

Хирургическое лечение рака предстательной железы.

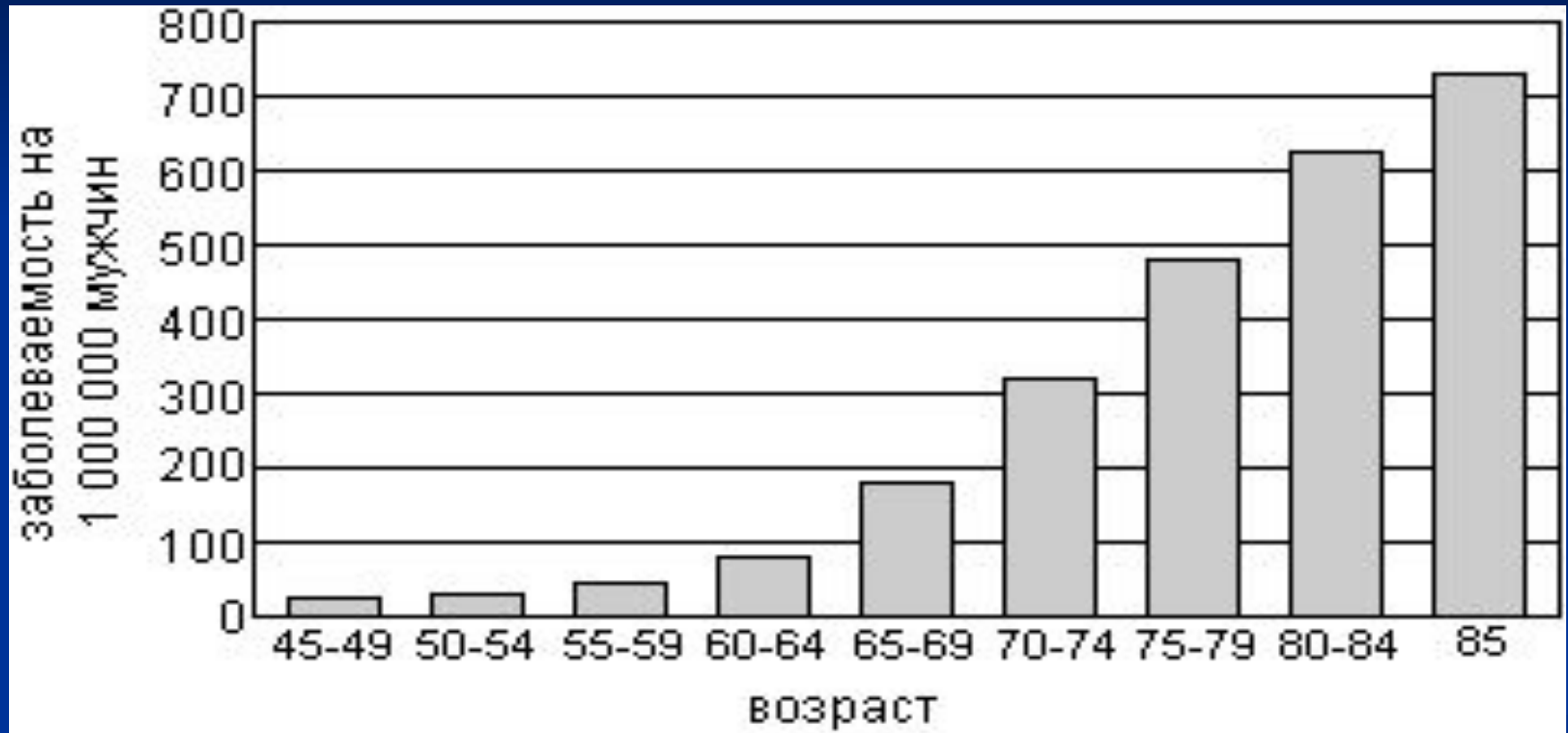


Проблема РПЖ приобрела на сегодняшний день особую актуальность вследствие неуклонного роста заболеваемости и смертности. Летальность на I году жизни после установления диагноза составляет 30 – 32% (Матвеев Б.П., 2003), что свидетельствует о крайне низкой выявляемости патологии в начальных ее стадиях. По величине прироста в России (темп прироста – 31,4%) РПЖ занимает II место после меланомы кожи (35,0%) и значительно превосходит злокачественные заболевания легких (5,0%) и желудка (10,2%) (Аксель Е.М., 1999). Заболеваемость РПЖ в России за 2005 год составила 22,1 на 100 000 населения. При анализе заболеваемости РПЖ в России выясняется, что почти у 70% больных он впервые выявляется в III-IV стадиях..

Ряд исследований показали, что несмотря на успехи фармакологии в разработке антиандрогенных препаратов, за последние 50 лет применения гормональной терапии не было отмечено выраженного снижения смертности от РПЖ.

Надежды сократить число смертей от РПЖ основаны на 2 тактиках – ранней диагностике и эффективном лечении болезни в начальной ее стадии.

Этиология



- **Генетический фактор.** Риск заболеть раком предстательной железы примерно в 2-3 раза выше у мужчин, у ближайших родственников которых рак предстательной железы был выявлен в относительно молодом возрасте. Однако риск еще больше увеличивается при наличии более одного родственника, больного раком предстательной железы.
- **В 1.5-24% случаев** рак и доброкачественная гиперплазия предстательной железы встречаются одновременно.
- **В последнее время** появился ряд эпидемиологических и экспериментальных доказательств участия эстрогенов в возникновении и прогрессии РПЖ (H. Vonkhoff et al, 2003), основанных на обнаружении соответствующих рецепторов в тканях простаты. Согласно исследованиям сделан вывод, что примерно для 30% андрогеннезависимых и метастатических раков простаты будет эффективной антиэстрогенная терапия.

