---	--

Trapasso и соавт. (1994)	601	34	69	47
Zincke и соавт. (1994)	3170	60	70	52

* 15 лет, 66%.

ЛОКАЛИЗОВАННЫЙ РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ВЫСОКОГО РИСКА: СТАДИЯ Т3А, ИЛИ БАЛЛЫ ПО ШКАЛЕ ГЛИСОНА 8-10, ИЛИ ПРОСТАТОСПЕЦИФИЧЕСКИЙ АНТИГЕН >20

Широкое применение ПСА-диагностики привело к значительной миграции стадии и степени дифференцировки РПЖ, в настоящее время клинически локализованное заболевание диагностируют у >90% мужчин. Несмотря на тенденцию к преобладанию РПЖ низкого риска, 20-35% пациентов с впервые диагностированным РПЖ все еще относят к группе высокого риска на основании уровня ПСА >20 нг/мл, или дифференцировки >8 баллов по шкале Глисона, или клинически местной распространенности процесса. Консенсуса относительно оптимального лечения мужчин с РПЖ высокого риска в настоящее время не достигнуто.

Раздел II. РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Местнораспространенный рак предстательной железы: стадия Т3а

Рак стадии Т3а определяется как опухоль, которая перфорировала капсулу предстательной железы. В прошлом местнораспространенный РПЖ наблюдался приблизительно в 40% всех клинически диагностированных опухолей. Эти цифры сейчас ниже, хотя выбор метода лечения заболевания на данной стадии остается спорным. Хирургическое лечение РПЖ клинической стадии Т3 традиционно считалось нежелательным, в основном из-за повышенного риска выявления позитивного хирургического края и метастазов в ЛУ и/или системного прогрессирования.

Несколько рандомизированных исследований, посвященных сравнению лучевой терапии в комбинации с гормональной депривацией и изолированной лучевой терапии, показали явное превосходство комбинированного лечения. Однако не проведено исследований, демонстрирующих, что такой подход превосходит результаты РПЭ. Другая проблема - это «контаминация» вследствие дополнительного применения либо адъювантной лучевой терапии, либо немедленного или отсроченного гормонального лечения в большинстве исследований, изучающих эффективность лечения РПЖ клинической стадии Т3. В последние годы возобновился интерес к хирургическому лечению местнораспространенного РПЖ и были опубликованы результаты нескольких исследований, включающих ретроспективные серии наблюдений. Хотя данные до сих пор противоречивы, все более очевидно, что хирургическое лечение занимает важное место в терапии местнора-спространенной формы заболевания. Рак предстательной железы высокой степени злокачественности: сумма Глисона 8-10 баллов. Хотя большинство низкодифференцированных опухолей распространяется за пределы предстательной железы, частота локализованного РПЖ с суммой Глисона 8-10 баллов составляет 26-31%. Пациенты с опухолями высокой степени злокачественности в пределах предстательной железы по данным послеоперационного пато-морфологического обследования все же имеют хороший прогноз при выполнении РПЭ. Более того, у одной трети пациентов с показателем по шкале Глисона ≥ 8 баллов в действительности могут иметь место опухоли ≤ 7 баллов по шкале Глисона с лучшим прогнозом. Уровень ПСА и процент позитивных биоптатов могут помочь в отборе больных РПЖ с высокой степенью злокачественности, которые наиболее вероятно могут получить выгоду от выполнения РПЭ.

Раздел II. РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Рак предстательной железы с уровнем простатоспецифического антигена >20 нг/мл

Yosserowitch и соавт. описали результаты РПЭ, примененной в качестве монотерапии у мужчин с ПСА >20 нг/мл в группе с преимущественно клинически локализованными опухолями, и выявили биохимический рецидив у 44 и 53% через 5 и 10 лет соответственно. D'Amico и соавт. выявили, что у мужчин с уровнем ПСА >20 нг/мл имеется риск биохимического рецидива, равный 50% через 5 лет после РПЭ. Tiguert и соавт. представили данные о результатах РПЭ в идентичной группе больных с безрецидивной выживаемостью 65% через 5 лет после РПЭ. Позднее Inman и соавт. описали отдаленные результаты РПЭ с мультимодальной адъювантной терапией у мужчин

с уровнем ПСА ≥ 50 нг/мл. Частота выживаемости без прогрессирования через 10 лет составила 83 и 74% при ПСА 50-99 и ≥ 100 соответственно, тогда как опухолево-специ-фическая выживаемость составила 87%. Эти результаты свидетельствуют в пользу агрессивного лечения РПЭ в качестве начального шага.

Как правило, рЛАЭ следует выполнять всем больным РПЖ группы высокого риска, так как риск метастатического поражения лимфатических узлов составляет 15-40%. Проведение ограниченной лимфаденэктомии не рекомендуется, так как можно пропустить по крайней мере половину пораженных лимфатических узлов.

ЛОКАЛИЗОВАННЫЙ РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ОЧЕНЬ ВЫСОКОГО РИСКА: СТАДИЯ T3b-T4N0 ИЛИ ЛЮБАЯ T, N1

Стадия T3b-T4N0

Больные РПЖ с очень высоким риском при отсутствии лечения имеют высокую вероятность прогрессирования заболевания и смерти от рака. В лечении пациентов с очень высоким риском существуют две специфические проблемы: необходимость локального контроля, а также лечения микроскопических метастазов, которые с большой вероятностью уже имеют место, но не выявляются до прогрессирования заболевания. Таким образом, оптимальный подход к лечению часто будет включать различные методы лечения. Точные комбинации, время и интенсивность лечения продолжают активно обсуждаться. Решение по выбору лечебной тактики следует выносить после обсуждения многодисциплинарной командой (включая урологов, онкологов, радиологов и патоморфологов) всех методов лечения и после рассмотрения пациентом соотношения преимуществ и побочных эффектов каждого вида терапии с учетом его индивидуальных предпочтений.

При условии, что опухоль не фиксирована к стенке малого таза и нет инвазии в сфинктер уретры, РПЭ может считаться целесообразным первым шагом в лечении пациентов с малым объемом опухоли.

Раздел II. РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Планируемой командой (включая урологов, онкологов, радиологов и патоморфологов) всех методов лечения и после рассмотрения пациентом соотношения преимуществ и побочных эффектов каждого вида терапии с учетом его индивидуальных предпочтений.

При условии, что опухоль не фиксирована к стенке малого таза и нет инвазии в сфинктер уретры, РПЭ может считаться целесообразным первым шагом в лечении пациентов с малым объемом опухоли.

Любая стадия T, N1

Показание к проведению РПЭ при всех ранее описанных стадиях предполагает отсутствие вовлечения лимфатических узлов. Заболевание с позитивными лимфатическими узлами (N+) в большинстве случаев сопровождается системным прогрессирующим процессом, и у всех пациентов с выраженным вовлечением лимфатических узлов в конце концов лечение бывает неэффективно. Тем не менее показано, что комбинация РПЭ и одновременного гормонального лечения позволяет достичь 80% 10-летней опухолево-специфической выживаемости. В то же время дискуссионным остается вопрос, будут ли наблюдаться такие же результаты при самостоятельной гормональной терапии. Большинство урологов не выполняют РПЭ при N+ или отказываются от удаления предстательной железы, если при срочном исследовании удаленных лимфатических узлов выявляется их опухолевое поражение. Следует также отметить, что послеоперационное патоморфологическое исследование после РПЭ может выявить микроскопическое поражение лимфатических узлов.

Частота прогрессирования РПЖ после РПЭ ниже у больных с меньшим числом позитивных лимфатических узлов и у пациентов с только микроскопической инвазией. У больных с клинически выявленной стадией N+ обычно отмечается выраженное метастатическое поражение лимфатических узлов, в связи с чем им часто проводят только гормональное лечение. Пациентам с выявленной после РПЭ стадией pN+ можно рекомендовать адъювантную гормональную терапию, но всегда следует сопоставлять пользу от ее проведения с побочными эффектами долговременной гормонотерапии. Поэтому в отдельных случаях наблюдение с ПСА-мониторингом и гормональное лечение в случае повышения уровня ПСА считается приемлемым подходом.

Раздел II. РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Наиболее точный метод установления стадии в отношении вовлечения лимфатических узлов - рЛАЭ. Эта процедура включает удаление клетчатки с лимфатическими узлами из области, ограниченной спереди наружной подвздошной веной, латеральной боковой стенкой малого таза, медиальной стенкой мочевого пузыря, сзади - дном малого таза, дистально - Купера связкой и проксимально - внутренней подвздошной артерией. В последние годы повысился интерес к рЛАЭ, но остаются противоречивые мнения относительно показаний к ее выполнению, объема рЛАЭ, ее терапевтической роли и осложнений.

Показания к выполнению и объем расширенной лимфаденэктомии

Хотя общепринято, что рЛАЭ предоставляет важную информацию для прогноза (количество вовлеченных лимфатических узлов, объем опухоли, перфорация капсулы), которую невозможно получить с помощью других процедур, консенсус относительно показаний к выполнению рЛАЭ и необходимого объема процедуры до сих пор не достигнут. При принятии решения многие врачи используют номограммы, основанные на дооперационных данных о биохимических маркерах и результатах биопсии. Согласно этим номограммам, пациенты с показателем ПСА <10 нг/мл и суммой Глисона <7 имеют низкий риск метастазов в лимфатические узлы и, таким образом, рЛАЭ может не принести им пользу. Однако большинство из этих номограмм основаны на результатах выполнения ограниченной ЛАЭ (обтураторная ямка и по ходу наружной подвздошной вены) и, вероятно, приводят к недооценке частоты лимфогенного метастазирования.

Лимфографические исследования показали, что отток из предстательной железы происходит не только в лимфатические узлы запирающей ямки и по ходу наружной подвздошной вены, но и в лимфатический коллектор области внутренней подвздошной вены и в пресакральные лимфатические узлы. При проведении рЛАЭ удаляют все лимфатические узлы в этих анатомических областях, что приводит к увеличению числа удаленных лимфатических узлов (в

среднем 20) по сравнению с ограниченной ЛАЭ (в среднем 8-10 лимфатических узлов). У пациентов с показателем ПСА <10 нг/мл и показателем по шкале Глисона ≥ 7 сообщалось о частоте метастатического поражения лимфатических узлов, равной 25%. В различных исследованиях показано, что 19-35% позитивных лимфатических узлов обнаруживают за пределами границ ограниченной лимфодиссекции.

Раздел II. РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Терапевтическая роль расширенной лимфаденэктомии

Помимо того что удаление тазовых лимфатических узлов является стадирующей процедурой, рЛАЭ может играть лечебную роль в группе больных с ограниченным числом лимфогенных метастазов. Для того чтобы рЛАЭ была эффективной, необходимо удалить в среднем 20 лимфатических узлов. В некоторых наблюдениях число удаленных при рЛАЭ лимфатических узлов достоверно коррелировало с временем до прогрессирования процесса. В настоящее время, однако, метастазы в лимфатических узлах считаются системным проявлением РПЖ, ухудшающим прогноз заболевания, в связи с чем рекомендовано назначение системной терапии.

Осложнения

рЛАЭ является хирургической процедурой, которая способствует увеличению осложнений лечения РПЖ. При сравнении ограниченной и расширенной лимфаденэктомии некоторыми авторами описано трехкратное увеличение частоты осложнений. Осложнения включали лимфоцеле, лимфостаз, тромбоз глубоких вен и тромбоэмболию легочной артерии. Однако другие авторы сообщали о более приемлемой частоте осложнений.

Краткая характеристика расширенной лимфаденэктомии

- рЛАЭ может играть роль в лечении РПЖ для определенной подгруппы пациентов.
- Количество удаленных лимфатических узлов коррелирует со временем до прогрессирования.
- Сопутствующие осложнения следует сопоставлять с терапевтическим эффектом, и решение следует принимать на основании анализа каждого конкретного случая.

КРАТКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАДИКАЛЬНОЙ ПРОСТАТЭКТОМИИ ПРИ ЛОКАЛИЗОВАННОМ РАКЕ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ВЫСОКОГО РИСКА

• РПЭ является целесообразным вариантом лечения у отобранных пациентов с РПЖ стадии Т3а, 8-10 баллами по шкале Глисона или ПСА >20 нг/мл.

• При выполнении РПЭ должна быть проведена расширенная тазовая лимфаденэктомия, так как вовлечение лимфатических узлов встречается часто.

Раздел II. РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

• Пациенты должны быть проинформированы о вероятности мультимодального лечения. В случае неблагоприятных прогностических факторов (позитивный хирургический край, экстракапсулярное распространение, инвазия в семенные пузырьки) может быть целесообразным проведение адъювантной лучевой терапии после восстановления больного. Недавно Thompson и соавт. сообщили о результатах исследования, включающего 431 мужчину с РПЖ Т3N0M0, перенесшего РПЭ. Пациенты были рандомизированы на адъювантную лучевую терапию в дозе 60-64 Гр (грей) или наблюдение. Безметастатическая выживаемость и ОВ были значительно лучше при проведении лучевой терапии. В случае наличия позитивных лимфатических узлов при заключительном патоморфологическом исследовании может рассматриваться вопрос о проведении адъювантной антиандрогенной терапии. Messing и соавт. изучили роль немедленной антиандрогенной терапии по сравнению с тактикой наблюдения у пациентов с позитивными лимфатическими узлами, обнаруженными при первичной операции. При медиане наблюдения 11,9 года у больных, получавших немедленную антиандрогенную терапию, отмечалось существенное увеличение ОВ по сравнению с пациентами, за которыми проводилось наблюдение.

НЕОАДЬЮВАНТНАЯ ГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ И РАДИКАЛЬНАЯ ПРОСТАТЭКТОМИЯ

В целом неоадъювантная, или первоначальная, терапия определяется как терапия, проводимая перед радикальным местным лечением (например, операция или лучевая терапия). Поскольку РПЖ является андрогензависимой опухолью, неоадъювантная гормональная терапия (НГТ) считается привлекательной концепцией. Попытки уменьшить размер предстательной железы перед РПЭ были впервые описаны Vallett еще в 1944 г.

В недавнем Кокрановском обзоре и метаанализе была изучена роль неоадъювантной и адъювантной гормональной терапии в комбинации с РПЭ. У больных, включенных в анализ, преимущественно наблюдался локализованный РПЖ стадий Т1 и Т2 низкой и промежуточной степени злокачественности; у большинства пациентов сумма Глисона была <7 баллов, а уровень ПСА <20 нг/мл. В Кокрановском обзоре были сделаны следующие наблюдения.

Раздел II. РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

- НГТ с последующей РПЭ не приводит к увеличению ОВ по сравнению с РПЭ без предшествующей гормонотерапии (относительный риск - 1,11; 95%-й доверительный интервал - 0,67-1,85).
- НГТ с последующей РПЭ не приводит к увеличению безрецидивной выживаемости по сравнению с РПЭ без предшествующей гормонотерапии (относительный риск - 1,24; 95%-й

доверительный интервал - 0,97-1,57).

- НГТ перед РПЭ существенно улучшает послеоперационные патоморфологические показатели, такие как частота локализованных опухолей, патоморфологическое «снижение стадии», позитивный хирургический край и частота вовлечения лимфатических узлов.
- Адъювантная гормональная терапия после РПЭ: объединенные данные по 5-летней ОВ показали относительный риск 1,5 и 95%-й доверительный интервал 0,79-2,84. Эти показатели не являются статистически значимыми, хотя отмечена тенденция, свидетельствующая в пользу адъювантной гормональной терапии. Через 10 лет также не отмечалось преимуществ по выживаемости.

- Адъювантная гормональная терапия после РПЭ: объединенные данные безрецидивной выживаемости продемонстрировали относительный риск 3,73 и 95%-й доверительный интервал 2,3-6,03. Таким образом, отмечено выраженное статистически достоверное ($p < 0,00001$) преимущество адъювантной гормональной терапии.

- Заслуживает внимания то, что исследование, проведенное Группой по изучению рака предстательной железы ранних стадий (Early Prostate Cancer - EPC), не было включено в Кокрановский обзор. Третье обновление данных из этого крупного рандомизированного исследования по применению бикалутамида в дозе 150 мг один раз в день в дополнение к стандартной терапии при локализованном или местнораспространенном РПЖ было опубликовано в ноябре 2005 г. Медиана последующего наблюдения составила 7,2 года. В группе РПЭ отмечалось существенное улучшение выживаемости без прогрессирования.

Раздел II. РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

- Это улучшение было статистически значимым только в группе местнораспространенного РПЖ (относительный риск 0,75; 95%-й доверительный интервал 0,61-0,91). В группе РПЭ значимого улучшения ОВ не отмечалось ни в группе с локализованным, ни в группе с местнораспространенным РПЖ. В группе с выжидательной тактикой наблюдалась тенденция к улучшению общей выживаемости в группе динамического наблюдения у больных с локализованной формой заболевания (относительный риск 1,16; 95%-й доверительный интервал 0,99-1,37).

Краткая характеристика неоадъювантного и адъювантного гормонального лечения и радикальной простатэктомии

- Неоадъювантная гормональная терапия перед РПЭ не приводит к увеличению ОВ.
- НГТ перед РПЭ не приводит к увеличению безрецидивной выживаемости.
- НГТ перед РПЭ существенно улучшает патоморфологические показатели, такие как частота локализованных опухолей, патоморфологическое «снижение стадии», позитивный хирургический край и частота вовлечения лимфатических узлов.
- Адъювантная гормональная терапия после РПЭ не имеет преимуществ в выживаемости в течение 10 лет.

- Адъювантная гормональная терапия после РПЭ: расчетные показатели общего эффекта были намного более статистически значимыми ($p < 0,00001$) и свидетельствовали в пользу группы, получавшей гормональную терапию.

ОСЛОЖНЕНИЯ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Послеоперационные осложнения РПЭ перечислены в табл. 15.2. Смертность составляет 0-1,5%, мочевые свищи наблюдаются у 1,2-4% пациентов; недержание мочи, сохраняющееся более года, - у 7,7%. У мужчин, подвергающихся РПЭ, частота послеоперационных и поздних мочевых осложнений значительно снижалась, если процедура проводилась в стационаре с большим объемом вмешательств или хирургом, выполняющим большое количество таких процедур. Эректильная дисфункция развивалась почти у всех пациентов, но на ранних стадиях заболевания может быть применена нервосберегающая техника. Больные, которым выполняются нервосберегающие операции, могут иметь больший риск развития местного рецидива заболевания, и их следует отбирать очень тщательно.