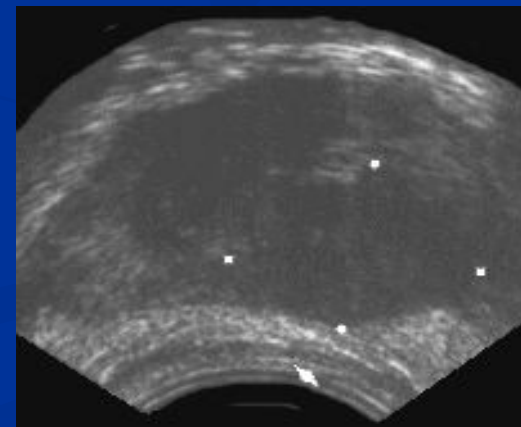
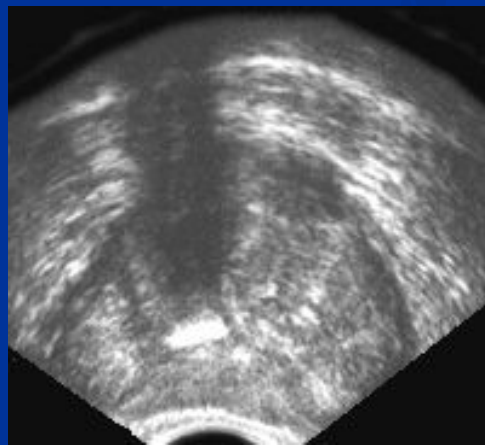
Диагностика

1. Пальцевое ректальное исследование (ПРИ) простаты
2. УЗИ предстательной железы
3. Определение уровня простато-специфического антигена (PSA)
4. **Трансректальная биопсия предстательной железы является завершающим этапом диагностики РПЖ, позволяющим своевременно начать адекватное лечение**

Чувствительность пальцевого ректального исследования в распознавании ограниченной простатой опухоли составляет 5%, 14%, и 30% при уровнях ПСА 0-1.0, 1.1-2.5 и 2.6-4.0 нг/мл соответственно, т.е. всего около 50% (G.F. Carvalho и соавт 1999). По данным других исследователей, более 50% случаев РПЖ, выявленных с помощью этого метода, являются запущенными. С помощью ПРИ можно выявить до 70% случаев РПЖ периферической зоны. Соответствие данных ПРИ патологической стадии составляет около 60%.



■ В последние годы в литературе также обсуждается диагностическая ценность биопсии простаты из визуализированных при ТРУЗИ гипоэхогенных зон. Если наличие их раньше являлось абсолютным показанием к биопсии, то согласно последним данным (Ellis W. J. и соавт 1997, Oyen R. Et all, 1996), биопсия гипоэхогенных участков позволяет выявить рак только в 17 – 57% случаев, до 56% злокачественных опухолей простаты определяются как изоэхогенные или (редко) гиперэхогенные.



- Несмотря на название, ПСА продуцируется не только исключительно тканью предстательной железы. Он также выделен из мочи, периуретральных желез, слюны, амниотической жидкости, молока кормящих женщин и сыворотки крови некоторых женщин, больных раком почки (Stenman U.H., 1997 Wang M.C. et al. 1979, Kirby R.S. et al, 2001).
- По данным большого мультицентрического исследования, включающего 320 пациентов (Braen et al, 1999) чувствительность ПСАобщ составила 78%, при специфичности 30%. Тем не менее, применение ПСАобщ в практике привело к увеличению случаев диагностики РПЖ на ранних стадиях, когда возможно проведение радикального лечения (радикальной простатэктомии или лучевой терапии). В связи с тем, что РПЖ обычно развивается крайне медленно, повышение уровня ПСА происходит за 6 – 12 лет до того, как болезнь себя проявит клинически.

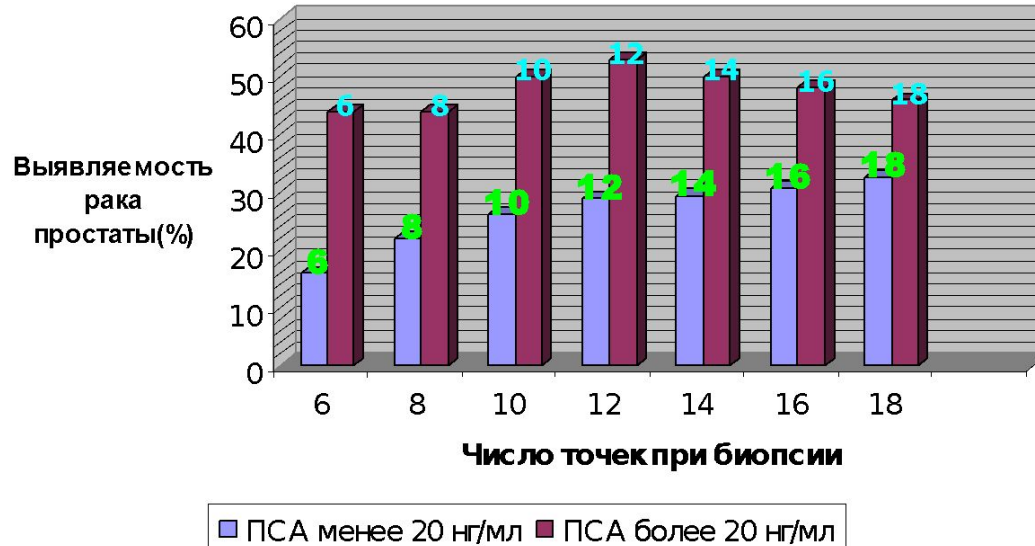
- Уровень пограничного значения ПСА принимается равным 4 нг/мл в большинстве скриннинговых программах. Используя различные пороговые величины, в серии из 1002 мужчин 45 – 80 лет F. Labrie с соавт. (1995) предложили оптимальный порог в 3,0 нг/мл. Чувствительность и специфичность показателей ПСА при этом пороге была 81 – 85% соответственно. В другом исследовании P.Lodding с соавт. (1997) показали, что выявляемость рака увеличивается на 30% при уменьшении порога с 4 до 3 нг/мл, и в настоящее время порог в 3 нг/мл используется в большинстве центров Европейского научного общества по изучению РПЖ.