Раздел II. РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Таблица 15.2. Осложнения радикальной простатэктомии

Осложнения	Доля, %
Интраоперационная смертность	0,0-2,1
Массивное кровотечение	1,0-11,5

Окончание табл. 15.2

Осложнения	Доля, %
Ранение прямой кишки	0,0-5,4
Тромбоз глубоких вен	0,0-8,3
Эмболия легочной артерии	0,8-7,7
Лимфоцеле	1,0-3,0
Мочевой свищ	0,3-15,4
Легкое недержание мочи	4,0-50,0

Выраженное недержание мочи	0,0-15,4
Импотенция	29,0-100,0
Стриктура шейки мочевого пузыря	0,5-14,6
Стриктура мочеточников	0,0-0,7
Стриктура уретры	2,0-9,0

КРАТКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПОКАЗАНИЙ К ПРОВЕДЕНИЮ НЕРВОСБЕРЕГАЮЩЕЙ ОПЕРАЦИИ

Нервосберегающая РПЭ может без опасений выполняться у большинства мужчин, подвергающихся РПЭ. За последнее десятилетие стал очевидным значительный сдвиг в сторону выявления менее распространенных опухолей. Еще более важно то, что возраст мужчин на момент постановки диагноза стал меньше, и они в большей степени заинтересованы в сохранении сексуальной функции. Тем не менее несомненные противопоказания к выполнению нервосберегающей РПЭ имеются у больных с высоким риском экстракапсулярной инвазии (любая cT3, cT2c), с суммой Глисона >7 по данным биопсии или более чем одним биопсийным столбиком с суммой Глисона >6 на ипсилатеральной стороне. В принятии решения могут помочь таблицы Partin.

При любых сомнениях относительно возможности оставления резидуальной опухоли хирург должен удалить сосудисто-нервный пучок. С другой стороны, при принятии такого решения может помочь срочное интраоперационное гистологическое исследование. Перед хирургическим вмешательством пациента следует проинформировать о риске, связанном с нервосберегающей операцией, возможностях хирурга и вероятности того, что для обеспечения адекватного контроля рака нервные пучки могут быть резецированы, несмотря на любой дооперационный оптимизм в пользу возможности их сохранения. Раннее назначение интракавернозной инъекционной

терапии может стимулировать восстановление потенции, а для подтверждения значимости трансплантации икроножного нерва требуется проведение дальнейших многоцентровых исследований. Наконец, остается противоречивым вопрос о раннем использовании ингибиторов фосфодиэстеразы 5 для ускорения восстановления эректильной функции.

Недавнее исследование показало отсутствие положительного эффекта ежедневного раннего применения варденафила по сравнению с применением варденафила «по требованию» в послеоперационном периоде.

Раздел II. РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

15.3. Лучевая терапия

Как и радикальная простатэктомия, лучевая терапия является радикальным методом лечения локализованного рака простаты.

При местнораспространенном раке простаты ЛТ проводится с целью повышения выживаемости пациентов и чаще сочетается с гормональной терапией.

Целью лучевой терапии является достижение наиболее точной терапевтической дозы ионизирующего излучения в ткани простаты при минимальном радиационном воздействии на окружающие органы и ткани. Варианты лучевой терапии: • Дистанционная лучевая терапия (ДЛТ): - фотонная:

- ◆ стандартная (конвенциональная);
- ◆ 3D-конформная;
- ◆ лучевая терапия с модуляцией интенсивности;
- корпускулярная:
- ◆ протонная (высокоэнергетические протоны);
- ◆ нейтронная (быстрые нейтроны);
- внутритканевая лучевая терапия (брахитерапия):
- ◆ временная;
- ◆ постоянная.

• Сочетанная лучевая терапия.

Дистанционная лучевая терапия

Наиболее распространенный способ ЛТ РПЖ - дистанционное фотонное облучение.

Рекомендуется проведение дистанционной лучевой терапии. Показания к ДЛТ:

- локализованный РПЖ (T1a-T2cN0M0);
- местнораспространенный РПЖ (T3-T4N0M0) (в сочетании с гормональной терапией).

Противопоказания к ДЛТ:

- абсолютные:
- предшествующее облучение малого таза;
- острый воспалительный процесс прямой кишки;
- постоянный уретральный катетер;
- ожирение IV степени;
- относительные:
- сниженная емкость мочевого пузыря;
- хроническая диарея;

- инфравезикальная обструкция, требующая надлобковой цистостомии;
- язвенный колит в стадии ремиссии. Преимущества ДЛТ:
- возможно полное излечение;
- нет необходимости в хирургическом лечении;
- лечение можно проводить амбулаторно. Недостатки ДЛТ:
- длительное лечение (1,5-2 мес);
- трудности в оценке эффективности лечения;

Раздел II. РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

- невозможность точного стадирования опухолевого процесса;
- неизлечиваемость сопутствующей доброкачественной гиперплазии;
- возможные осложнения;
- лучевая терапия может не являться необходимой у определенной категории больных.

Для стандартной (традиционной) лучевой терапии рекомендуется использовать методы планирования, при которых предстательная железа и семенные пузырьки идентифицируются на основе анатомической структуры окружающих органов (костные структуры, контрастирующий мочевого пузырь и прямая кишка).

Облучение рекомендуется проводить с четырех полей. Суммарная очаговая доза на предстательную железу должна составлять 65-70 Гр, на тазовые лимфатические узлы - 45-50 Гр, суточная доза облучения - 1,8-2,0 Гр.

При низком риске метастатического поражения лимфатических узлов облучение краевых зон не рекомендуется.

Для получения доз облучения > 72 Гр рекомендуется использовать конформную лучевую терапию или IMRT (интенсивная модулированная лучевая терапия, DLT с модуляцией интенсивности дозы). Если необходимо ввести дозы ≥ 78 Гр, рекомендуется использовать технику IGRT (лучевая терапия под визуальным контролем, DLT с модуляцией интенсивности под контролем динамической визуализации).

У пациентов с РПЖ низкого риска рекомендуется использовать УВЛ в дозах от 75,6 до 79,2 Гр в стандартном режиме фракционирования (с сопутствующим облучением семенных пузырьков или без него). У пациентов со средним или высоким риском доза 81 Гр должна считаться эффективной, поскольку более низкие дозы радиации связаны с худшими показателями выживаемости.

Факторы, влияющие на эффективность ЛТ локализованного РПЖ: • уровень ПСА;

- степень дифференцировки опухоли;
- клиническая стадия РПЖ;

Раздел II. РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

- суммарная очаговая доза.

Повышение суммарной очаговой дозы, подводимой к предстательной железе, приводит к улучшению результатов лучевого лечения РПЖ. В 4 рандомизированных исследованиях, включавших 1465 больных локализованным РПЖ, увеличение дозы облучения > 66 Гр приводило к снижению смертности от РПЖ на 29% по сравнению с пациентами, получившими дозу < 66 Гр.

В другом исследовании 5-летняя безрецидивная выживаемость больных, получивших дозу ≥ 72 Гр, составила 87% по сравнению с 55% в группе больных, получивших дозу < 72 Гр.

Повышение суммарной очаговой дозы при проведении конвенциональной ЛТ неизбежно ведет к увеличению побочных реакций и осложнений, связанных с увеличением лучевой нагрузки на окружающие органы и ткани. Для повышения эффективности лучевого лечения с одновременным снижением радиационных осложнений разработана методика 3D-конформной ЛТ, при которой клинический объем облучения соответствует индивидуальной кривизне границ и форме предстательной железы. Методика 3D-конформного облучения предусматривает проведение ряда мероприятий:

- иммобилизацию больного с помощью специальных устройств;
- топометрию на компьютерном томографе;
- 3D-планирование;
- применение многолепестковых сложных коллиматоров;
- применение компьютерной системы анализа и слежения за распределением доз.

Применение конформной ЛТ позволяет существенно уменьшить лучевую нагрузку на мочевого пузырь и прямую кишку. Так, объем прямой кишки, на который попадает доза 66 Гр и выше, составляет 33,7% при конформном облучении и 62,7% при конвенциональном, объем мочевого пузыря - соответственно 22,0 и 50,5%.

Осложнения ДЛТ:

- недержание мочи - 0-1,4%;
- эректильная дисфункция - 55-67%;
- диарея - 1,4-7,7%;

Раздел II. РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

- стриктуры уретры - 2,6-11,0%;

- гематурия - 2,6-10,8%;
- постоянная гематурия - 1,0-2,7%;
- ректальное кровотечение - 2,6-14,9%;
- постоянное ректальное кровотечение - 0-2,7%.

Результаты ДЛТ при лечении локализованного РПЖ представлены в табл. 15.3.

Более современными методиками ЛТ являются лучевая терапия с модуляцией интенсивности (IMRT) и лучевая терапия, ориентированная на положение простаты в режиме реального времени (IGRT).

Таблица 15.3. Результаты дистанционной лучевой терапии (по данным разных авторов)

Автор	Число больных	Характеристика больных	Доза, Гр	Срок наблюдения, годы	Безрецидивная выживаемость, %
I. Fiveash и соавт. (2000)	102	T1-2, сумма баллов по шкале Глисона 8-10	<70 >70	5	88-65
A. Pollack и соавт. (2002)	301	T1-3, ПСА >10 нг/мл	78 70	6	62-43
P. Kupelian и соавт. (2000)	1041	T1-2	>72 <72	8	87-51
M. Zelefsky и соавт. (1998)	743	Промежуточный риск	>75,6 <70,2	4	79-55

Рецидивом РПЖ после проведенной ЛТ, по определению Американского общества радиологической онкологии (American Society for Radiation Oncology - ASTRO), принято считать три последовательных повышения уровня ПСА после минимального уровня маркера, достигнутого по окончании лучевой терапии.