- При наличии РПЖ в клетках раковой опухоли не только повышается продукция ПСА, но и значительно возрастает синтез $\alpha 1$ -антихимотрипсина. В результате увеличивается количество связанной и снижается содержание свободной фракции ПСА при увеличении общей концентрации этого антигена.
- Это не относится к раковым клеткам низкой дифференцировки, которые потеряли способность индуцировать ПСА, поэтому уровень ПСА в крови этих больных может находиться в пределах нормальных величин (Dutkiewicz S.,1999)

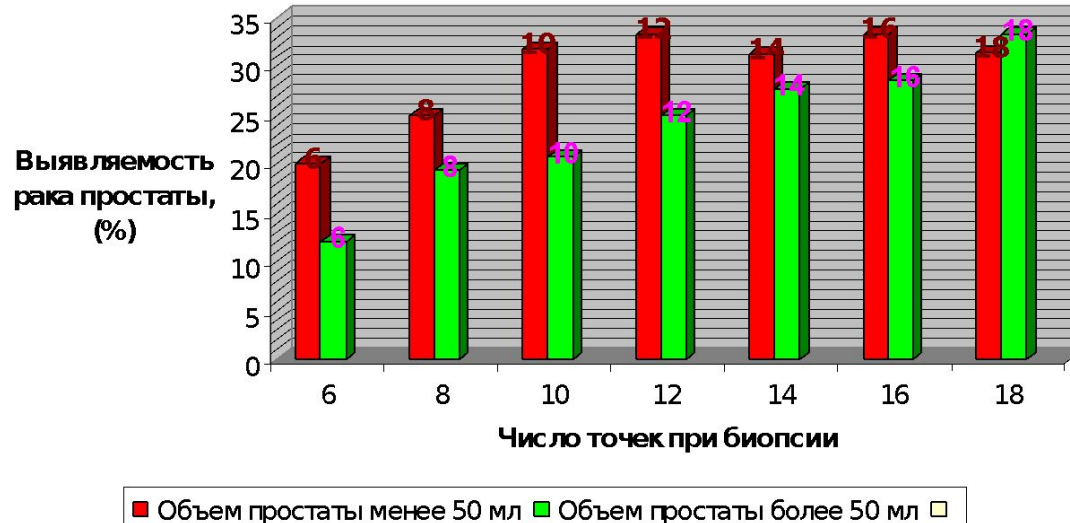
- При уровне ПСА от 4 до 10 нг/мл вероятность обнаружения РПЖ составляет от 25 до 35%. Таким образом, около 65 – 75% пациентов с повышенным уровнем ПСА имеют ложноположительные результаты.
- У здоровых мужчин увеличение концентрации общего ПСА в сыворотке крови происходит в соответствии с их возрастом.

- В мультицентрическом исследовании по выявлению РПЖ w.J. Cataloma и соавт. (1996) при изучении группы из 6630 пациентов установили, что сектантная биопсия (биопсия простаты из 6 точек) под контролем ТРУЗИ позволила выявить 216 случаев РПЖ, в то время как биопсия по контролю пальца оказалась позитивной только у 146 больных.
- По мнению С. Mettlin и соавт (1997) можно предсказать, в каком проценте случаев при биопсии будет выявлен рак на основании суммарного анализа 3 основных факторов: уровня ПСА, данных ПРИ и ТРУЗИ. Так, при отклонении от нормы одного из показателей при последующей биопсии рак выявляется в 6-25% случаев, двух – в 18-60% случаев, трех – в 56-72% случаев.

Динамика выявляемости рака предстательной железы при увеличении числа получаемых образцов



Динамика выявляемости рака предстательной железы

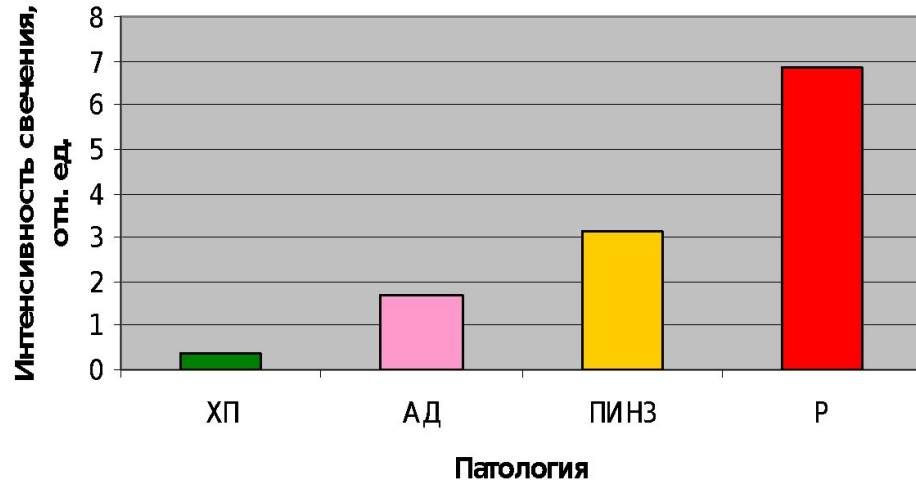
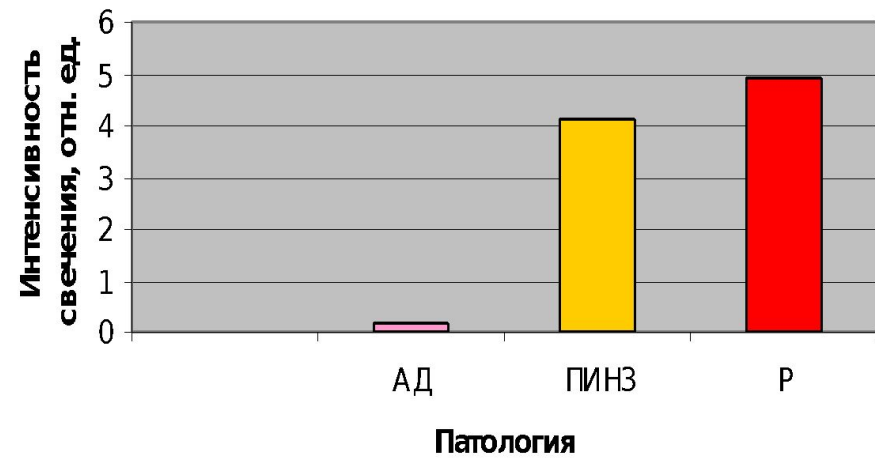
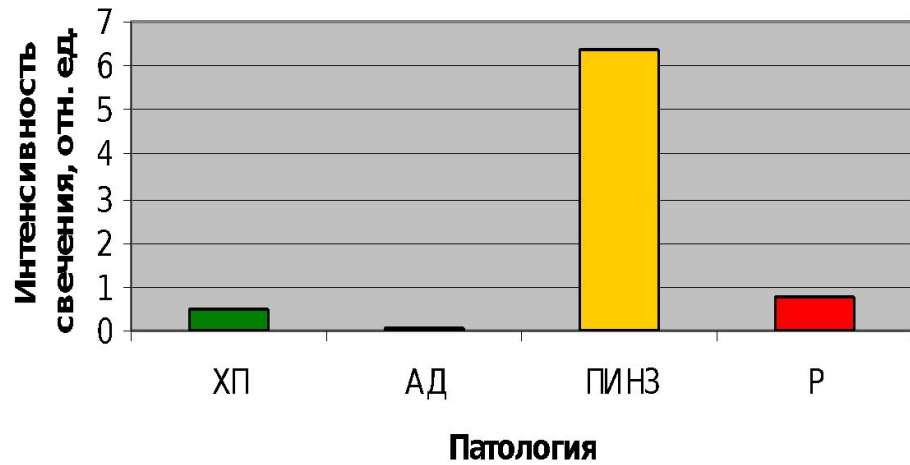
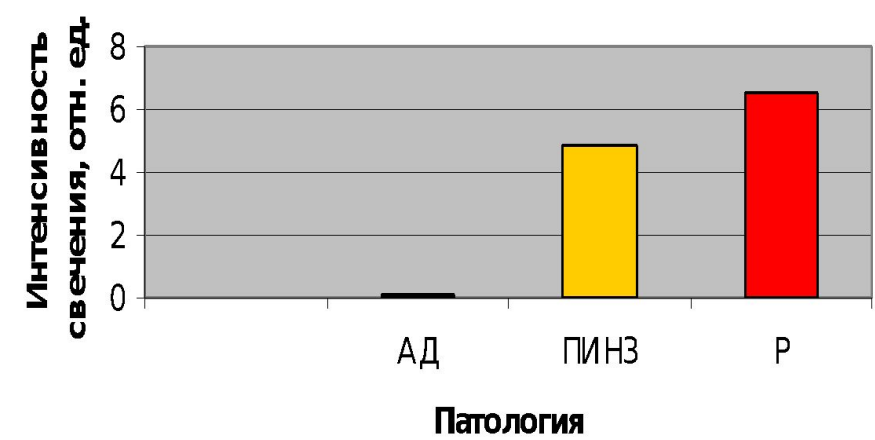