15.4. Брахитерапия (внутриканевая лучевая терапия)

Рекомендуется проведение брахитерапии.

Брахитерапия заключается во введении (имплантации) радиоактивных источников в ткань предстательной железы. Для терапии РПЖ применяют постоянную (низкодозную) и временную (высокодозную) брахитерапию.

Для временного введения применяют изотоп ¹⁹²Ir, после подведения необходимой дозы к предстательной железе радиоактивные иглы удаляют. Высокодозную брахитерапию используют при местнораспространенном РПЖ (T3N0M0) в сочетании с дистанционным облучением.

При локализованном РПЖ чаще применяют постоянную брахитерапию, при которой в предстательную железу вводят радиоактивные зерна (гранулы) ¹²⁵I (период полураспада - 60 дней) или ¹⁰³Pd (период полураспада - 17 дней). Благодаря более гомогенному распределению ионизирующего излучения брахитерапия позволяет подвести более высокую суммарную очаговую дозу к предстательной железе с меньшим лучевым воздействием на окружающие ткани, чем при проведении ДЛТ. Радиоактивные источники внедряют через промежность под контролем трансректального УЗИ. Доза облучения при имплантации ¹²⁵I составляет 140-160 Гр, при имплантации ¹⁰³Pd - 115-120 Гр.

Раздел II. РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Показания к брахитерапии:

- опухоли T1c-T2b;
 - уровень ПСА <10 нг/мл;
 - дифференцировка <7 баллов по шкале Глисона;
 - объем предстательной железы <50 см³.
- Противопоказания к брахитерапии:
- опухоли с плохим прогнозом;

- объем предстательной железы >60 см³;
- предшествующая ТУР ПЖ (относительное противопоказание);
- выраженная дизурия, инфравезикальная обструкция (относительное противопоказание).

Преимущества брахитерапии:

- однократная амбулаторная процедура;
- онкологические результаты не уступают таковым оперативного лечения у больных с хорошим или промежуточным прогнозом;
- низкий риск развития недержания мочи (кроме больных с предшествующей ТУР ПЖ);

• потенция сохраняется у большинства больных. Недостатки брахитерапии:

- необходима анестезия;
- нерадикальный метод лечения при экстрапростатической инвазии (необходимо тщательное стадирование);
- необходим отбор больных:

- не показана при объеме предстательной железы >50 см³;

- не показана при выраженных расстройствах мочеиспускания (суммарный балл International Prostate Symptom Score >20);
- не определен риск позднего недержания мочи;
- возможна острая задержка мочеиспускания. Результаты брахитерапии представлены в табл. 15.4.

Таблица 15.4. Результаты брахитерапии (по данным разных авторов)

Автор	Число больных	Количество опухолей T1/T2, %	Количество опухолей >6 баллов по шкале Глисона, %	Средний уровень ПСА, нг/мл	Средний срок наблюдения, мес	Выживаемость, %
J. Blasko и соавт. (2000)	230	30/70	40	7,3	41,5	83,5
D. Brachman и соавт. (2000)	695	17/83	15	-	51	64
M. Zelefsky и соавт. (2000)	248	58/42	25	7	48	71
H. Ragde и соавт. (2000)	147	22/78	0	8,8	93	66

Рекомендуется проведение брахитерапии пациентам с местнораспространенным РПЖ в комбинации с дистанционным облучением.

Рекомендуется 3D-конформная ЛТ с или без ЛТ с модуляцией интенсивности даже у молодых пациентов с локализованным РПЖ стадии T1c-T2cN0M0, которые отказались от хирургического лечения.

Рекомендовано для пациентов с высоким риском проведение долгосрочной андрогендепривационной терапии до или во время ДЛТ, так как это улучшает показатели общей выживаемости.

Раздел II. РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Рекомендуется пациентам с местнораспространенным РПЖ (T3-4, N0M0), которым достаточно проведения ДЛТ, проводить лечение по схеме ДЛТ + долгосрочная андрогендепривационная терапия, а использование одной только андрогендепривационной терапии считается нецелесообразным.

Рекомендуется трансперинеальная интерстициальная брахитерапия с установкой постоянных источников при стадии cT1-T2a, суммой Глисона <7 (или 3 + 4), ПСА <10 нг/мл, объемом предстательной железы <50 мл, без предыдущей ТУР ПЖ и с низким показателем по шкале International Prostate Symptom Score.

Рекомендуется проведение ранней послеоперационной ДЛТ после РПЭ, что может улучшить биохимические показатели и показатель имплантатов может быть альтернативным методом лечения для пациентов с РПЖ выживаемости без клинического рецидива у пациентов с патоморфологической стадией T4N0M0 R+. При этом наибольший эффект достигается у пациентов с положительным хирургическим краем.

Рекомендована у пациентов с патоморфологической стадией опухоли T2-3N0M0 «спасительная» ДЛТ в случае сохраняющегося повышенного уровня ПСА или биохимического рецидива, но до повышения уровня ПСА до 0,5 нг/мл.

Рекомендована комбинация сопутствующей и адъювантной гормональной терапии (ГТ) общей продолжительностью 3 года с ДЛТ для улучшения показателей общей выживаемости у пациентов с местнораспространенным РПЖ стадии T3-4N0M0 и общим состоянием по шкале Всемирной организации здравоохранения 0-2.

Рекомендован короткий курс ГТ до и во время проведения ДЛТ, что благоприятно влияет на показатель общей выживаемости у пациентов с местнораспространенным РПЖ стадии T2c-T3N0-X и суммой Глисона 2-6.

Рекомендовано проведение ДЛТ на область таза и длительный курс ранней адъювантной ГТ у пациентов с РПЖ группы очень высокого риска стадии c - pN1M0 без тяжелых сопутствующих заболеваний, что улучшает биохимические показатели, показатели общей выживаемости, частоты рецидивов, метастазирования.

Раздел II. РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Адъювантная ГТ после ДЛТ или брахитерапии:

- должна быть проведена в течение не менее 2-3 лет после облучения (в группе пациентов высокого риска);

- достоверно улучшает безрецидивную выживаемость больных;
- достоверно улучшает общую выживаемость у больных с плохим прогнозом (местнораспространенные опухоли стадии Т3-4; дифференцировка опухоли по шкале Глисона 7-10 баллов).

Таблица 15.5. Рекомендации по терапии рецидива после лучевой терапии у больных раком предстательной железы

Рекомендации	Уровень достоверности
У тщательно отобранных, информированных больных с верифицированным местным рецидивом после лучевого лечения и отсутствием признаков генерализации заболевания может быть проведена «спасительная» простатэктомия. Показаниями могут быть: уровень ПСА <10 нг/мл, время удвоения ПСА >12 мес, дифференцировка опухоли по шкале Глисона <7 баллов, а также при наличии верифицированного рецидива после низкодозной брахитерапии	3
У больных с наличием противопоказаний к хирургическому лечению могут быть применены методики криоабляции, высокоинтенсивного сфокусированного ультразвука (high intensity focused ultrasound - HIFU) или интерстициальной брахитерапии	3
У больных при подозрении на генерализацию заболевания рекомендуется проведение немедленной ГТ для снижения риска появления отдаленных метастазов	1b
Не рекомендовано рутинное использование андрогендепривационной терапии у пациентов с биохимическим рецидивом и асимптомным течением болезни, а также у больных с временем удвоения ПСА >12 мес	3

Рекомендуется следовать следующим положениям при развитии рецидива заболевания после проведения ЛТ (табл. 15.5).

15.5. Минимально инвазивные методы лечения рака предстательной железы

К минимально инвазивным методам лечения РПЖ относятся криоабляция простаты и абляция предстательной железы с помощью высокоинтенсивного сфокусированного ультразвука (HIFU). Криоабляция простаты является хорошо изученным альтернативным методом терапии РПЖ, в то время как HIFU продолжает оставаться изучаемым методом.

Фокальная терапия РПЖ с помощью различных методик (криоабляции, ультразвуковой или лазерной абляции и пр.) активно изучается во многих клиниках.

Рекомендовано выполнение криоабляции простаты в качестве альтернативного метода лечения рака простаты пациентам, которым не может быть проведено оперативное лечение и ЛТ.

Рекомендуется обсуждение с пациентом отсутствия результатов сравнительных исследований с длительным (более 10 лет) периодом наблюдения при принятии решения о выполнении абляции предстательной железы с помощью высокоинтенсивного сфокусированного ультразвука (HIFU).

Не рекомендуется применение фокальной терапии в качестве альтернативного метода лечения рака простаты.

15.6. Гормональная терапия

Гормонотерапия как самостоятельный вариант лечения РПЖ рекомендуется с паллиативной целью, но гормональные препараты могут быть показаны в сочетании с радикальным оперативным или лучевым лечением как комбинированная противоопухолевая терапия.

Раздел II. РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В основе механизма действия эндокринного лечения лежит снижение концентрации тестостерона в клетках предстательной железы, которое может быть реализовано двумя механизмами:

- подавлением секреции андрогенов яичками (достигается снижение концентрации сывороточного тестостерона);
- конкурентным взаимодействием с андрогенными рецепторами в ядрах клеток предстательной железы (достигается снижение внутриклеточной концентрации тестостерона, уровень сывороточного тестостерона не снижается).