- Несмотря на выполнение трансректальной мультифокальной биопсии предстательной железы по строгим показаниям, злокачественное ее поражение при первичной ее биопсии обнаруживается лишь в 25 – 40% случаев. (Veerlage H.P. и соавт. 1998).
- Согласно другим данным, сектантная биопсия оказывается ложно-отрицательной примерно у 25% больных с клинически значимой формой рака (т.е. объемом более 0,5 см). Ряд пациентов, у которых при первоначальном исследовании не выявлен рак, подвергаются впоследствии повторной биопсии простаты

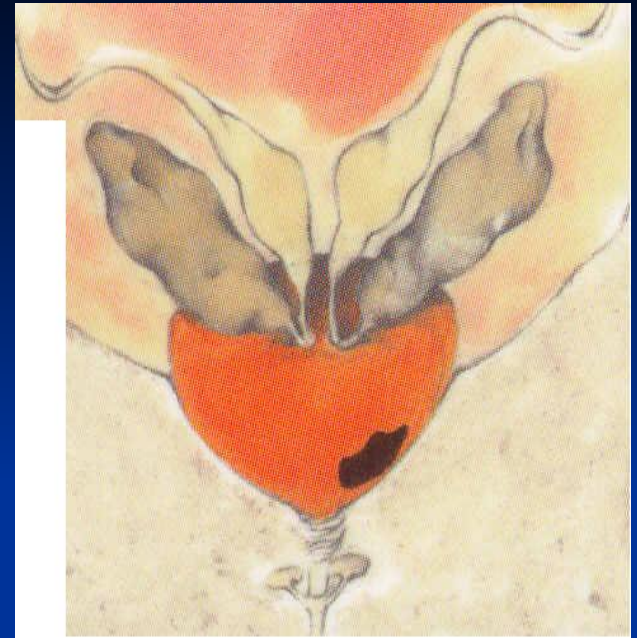
■ В. Djavan и соавт (1999) провели изучение морфологических результатов II, III, IV биопсии простаты с последующей оценкой выявленной опухоли по результатам радикальной простатэктомии. Для этого трансректальная биопсия простаты (сектантная +2 дополнительных фрагмента из переходной зоны- всего 8 столбиков ткани) под УЗИ контролем была произведена 1051 пациенту с ПСА 4 – 10 нг/мл. При отсутствии злокачественного роста авторы осуществляли повторную биопсию простаты через 6 нед, а при необходимости 3-ю и 4-ю биопсии с интервалом 8 нед. При обнаружении локализованного РПЖ больным выполнялась радикальная простатэктомия. Частота выявляемости РПЖ при 1-й, 2-й, 3-й и 4-й биопсиях составила 22% (231/1051), 10% (83/820), 5% (36/737) и 4% (4/94) соответственно. Среди диагностированных случаев рака 67% составили локализованные формы.

- Периферическая зона занимает 75% объема простаты, и в этой части железы рак возникает в 80% случаев. Большинство опухолей располагается на глубине 3-4 мм от пограничного слоя.
- Центральная зона занимает около 20% объема железы. В этой части простаты развивается только 5% злокачественных новообразований.
- Вокруг простатического отдела уретры располагается тонкий участок железистой ткани - так называемая переходная зона. В норме она практически не дифференцируется от центральной зоны и занимает всего 5% объема простаты. В переходной зоне рак развивается в 20% случаев (Шолохов В.Н., 1997).