Методы гормональной терапии:

- двусторонняя орхидэктомия;
- терапия агонистами лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона (ЛГРГ);
- терапия антагонистами ЛГРГ;
- эстрогенотерапия;
- максимальная (комбинированная) андрогенная блокада;
- монотерапия антиандрогенами.

ДВУСТОРОННЯЯ ОРХИДЭКТОМИЯ

Рекомендуется выполнение двусторонней орхидэктомии в качестве основного способа (золотой стандарт) гормональной терапии РПЖ, с которым сравнивают остальные методы эндокринного лечения.

Преимущества хирургической кастрации:

- быстрое снижение концентрации тестостерона в сыворотке (концентрация тестостерона снижается на 95% в течение 3-12 ч);
- технически несложная операция;
- относительно низкая стоимость лечения. Двусторонняя орхидэктомия эффективна у 80-85% больных с первично выявленным гормонально чувствительным РПЖ.

Основные побочные эффекты и осложнения хирургической кастрации:

- эректильная дисфункция;
- приливы;
- остеопороз;
- мышечная атрофия;
- нарушения липидного обмена;
- гинекомастия;
- нервно-психические расстройства.

Побочные эффекты двусторонней орхидэктомии существенно ухудшают качество жизни больных РПЖ. Кроме того, хирургическая кастрация не позволяет проводить у больного интермиттирующую андрогенную блокаду.

Раздел II. РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Показания к хирургической кастрации:

- локализованный РПЖ (T1-2N0M0) - при невозможности проведения радикального лечения;
- местнораспространенный РПЖ (T3-4N0M0) - в качестве самостоятельного лечения или адъювантной терапии после оперативного или лучевого лечения;
- метастатический РПЖ (T1-4N1M0, N1-4N0M1).

АГОНИСТЫ ЛЮТЕИНИЗИРУЮЩЕГО ГОРМОНА РЕЛИЗИНГ-ГОРМОНА

Рекомендуется назначение синтетических агонистов/антагонистов нативного гипоталамического ЛГРГ (медикаментозная кастрация) при наличии показаний и отсутствии противопоказаний, поскольку данный метод является равноэффективным хирургической кастрации.

В основе механизма действия агонистов ЛГРГ лежит десенсибилизация рецепторов к релизинг-гормону, ведущая к снижению продукции лютеинизирующего гормона гипофиза и в дальнейшем к снижению выработки тестостерона клетками Лейдига в яичках. После введения агонистов ЛГРГ отмечают кратковременное повышение концентрации тестостерона на 3-5-й день (синдром «вспышки») с последующим снижением ее до посткастрационного уровня на 21-28-й день. Для профилактики синдрома «вспышки» у больных метастатическим РПЖ перед введением агониста ЛГРГ и в течение 1-й недели терапии следует назначать антиандрогены.

Побочные эффекты и осложнения терапии агонистами ЛГРГ такие же, как при хирургической кастрации.

Показания к применению агонистов ЛГРГ:

- локализованный РПЖ (T1-2N0M0) - при невозможности или отказе пациента от проведения радикального лечения (как при наличии, так и в отсутствие симптомов, при времени удвоения ПСА менее 12 мес и уровне общего ПСА более 50 нг/мл, а также в случае наличия низкодифференцированной опухоли) или в качестве неоадъювантной терапии перед радикальным лучевым лечением;

Раздел II. РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

- местнораспространенный РПЖ (T3-4N0M0) - в качестве самостоятельного лечения или неоадъювантной и адъювантной терапии в сочетании с оперативным или лучевым лечением;
- метастатический РПЖ (T1-4N1M0, N1-4N0M1).

В настоящее время для лечения РПЖ рекомендованы следующие агонисты ЛГРГ:

- Гозерелин 3,6 мг под кожу передней брюшной стенки 1 раз в 28 дней или 10,8 мг под кожу передней брюшной стенки 1 раз в 3 мес; лекарственный препарат находится в депонированной форме в шприц-тюбике, готов к употреблению.
- Лейпрорелин 7,5 мг внутримышечно 1 раз в 28 дней, 22,5 мг 1 раз в 3 мес, 45 мг 1 раз в 6 мес; лекарственный препарат растворяют непосредственно перед инъекцией, вводят в виде суспензии.
- Трипторелин 3,75 мг внутримышечно 1 раз в 28 дней или трипторелин 11,25 мг внутримышечно или подкожно 1 раз в 3 мес; лекарственный препарат растворяют непосредственно перед инъекцией, вводят в виде суспензии.
- Бусерелин 3,75 мг внутримышечно 1 раз в 28 дней; лекарственный препарат растворяют непосредственно перед инъекцией, вводят в виде суспензии.

Уровень убедительности рекомендаций - А (уровень достоверности доказательств - 1).

Лечение агонистами ЛГРГ проводят длительно, до развития рефрактерности к гормональному воздействию. Некоторые авторы рекомендуют применение агонистов ЛГРГ в режиме прерывистой (интермиттирующей) терапии, однако эффективность интермиттирующей блокады остается дискуссионной.

АНТАГОНИСТЫ ЛЮТЕИНИЗИРУЮЩЕГО ГОРМОНА РИЛИЗИНГ-ГОРМОНА

В отличие от агонистов ЛГРГ, антагонисты конкурентно связываются с ЛГРГ рецепторами в гипофизе; при этом не возникает эффекта «вспышки». Многие антагонисты ЛГРГ прошлого поколения вызывали развитие тяжелых гистамин-опосредованных побочных эффектов. До недавнего времени не существовало депо-форм этих лекарственных препаратов.

Раздел II. РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Дегареликс - наиболее изученный антагонист ЛГРГ для подкожного введения 1 раз в месяц. Основываясь на результатах крупного рандомизированного исследования (n = 610), стандартная доза дегареликса должна составлять 240 мг в первый месяц с последующим применением инъекций по 80 мг ежемесячно. Основным специфическим побочным эффектом дегареликса была боль в зоне инъекции (средней или легкой степени), выявленная у 40% пациентов преимущественно после первого введения.

Рекомендуется применение антагонистов ЛГРГ при наличии показаний и отсутствии противопоказаний.

АНТИАНДРОГЕНЫ

К антиандрогенам относятся стероидные и нестероидные лекарственные препараты. Рекомендуется назначение антиандрогенов стероидных или нестероидных препаратов при наличии показаний и отсутствии противопоказаний.

В основе механизма действия стероидных антиандрогенов лежит не только блокирование андрогенных рецепторов в клетках предстательной железы, но и центральное прогестиноподобное действие, что приводит к снижению сывороточной концентрации тестостерона, дигидротестостерона и ЛГРГ. К стероидным антиандрогенам относятся ципротерон, мегестрол и хормадинон. Ципротерон назначают в комбинации с хирургической кастрацией или агонистами ЛГРГ в дозе 100-150 мг перорально ежедневно, в виде монотерапии - 250-300 мг перорально ежедневно. Побочные эффекты стероидных антиандрогенов: сердечно-сосудистые осложнения;

- снижение потенции и либидо;
- гинекомастия и болезненность грудных желез;
- гастроинтестинальные расстройства.

Ципротерон чаще назначают в комбинации с хирургической или медикаментозной кастрацией (в том числе для профилактики синдрома «вспышки»). В режиме монотерапии ципротерон имеет равную эффективность с диэтилstilбэстролом и флутамидом.

Раздел II. РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Механизм действия нестероидных (чистых) антиандрогенов связан с конкурентным взаимодействием с андрогенными рецепторами и их ингибированием. При применении нестероидных антиандрогенов в режиме монотерапии концентрация сывороточного тестостерона возрастает. К нестероидным антиандрогенным препаратам относят бикалутамид, флутамид, нилутамид.

Показания к назначению антиандрогенов:

- локализованный РПЖ (T1-2N0M0) - при невозможности проведения радикального лечения;
- местнораспространенный РПЖ (T3-4N0M0) - в качестве самостоятельного лечения или адъювантной терапии после оперативного или лучевого лечения;
- метастатический РПЖ (T1-4N1M0, N1-4N0M1).

Флутамид назначают по 250 мг 3 раза в сутки перорально. Препарат применяют в режиме максимальной андрогенной блокады, реже - в режиме монотерапии. Побочные эффекты флутамида:

- гастроинтестинальные расстройства (диарея, тошнота, рвота);
- гинекомастия;
- нарушения функции печени;
- снижение либидо.

Нилутамид назначают по 150 мг 2 раза в сутки в течение 4 нед, в дальнейшем в дозе 150 мг/сут. Препарат применяют в комбинации с хирургической или медикаментозной кастрацией.

Побочные эффекты нилутамида:

- гастроинтестинальные расстройства (тошнота, рвота, нарушение аппетита);
- нарушения аккомодации;
- интерстициальный легочный синдром;
- анемия;
- нарушения функции печени.

Бикалутамид в режиме максимальной андрогенной блокады назначают в дозе 50 мг перорально ежедневно. В режиме монотерапии препарат назначают в дозе 150 мг/сут. При сравнении монотерапии бикалутамида в дозе 150 мг с хирургической или медикаментозной

кастрацией отмечаются одинаковая эффективность данных схем лечения у больных с местнораспространенным РПЖ (M0) и преимущество кастрации в отношении

Раздел II. РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

нии выживаемости у больных с метастатическим РПЖ (M1), при этом качество жизни и сексуальная функция при терапии бикалутамидом в дозе 150 мг достоверно лучше (уровень убедительности рекомендаций - В, уровень достоверности доказательств - 2). Побочные эффекты бикалутамида:

- гинекомастия;
- болезненность грудных желез;
- гастроинтестинальные расстройства (редко).

ГОРМОНАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДРУГИХ КЛАССОВ

Рекомендуется применение кетоконазола - противогрибкового препарата, угнетающего синтез андрогенов надпочечников. Применяют в качестве второй линии гормональной терапии метастатического РПЖ на фоне прогрессирования процесса после проведения максимальной андрогенной блокады. Кетоконазол назначают перорально в дозе 400 мг 3 раза в сутки.

Аминоглутетимид также ингибирует продукцию андрогенов надпочечниками за счет блокирования цитохрома P450. Препарат назначают при рефрактерности к основным гормональным препаратам.

Кастрация рекомендована пациентам, имеющим показания к операции.

Кастрация - стандартный и рекомендованный метод лечения с высоким уровнем достоверности доказательств - 1, несмотря на то, что рандомизированные контролируемые исследования не проводились.

Показания для кастрации:

- Стадия M1, наличие симптомов заболевания.

Преимущества: снижение симптомов и риска возможных серьезных осложнений распространенного рака (компрессия спинного мозга, патологические переломы, обструкция мочеточников, висцеральные метастазы).

- Стадия M1, без симптомов заболевания.

Преимущества: ранняя кастрация замедляет прогрессирование симптомов и предотвращает серьезные осложнения, связанные с прогрессией РПЖ (уровень убедительности рекомендаций - А, уровень достоверности доказательств - 1b).

Раздел II. РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Для хорошо информированных пациентов приемлемым вариантом может быть протокол активного клинического наблюдения, если основной целью является выживаемость (уровень убедительности рекомендаций - А, уровень достоверности доказательств - 1b).

Антиандрогены

Рекомендован короткий курс антиандрогенной терапии.

Снижение риска возникновения эффекта «вспышки» у пациентов с метастатическим РПЖ, которые получают аналоги ЛГРГ. Необходимо начать лечение одновременно, т.е. в день первого приема аналога ЛГРГ, или осуществлять прием в течение 7 дней до первой инъекции ЛГРГ. Продолжительность лечения - 3 нед.

Длительный курс антиандрогенной терапии рекомендован у тщательно отобранных и мотивированных пациентов с низким уровнем ПСА.

Интермиттирующее лечение

Рекомендовано проведение интермиттирующего лечения.

Противопоказания для различных видов гормональной терапии представлены в табл. 15.6.

Таблица 15.6. Противопоказания для различных видов гормональной терапии

Вид терапии	Противопоказания
Двусторонняя орхидэктомия	Отрицательный психологический настрой пациента в отношении возможности подвергнуться хирургической кастрации
Терапия эстрогенами	Наличие сердечно-сосудистых заболеваний
Монотерапия агонистами ЛГРГ	Пациенты с метастатическим РПЖ с высоким риском развития эффекта «вспышки»
Терапия антиандрогенами	В качестве первичной терапии локализованного РПЖ

15.7. Метастатический рак предстательной железы

ГОРМОНОЧУВСТВИТЕЛЬНЫЙ РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Все больные с впервые установленным метастатическим РПЖ могут быть условно разделены на 2 подгруппы в зависимости от степени распространенности опухолевого процесса:

- незначительная степень распространенности: отсутствие висцеральных метастазов и минимальное поражение костей (менее 4 метастазов в костях);
 - значительная распространенность: наличие висцеральных метастазов и/или множественные (>4) метастазы в костях, из них как минимум один метастаз - вне костей таза или позвоночника.
- Незначительная распространенность процесса

Для данной группы больных в качестве первой линии лечения рекомендуется андрогенная депривация (хирургическая или медикаментозная кастрация).

Раздел II. РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Хирургическая кастрация предусматривает выполнение двусторонней орхидэктомии или двусторонней энуклеации паренхимы яичек.

Медикаментозная кастрация осуществляется с помощью аналогов или антагонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (ГРГ). Для лечения РПЖ используются следующие аналоги ГРГ: гозерелин (3,6 мг подкожно 1 раз в 28 дней или 10,8 мг подкожно 1 раз в 84 дня), трипторелин (3,75 мг внутримышечно 1 раз в 28 дней или 11,25 мг внутримышечно 1 раз в 84 дня), лейпрорелин (7,5 мг внутримышечно 1 раз в 28 дней или 22,5 мг 1 раз в 84 дня) или бусерелин (3,75 мг внутримышечно 1 раз в 28 дней). Для предотвращения синдрома «вспышки» одновременно с агонистами ГРГ проводится индукционная терапия антиандрогенами в течение первых 2-4 нед. К группе антагонистов ГРГ относится препарат дегареликс, который вводится подкожно в начальной (индукционной) дозе 240 мг с последующей поддерживающей терапией в дозе 80 мг 1 раз в мес. Назначение антагонистов ГРГ позволяет избежать феномена «вспышки», который характерен для аналогов ГРГ. Интермиттирующая андрогенная блокада, по данным ряда исследований, не обладает преимуществами по сравнению с непрерывным режимом в отношении времени до прогрессирования или общей выживаемости. Тем не менее интермиттирующая андрогенная блокада позволяет снизить частоту побочных эффектов и уменьшить стоимость лечения. При проведении интермиттирующей андрогенной блокады следует использовать только препараты, снижающие тестостерон ниже кастрационного уровня. Продолжительность начального (индукционного) курса должна составлять 6-9 мес. Пациент должен быть подробно информирован и строго соблюдать режим лечения. Критерием перевода больного на интермиттирующую андрогенную блокаду после индукционного курса кастрационной терапии является достижение уровня ПСА <4 нг/мл при метастатическом РПЖ и 0,5 нг/мл при рецидиве РПЖ. При интер-миттирующей андрогенной блокаде необходимо строгое динамическое наблюдение пациента с клиническим осмотром 1 раз в 3-6 мес. Контроль уровня ПСА следует

Раздел II. РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

проводить с такой же периодичностью и в одной и той же лаборатории, чтобы иметь возможность оценить динамику изменения ПСА (результаты измерения уровня ПСА в разных лабораториях могут различаться). Лечение необходимо возобновить либо в случае клинического прогрессирования заболевания, либо при превышении эмпирически установленного порогового уровня ПСА (4 нг/мл - при отсутствии метастазов и 10-15 нг/мл - при метастатическом РПЖ) (табл. 15.7). В этом случае проводится такой же курс не менее 3-6 мес. Последующие циклы терапии следует проводить по той же схеме до появления первых признаков резистентности к кастрации.

Таблица 15.7. Рекомендуемая лекарственная терапия рака предстательной железы

Аналоги ГРГ	Гозерелин 3,6 мг подкожно 1 раз в 28 дней или 10,8 мг 1 раз в 84 дня Бусерелин 3,75 мг внутримышечно 1 раз в 28 дней Лейпрорелин 7,5 мг внутримышечно 1 раз в 28 дней или 22,5 мг 1 раз в 84 дня Трипторелин 3,75 мг внутримышечно 1 раз в 28 дней или 11,25 мг 1 раз в 84 дня
Антиандрогены	Стероидные Ципротерона ацетат 100 мг внутрь 2 раза в день Нестероидные, 1 поколение Флутамид 250 мг 3 раза/сут. каждые 8 часов Бикалутамид 50 мг внутрь 1 раз в сутки в комбинации с АДТ для предотвращения феномена «вспышки» или 150 мг 1 раз в сутки в монорежиме

Окончание табл. 15.7

Антиандрогены	Нестероидные, 2 поколение Энзалутамид 160 мг внутрь 1 раз в сутки Апалутамид 240 мг 1 раз в сутки
Другие антагонисты гормонов и родственные соединения	Абиратерона ацетат 1000 мг/сут внутрь однократно в комбинации с глюкокортико-стероидами (преднизолоном 10 мг/сут внутрь однократно) Энзалутамид* 160 мг/сут внутрь однократно
Химиопрепараты	Доцетаксел* 75 мг/м ² в/в 1 раз в 3 нед (в комбинации с преднизолоном 10 мг/сут внутрь однократно) Кабазитаксел* 20 мг/м ² в/в 1 раз в 3 нед (в комбинации с преднизолоном 10 мг/сут внутрь однократно) Митоксантрон* 10 мг/м ² в/в каждые 3 нед (в комбинации с преднизолоном 10 мг/сут внутрь однократно)

* Лечение проводится на фоне продолжающейся андрогенной депривации.

При прогрессировании процесса на фоне хирургической или медикаментозной кастрации такие гормональные манипуляции, как добавление или увеличение дозы антиандрогенов,

отмена антиандрогенов («эффект отмены»), назначение глюкокор-тикостероидов, кетоконазола, использование эстрогенов (гексэстрол), позволяют у отдельных больных на короткое время достигнуть снижения ПСА, но существенно не улучшают выживаемость. Применение эстрогенов ассоциируется с высоким риском осложнений. Данные варианты терапии в настоящее время не рекомендованы к клиническому использованию.

Значительная степень распространенности процесса

В качестве первой линии терапии рекомендуются следующие варианты лечения:

- комбинированная химиогормонотерапия (при отсутствии противопоказаний): доцетаксел 75 мг/м² в/в капельно каждые 3 нед (до 6 курсов) в комбинации с андрогенной депривацией (до прогрессирования). Частота фебрильной ней-тропении на фоне лечения может достигать 8% и требует тщательного наблюдения за больным и мониторинга показателей крови;

Раздел II. РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

- комбинированная ГТ: андрогенная депривация в комбинации с абиратероном 1000 мг/сут (+ преднизолон 10 мг/сут) ежедневно до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности.

Данные подходы обеспечивают существенное увеличение времени до прогрессирования и общей выживаемости больных.

КАСТРАЦИОННО-РЕЗИСТЕНТНЫЙ РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В процессе лечения опухоль неизбежно приобретает черты рефрактерного к кастрации РПЖ, о чем свидетельствуют рост ПСА и клинические признаки про-

грессирования (увеличение существующих или появление новых метастатических очагов), несмотря на кастрационный уровень тестостерона в сыворотке крови (менее 50 нг/мл).

Больным кастрационно-резистентным РПЖ рекомендуется химиотерапия или ГТ на фоне продолжающейся андрогенной депривации.

Первичный кастрационно-резистентный рак предстательной железы на фоне кастрационной терапии

У больных, не получавших ранее комбинированную ГТ (андрогенная депривация + абиратерон) или химиогормонотерапию (андрогенная депривация + доцетаксел) по поводу гормоночувствительного РПЖ, возможны следующие варианты лечения:

- химиотерапия доцетакселом;
- ГТ абиратероном или энзалутамидом;
- радионуклидная терапия ²²³Ra (при метастазах в костях и отсутствии висцеральных метастазов) на фоне продолжения кастрационной терапии.

ГТ используется только у больных с минимальными симптомами метастатического процесса, потенциальной гормоночувствительностью (продолжительность предшествующей андрогенной депривации >12 мес) и отсутствием висцеральных метастазов. Абиратерона ацетат является ингибитором CYP17, блокирующим биосинтез андрогенов, и назначается в дозе 1000 мг/сут внутрь в комбинации с преднизолоном 10 мг/сут внутрь ежедневно. Энзалутамид является ингибитором андрогеновых рецеп-

Раздел II. РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

торов: связываясь с ними, он блокирует их транслокацию и дальнейшее связывание с дезоксирибонуклеиновыми кислотами в ядре опухолевых клеток; назначается в дозе 160 мг/сут и не требует назначения преднизолона. Доцетаксел может использоваться у пациентов с первичным кастрационно-резистентным РПЖ вне зависимости от потенциальной гормональной чувствительности при отсутствии противопоказаний к химиотерапии;

назначается в дозе 75 мг/м² в/в в комбинации с преднизолоном 10 мг/сут на фоне продолжающейся андрогенной депривации; интервал между введениями - 3 нед, длительность лечения - до 10 курсов (при отсутствии прогрессирования) или до непереносимой токсичности.

Кастрационно-резистентный рак предстательной железы при прогрессировании после доцетаксела

Назначения кабазитаксела, энзалутамида, абиратерона или ²²³Ra являются возможными опциями, которые продемонстрировали эффективность в рандомизированных исследованиях.

Кабазитаксел (производное таксанов) назначается в дозе 20 мг/м² 1 раз в 3 нед в комбинации с преднизолоном 10 мг/сут. Использование кабазитаксела в дозе 20 мг/м² не приводит к снижению эффективности терапии, но значительно улучшает переносимость лечения.

Предклинические и клинические данные демонстрируют, что между доцетакселом и кабазитакселом отсутствует полная перекрестная резистентность.

Кастрационно-резистентный рак предстательной железы при прогрессировании после химиогормонотерапии (андрогенная депривация в комбинации с доцетакселом)

Больным, получавшим ранее химиогормонотерапию (андрогенная депривация в комбинации с доцетакселом) по поводу гормоночувствительного РПЖ, при развитии кастрационно-

резистентного РПЖ возможно назначение абиратерона, энзалу-тамида, кабазитаксела или 223Ra. Оптимальная последовательность назначения этих вариантов лечения не определена.

Раздел II. РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Кастрационно-резистентный рак предстательной железы с изолированным поражением костей. Больным кастрационно-резистентным РПЖ с изолированными метастазами в костях (без висцеральных метастазов) возможно проведение терапии радио-модифицирующим препаратом 223Ra (6 инъекций по 55 кБк/кг каждые 4 нед). Показанием для начала терапии является наличие ≥ 3 метастатических очагов с подтвержденной метаболической активностью при стандартной остеосцинтиграфии с препаратами Tc-99m или при ПЭТ с NaF18. 223Ra является α -излучающим радионуклидом, в основе механизма действия которого лежит способность конкурентно замещать кальций и образовывать комплексное соединение с гидроксипатитами костной ткани, что обеспечивает избирательное воздействие на зоны патологически усиленного минерального метаболизма (метастатические очаги в костях). Данная терапия существенно (на 6 мес) увеличивает время до развития осложнений со стороны костной системы, увеличивает общую выживаемость, уменьшает интенсивность болевого синдрома, обладает минимальной миелотоксичностью. Работа с данным препаратом должна осуществляться в соответствии с нормами радиационной безопасности в специализированном лечебном учреждении. Применение других радиофармпрепаратов, основанных на β -эмиттерах (самария оксабифор 153Sm, стронция хлорид 89Sr), может быть рекомендовано в качестве средства длительного и стойкого подавления болевого синдрома. Влияние данных препаратов на выживаемость без прогрессирования и общую выживаемость больных в рандомизированных исследованиях не изучалось.

МЕТАСТАТИЧЕСКОЕ ПОРАЖЕНИЕ КОСТЕЙ СКЕЛЕТА

Наряду с противоопухолевой терапией рекомендуется назначение ОМА-бисфосфонатов и деносумаба, способствующих репарации костной ткани и уменьшению интенсивности болевого синдрома. Добавление золедроновой кислоты к химиотерапии с целью профилактики костных осложнений способствует уменьшению частоты скелетных событий (переломы, потребность в паллиативной ЛТ, компрессия спинного мозга), но не увеличивает время до прогрессирования и общую выживаемость. Деносумаб представляет собой человеческое моноклональное антитело, ингибирующее RANK-лиганд - регулятор активности остеокластов. Деносумаб применяется в дозе 120 мг подкожно 1 раз в 4 нед. Паллиативная ЛТ в режиме одной фракции (8 Гр за одну фракцию) - высокоэффективный метод купирования боли и уменьшения риска патологического перелома в облучаемом объеме.

Раздел II. РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Глава 16. Часто задаваемые пациентами вопросы

1. Как часто встречается рак предстательной железы?

В возрасте 60-70 лет у 40% мужчин имеется микроскопический РПЖ. В связи с особенностями клинического течения опухоль может долгие годы не сказываться на самочувствии больного. Латентная форма РПЖ переходит в клинически значимую только в 10% случаев и приводит к смерти лишь 3-5% больных.

2. Существуют ли группы риска для этого заболевания?

Более подвержены развитию рака простаты люди пожилого возраста, люди африканской расы, а также те, у кого в семье уже были случаи заболевания РПЖ среди родственников. Случаи диагностирования рака простаты увеличиваются с возрастом.

У мужчин до 40 лет приходится 1 случай на 10 000 чел., в возрасте от 60 до 70 лет - уже 1 случай на 14 мужчин. Более 65% всех случаев диагностики рака простаты приходится на мужчин старше 65 лет.

3. Каковы симптомы рака простаты?

Если рак диагностирован на самых ранних стадиях, большинство мужчин не испытывают никаких симптомов. У некоторых мужчин наблюдаются жжение при мочеиспускании, нарушение эрекции, боли в нижней части спины, верхней части бедер. Здесь необходимо помнить, что если вам за 40 и вы испытываете дискомфорт в области органов малого таза или боли в спине, то необходимо обязательно пройти обследование у врача-уролога, а не списывать это на неудобные позы при работе или усталость.

4. Как может быть диагностирован рак простаты, если нет никаких симптомов?

При помощи скрининга РПЖ, а также двух тестов: простатоспецифический антиген, который выявляется в результате анализа крови, и пальцевое ректальное исследование. Также может быть выполнено трансректальное ультразвуковое исследование предстательной железы.

5. Как диагностировать опухоль простаты вовремя?

Раздел II. РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Чтобы обнаружить рак простаты вовремя, любой мужчина с 50-летнего возраста должен регулярно проходить проверку у уролога. Доктор направит на специальный анализ на рак простаты, где определяют ПСА. После оценки этого анализа и обследования пациента никто не ускользнет незамеченным. Уролога надо посещать и тем мужчинам, у которых была операция

по случаю доброкачественного образования простаты, так как ее не удаляют полностью, а в оставшейся части может образоваться злокачественная опухоль.

6. Какие существуют наиболее частые причины подъема уровня ПСА? Наиболее часто уровень ПСА поднимается при раке, простатите, ДГПЖ, цистоскопии, пункционной биопсии предстательной железы.

7. Каковы прогнозы при раке простаты?

Продолжительность жизни при РПЖ зависит от степени распространения опухоли по организму, от того, на какой стадии она была диагностирована. Если у пациента больше нет симптомов и в организме не обнаруживаются признаки рака, говорят о том, что наступила ремиссия.

8. Можно ли полностью вылечить рак простаты?