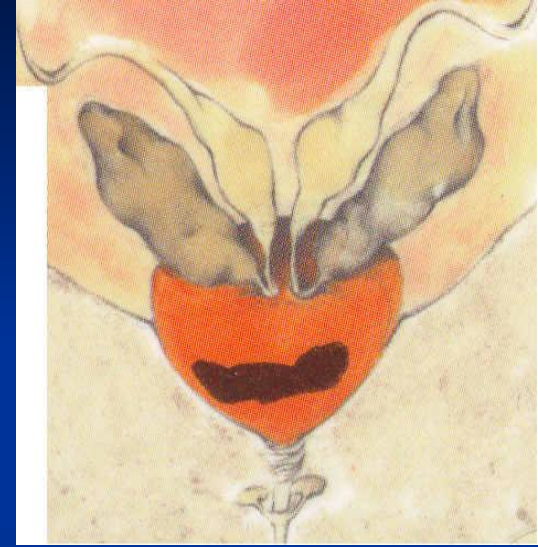
- Одной из особенностей процесса образования опухолей, помимо свойства иммортальности, является активация ангиогенеза. Это обусловлено повышением потребности растущей опухоли в питательных веществах. Непосредственное участие в ангиогенезе, наряду с другими факторами, принимает фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и рецепторы к нему (KDR, FLT-1). Целью настоящего исследования - определение уровней экспрессии фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и рецепторов к нему (KDR, FLT-1) клетками РПЖ, ДГПЖ, ПИН

KDR/FLT 1**KDR/VEGF****FLT1/VEGF****KDR+FLT-1/VEGF**

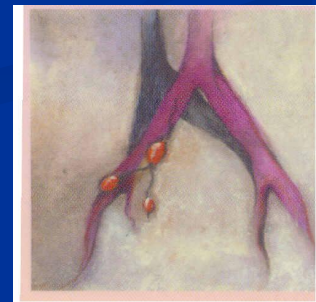
Радикальное хирургическое лечение РПЖ предполагает удаление простаты в промежутке между перепончатой уретрой и шейкой мочевого пузыря, обоих семенных пузырьков, а также двустороннюю резекцию заднебоковых нервно-сосудистых пучков.



Локализованный РПЖ принято разделять на внутриорганный, или локальный, когда опухоль не проникает за пределы простатической капсулы (стадии $\geq T2$), и местно распространенный ($\geq T3$), выходящий за капсулу, но еще не метастатический. В случае локального РПЖ радикальная простатэктомия может быть выполнена по нервсберегающей (одно-и двусторонней) технологии, т.е. не сопровождается иссечением заднебоковых нервно-сосудистых пучков.



- **Радикальная промежностная простатэктомия была впервые описана Hugh Young в 1905 году. Радикальная позадилобковая простатэктомия была предложена Mitlin в 1947 году и сравнительно недавно нервосберегающая простатэктомия была подробно описана и внедрена в практику Walsh в 1983 году. Оба вида радикальной простатэктомии имеют своих сторонников.**
- **Основным недостатком промежностной операции является необходимость второй операции - лимфаденэктомии для оценки тазовых лимфатических узлов. Частично эта проблема была решена с приходом лапароскопической диссекции лимфатических узлов.**
- **Сравнение промежностной и позадилобковой простатэктомии не выявило значительного отличия в вопросах длительности операции, частоты положительных срезов и послеоперационных осложнений**

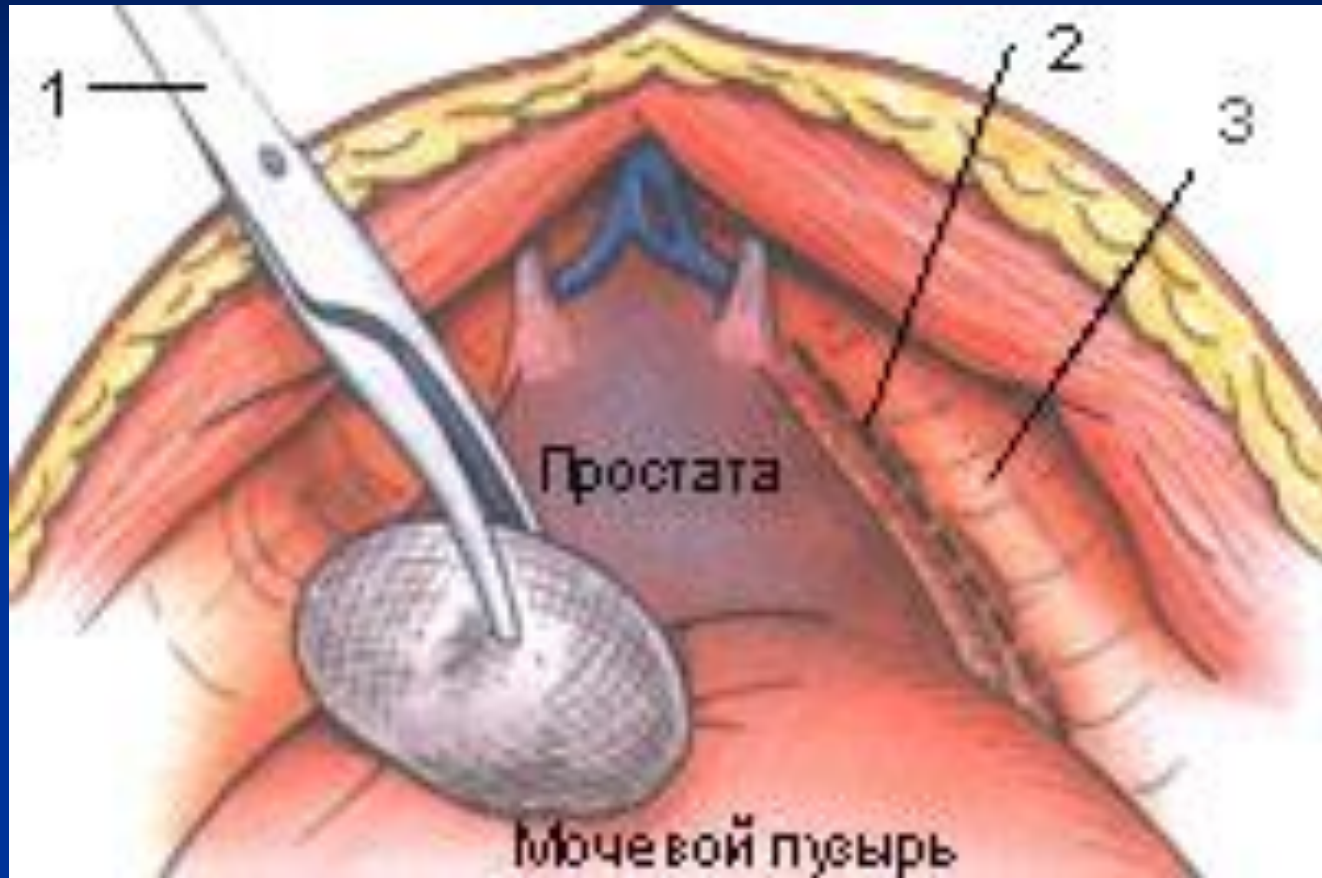


- Анестезиологическое обеспечение РП – методом выбора является комбинированная спинально-эпидуральная анестезия, позволяющая сочетать преимущества обеих центральных блокад при одновременном нивелировании их недостатков.
- Позадилонная РП – в настоящее время 85% РПЭ в мире выполняется этим доступом.