Надо помнить: если опухоль обнаружена вовремя, человека можно полностью вылечить или обеспечить контроль над заболеванием в течение очень долгого времени. В основном мужчины, у которых болезнь вовремя диагностируют и начинают соответствующим образом лечить, умирают не от последствий рака, а от старости или от других заболеваний.

9. Назовите места наиболее вероятной локализации метастазов при раке предстательной железы.

Наиболее часто метастазы обнаруживаются в лимфатических узлах, собирающих лимфу от предстательной железы, реже вовлекаются кости, легкие, печень и надпочечники.

10. Как диагностировать метастазы, вовлекшие кости?

Остеосцинтиграфия скелета показывает наличие метастазов в костной ткани. Но на сегодняшний день существуют более эффективные методы для диагностики метастазирования в скелет. Скорее всего, врач говорил об исследовании ПЭТ/КТ с NaF, это специальный изотоп, чувствительный именно к метастазам костной ткани. Он в разы чувствительнее обычной сцинтиграфии.

Раздел II. РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

11. У какого процента больных РПЖ прорастает в прямую кишку?

Менее чем у 1% больных обнаруживается прорастание опухоли в прямую кишку. Апоневроз Динонвиллье, рудимент брюшины, который располагается между предстательной железой и прямой кишкой, обычно предотвращает прорастание опухоли.

12. Какие выраженные побочные эффекты могут развиваться у больного РПЖ при применении эстрогенов?

Применение эстрогенов усиливает проявление тромбозов сосудов, которые могут приводить к инсультам и инфаркту миокарда. Развитие гинекомастии можно предотвратить, назначив ЛТ на область молочных желез перед применением эстрогенов.

Список литературы

Аксель Е.М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями мочевых и мужских половых органов в России в 2003 г. // Онкоурология. 2005. № 1. С. 69.

Алексеев Б.Я., Волкова М.И., Калпинский А.С., Каприн А.Д., Матвеев В.Б., Носов Д.А. Клинические рекомендации по диагностике и лечению рака почки. Москва, 2014.

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

Аляев Ю.Г., Амосов А.В., Газимиев М.А. Ультразвуковые методы функциональной диагностики в урологической практике. Москва, 2001. 192 с.

Аляев Ю.Г., Крапивин А.А. Локализованный и местнораспространенный рак почки: нефрэктомия или резекция // Онкоурология. 2005. № 1. С. 1015.

Вельшер Л.З., Поляков Б.И., Петерсон С.Б. Клиническая онкология. Избранные лекции : учебное пособие. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2014. 486 с.

Ганцев Ш.Х., Галеев М.Г., Ганцев К.Ш., Кзыргалин Ш.Р., Турсуметов Д.С., Рустамханов Р.А. и др.

Лимфатический узел и его микроокружение при раке молочной железы: атлас. Москва :

Медицинское информационное агентство, 2019. 280 с. : ил.

Давыдов М.И., Ганцев Ш.Х. Атлас по онкологии. Москва : Медицинское информационное агентство, 2008. С. 181.

Давыдов М.И., Ганцев Ш.Х. Онкология : учебник. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2019. 920 с. : ил.

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

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

Урология : национальное руководство / И.И. Абдуллин [и др.] ; под ред. Н.А. Лопаткина ; Рос. о-во урологов, Ассоц. мед. о-в по качеству. Москва : ГЭОТАР-

Список литературы

Медиа, 2009. 1021 с.

Augustin H., Hammerer P., Graefen M., Palisaar J., Noldus J., Fernandez S. et al. Intraoperative and perioperative morbidity of contemporary radical retropubic prostatectomy in a consecutive series of

1243 patients: results of a single center between 1999 and 2002 // Eur. Urol. 2003. Vol. 43, N 2. P. 113-118. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12565767>

Boccon-Gibod L., Ravery V., Vortos D., Toublanc M., Delmas V., Boccon-Gibod L. Radical prostatectomy for prostate cancer: the perineal approach increases the risk of surgically induced positive margins and capsular incisions // J. Urol. 1998. Vol. 160, N 4. P. 1383-1385. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9751359>

Breslow N., Chan C.W., Dhom G., Drury R.A.B., Franks L.M., Gellei B. et al. Latent carcinoma of prostate at autopsy in seven areas. The International Agency for Research on Cancer, Lyons, France // Int. J. Cancer. 1977. Vol. 20, N 5. P. 680-688. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/924691>

Catalona W.J., Smith D.J. 5-year tumour recurrence rates after anatomical radical retropubic prostatectomy for prostate cancer // J. Urol. 1994. Vol. 152, N 5. Pt 2. P. 1837-1842. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7523731>

Cooperberg M.R., Lubeck D.P., Mehta S.S., Carroll P.R.; CaPSURE. Time trends in clinical risk stratification for prostate cancer: implications for outcomes (data from CaPSURE) // J. Urol. 2003. Vol. 170, N 6. Pt 2. P. S21-S25. Eastham J.A., Kattan M.W., Riedel E., Begg C.B., Wheeler T.M., Gerigk C. et al.

Variations among individual surgeons in the rate of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens // J. Urol. 2003. Vol. 170, N 6. Pt 1. P. 2292-2295. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14634399>

Список литературы

Guidelines European Association of Urology. 2015. 1851 p. URL: www.uroweb.org. (date of access April 22, 2015).

Goeman L., Salomon L., De La Taille A., Vordos D., Hoznek A., Yiou R. et al. Long-term functional and oncological results after retroperitoneal laparoscopic prostatectomy according to prospective evaluation of 550 patients // World J. Urol. 2006. Vol. 24, N 3. P. 281-288.

Han M., Partin A.W., Pound C.R., Epstein J.I., Walsh P.C. Long-term biochemical disease-free and cancerspecific survival following anatomic radical retropubic prostatectomy. The 15-year Johns Hopkins experience // Urol. Clin. North Am. 2001. Vol. 28, N 3. P. 555-565. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11590814>

Hull G.W., Rabbani F., Abbas F., Wheeler T.M., Kattan M.W., Scardino P.T. Cancer control with radical prostatectomy alone in 1,000 consecutive patients // J. Urol. 2002. Vol. 167, N 2. Pt 1. P. 528-534. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11792912>

Kolonel L.N., Altshuler D., Henderson B.E. The multiethnic cohort study: exploring genes, lifestyle and cancer risk // Nat. Rev. Cancer. 2004. Vol. 4, N 7. P. 519-527. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15229477>

Lein M., Stibane I., Mansour R., Hege C., Roigas J., Wille A. et al. Complications, urinary continence, and oncologic outcome of 1000 laparoscopic transperitoneal radical prostatectomies - experience at the Charite Hospital Berlin, Campus Mitte // Eur. Urol. 2006. Vol. 50, N 6. P. 1278-1282. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16846677>

Maffezzini M., Seveso M., Taverna G., Giusti G., Benetti A., Graziotti P. Evaluation of complications and results in a contemporary series of 300 consecutive radical retropubic prostatectomies with the anatomic approach at a single institution // Urology. 2003. Vol. 61, N 5. P. 982-986. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12736020>

Список литературы

Makarov D.V., Trock B.J., Humphreys E.B., Mangold L.A., Walsh P.C., Epstein J.I. et al. Updated nomogram to predict pathologic stage of prostate cancer given prostate-specific antigen level, clinical stage, and biopsy Gleason score (Partin tables) based on cases from 2000 to 2005 // Urology. 2007. Vol. 69, N 6. P. 1095-1101. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17572194>

Perrotti M., Han K.R., Epstein R.E., Kennedy E.C., Rabbani F., Badani K. et al. Prospective evaluation of endorectal magnetic resonance imaging to detect tumor foci in men with prior negative prostatic biopsy: a pilot study // J. Urol. 1999. Vol. 162, N 4. P. 1314-1317.

Quinn M., Babb P. Patterns and trends in prostate cancer incidence, survival, prevalence and mortality. Part I: international comparisons // BJU Int. 2002. Vol. 90, N 2. P. 162-163. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12081758>

Schmid H.-P., Engeler D.S., Pummer K., Schmitz-Drager B.J. Prevention of prostate cancer: more questions than data // Recent Results Cancer Res. 2007. Vol. 174. P. 101-107. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17302190>

Schulman C.C., Zlotta A.R., Denis L., Schroder F.H., Sakr W.A. Prevention of prostate cancer // Scand. J. Urol. Nephrol. 2000. Vol. 205, suppl. P. 50-61. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11144904>

Trapasso J.G., deKernion J.B., Smith R.B., Dorey F. The incidence and significance of detectable levels of serum prostate specific antigen after radical prostatectomy // J. Urol. 1994. Vol. 152, N 5. Pt 2. P. 1821-1825. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7523728>

Weldon V.E., Tavel F.R., Neuwirth H., Cohen R. Patterns of positive specimen margins and detectable prostate specific antigen after radical perineal prostatectomy // J. Urol. 1995.

Список литературы

Vol. 153, N 5. P. 1565-1569. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7536268>

Zaridze D.G., Boyle P., Smans M. International trends in prostatic cancer // Int. J. Cancer. 1984. Vol. 33, N 2. P. 223-230. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6693200>

Zincke H., Oesterling J.E., Blute M.L., Bergstralh E.J., Myers R.P., Barrett D.M. Long-term (15 years)

results after radical prostatectomy for clinically localized (stage T2c or lower)

prostate cancer // J. Urol. 1994. Vol. 152, N 5. Pt 2. P. 1850-1857. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7523733>

[nlm.nih.gov/pubmed/7523733](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7523733)