Показания к радикальной простатэктомии:

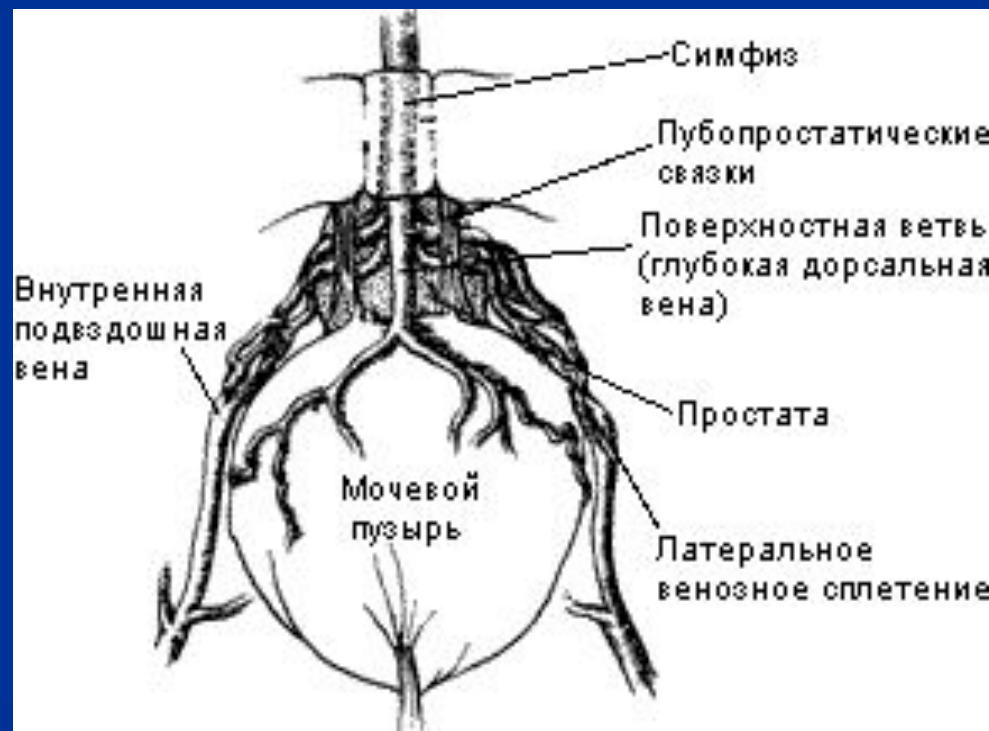
- Стадия T1a NoMo – рак гистологически случайно выявленный во время ТУР простаты или открытой аденомэктомии, в менее чем 5% удаленных тканей.
- Стадия T1b NoMo – инцидентальная опухоль случайно выявленный во время ТУР простаты или открытой аденомэктомии, в более чем 5% удаленных тканей.
- Стадия T1c NoMo - (непальпируемая опухоль простаты выявленная при биопсии простаты в связи с повышением ПСА) при умеренно или плохо дифференцированных аденокарциномах, содержащихся более чем в 50% объемов более 3 биоптатов при сектантной биопсии простаты.
- Стадия T2 NoMo – опухоль ограничена простатой
- Стадия T3a NoMo - распространенность опухоли за пределы простаты делает простатэктомию нерадикальной из-за неполноты иссечения опухоли, что принято определять как «позитивный хирургический край». В таких случаях РП комбинируют с адьювантной лучевой терапией и/или гормонотерапией.
- Ожидаемая продолжительность жизни мужчин должна быть более 10 лет

■ **Радикальная простатэктомия начинается с рассечения эндопельвикальной фасции скальпелем в месте ее перехода на стенки малого таза. Разрез продлевается до пубопростатических связок спереди.**

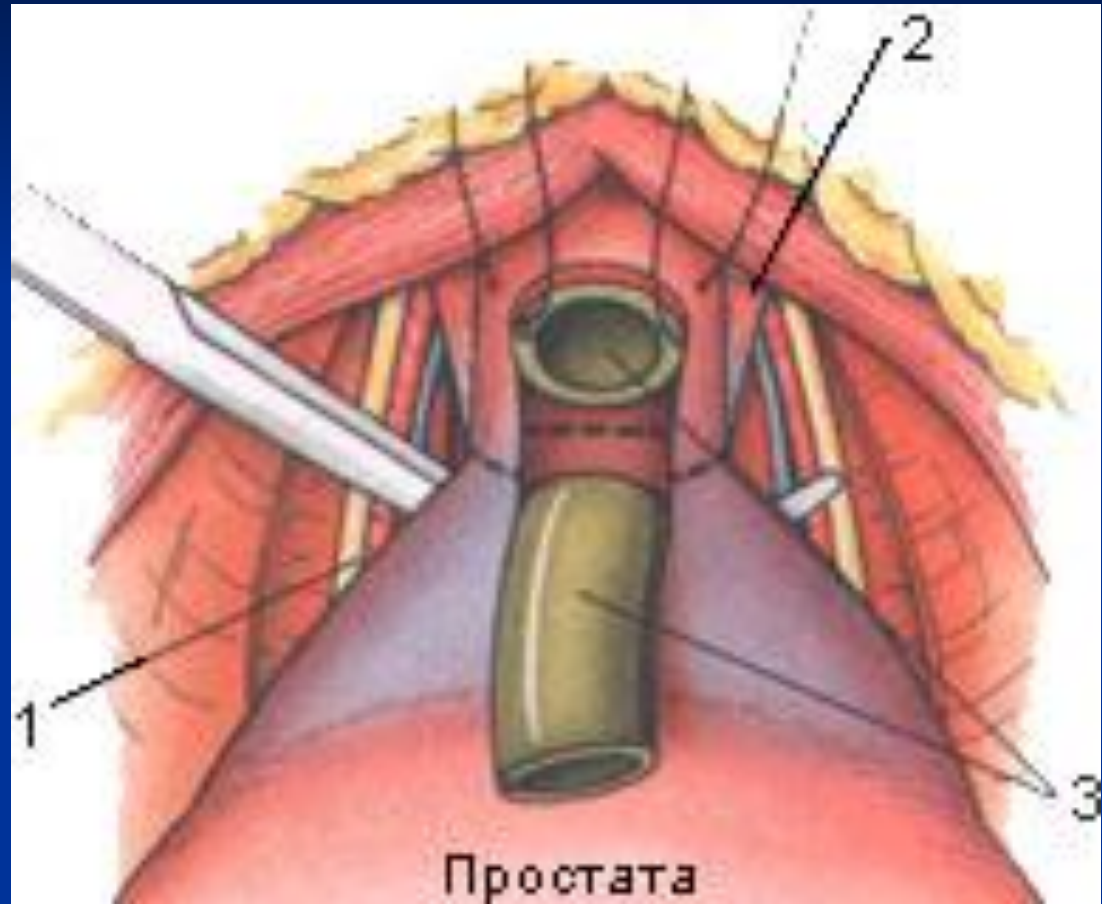


1 - тупфер; 2 - линия разреза фасции таза; 3 - боковая стенка таза

- **Рассечение пубопростатических связок и перевязка дорсального венозного комплекса.**

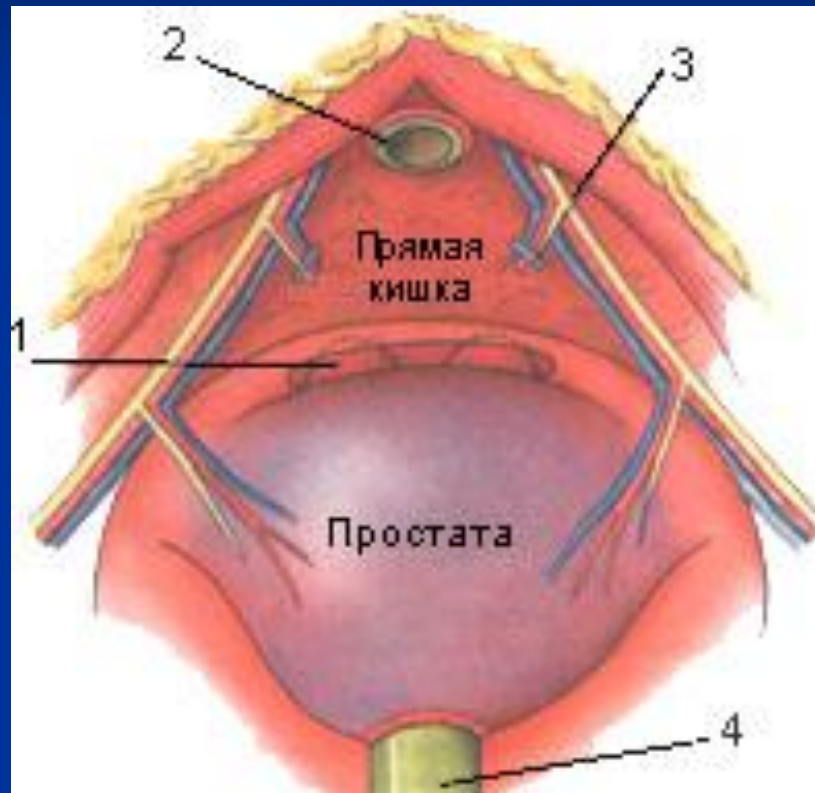


■ **Рассечение задней стенки уретры. Диссектор заведен под заднюю стенку уретры, чтобы защитить сосудисто-нервный пучок от повреждения.**



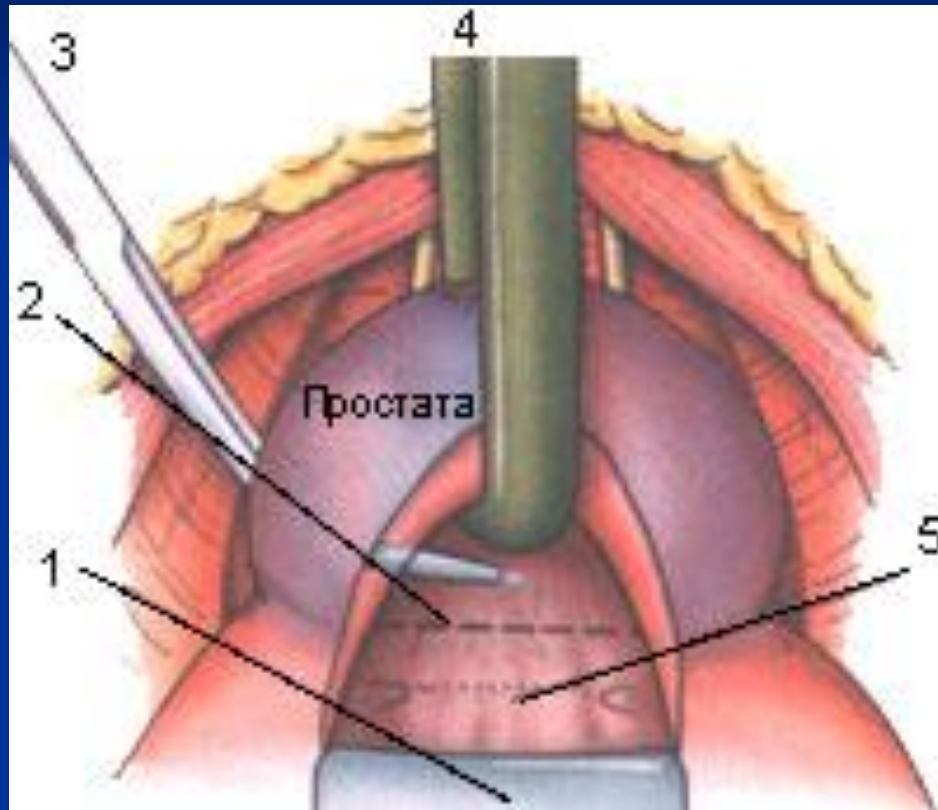
1 - сосудисто-нервный пучок; 2 - фибромаскулярные волокна латеральной тазовой фасции; 3 - катетер Фолея в уретре.

Мобилизация задней поверхности простаты в слое между прямой кишкой и фасцией Denonvillier. Катетер служит для тракции простаты. Сосудисто-нервные пучки при нервосберегающей операции остаются интактными.



1 - семенные пузырьки покрыты интактной фасцией Denonvillier; 2,4 - уретральный катетер; 3 - лигированные ветви сосудисто-нервного пучка после диссекции тазовой фасции;

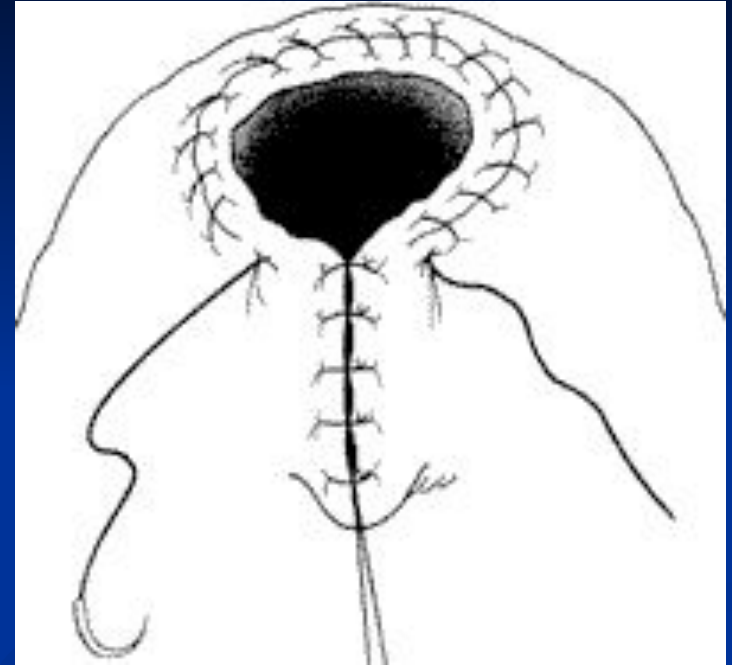
. После открытия шейки мочевого пузыря определяется расположение устьев мочеточников, которые могут быть заинтубированы. Циркулярный разрез по краю простаты завершает мобилизацию.



1 - крючок в просвете мочевого пузыря, оттягивающий треугольник от простаты; 2 - линия разреза по задней стенке шейки мочевого пузыря; 3 - мобилизация латеральной стенки мочевого пузыря; 4 - катетер в простатической уретре; 5 - треугольник Льео и устья мочеточников.

Формирование шейки мочевого пузыря в форме ракетки. Слизистая выворачивается для предотвращения стриктуры.

Везикоуретральный анастомоз. В любом случае для создания уретровезикального анастомоза накладывается **4-6** швов, обычно на **12, 2, 5, 6, 7** и **10** часах.



на 21 день уретральный катетер удаляется и пациенты начинают выполнять упражнения для укрепления сфинктерного механизма

- Промежностная радикальная простатэктомия
- – выполняется больным, не старше **75** лет, у которых риск поражения лимфоузлов крайне низок, т.е. тем, у кого по данным клинического обследования нецелесообразно выполнения тазовой лимфаденэктомии (ТЛАЭ).
- Традиционно считается, что ПрРПЭ без ТЛАЭ может быть выполнена у больных с уровнем ПСА < **10** нг/мл и сумме по Глиссону < **7**. По данным аутопсий, у пациентов этой группы вероятность наличия метастазов в лимфоузлах менее **3%**.

Преимущества промежностного доступа:

- обеспечивает быстрый доступ к предстательной железе;
- прямой визуальный контроль при наложении везикоуретрального анастомоза;
- малый объем кровопотери;
- короткий срок госпитализации (7-8сут);
- избавляет от травматического абдоминального доступа и дренирования таза;
- меньше интенсивность послеоперационного болевого синдрома

Другие факторы, делающие ПрРПЭ предпочтительнее:

- ранее перенесенные хирургические операции на органах брюшной полости, особенно на нижнем ее этаже;
- ожирение пациента.

Недостатки ПрРПЭ:

- относительная узость операционного поля;
- технические трудности при везикулэктомии и сохранении сосудисто-нервных пучков.

■ Лапароскопическая радикальная ролстатэктомия:

- -локализованный РПЖ Т1-2 NoMo;
- -ожидаемая продолжительность жизни больного более 10 лет;
- -уровень ПСА от 0 до 80 нг/мл;
- -объем предстательной железы < 80 см;
- -отсутствие противопоказаний к эндотрахеальному наркозу;
- -индекс по Глисону не более 7

■ Противопоказания к лапароскопической РП:

■ *Абсолютные:*

- -спаечная болезнь в малом тазе (ранее перенесенный тазовый перитонит или трансперитонеальные операции на прямой кишке);
- -наличие в анамнезе перелома и/или остеомиелита костей таза (передней полуокружности тазовых костей);
- -ранее перенесенная лучевая терапия по поводу РПЖ;
- -гипокоагуляционные синдромы.

■ *Относительные*

- -объем предстательной железы менее 15 см и более 100 см;
- -наличие в анамнезе операций на простате или шейки мочевого пузыря
- -ожирение II-IVст;
- -тяжелая сопутствующая патология.

■ Этапы лапароскопической РП:

задний подходк предстательной железе, выделение семенных пузырьков и семявыносящих протоков;

передний подход к предстательной железе;

рассечение шейки мочевого пузыря;

боковое выделение предстательной железы;

отсечение верхушки предстательной железы от уретры;

цистуретеранастомоз;

выход из брюшной полости.

- Осложнения радикальной простатэктомии условно подразделяются на интраоперационные, ранние и поздние послеоперационные осложнения (Shekarris B. et al., 2001).
- Интраоперационные осложнения включают кровотечение, негерметичный грубый везикоуретральный анастомоз, повреждения прямой кишки, мочеточников, мочевого пузыря, нервов, а также неполное удаление предстательной железы.
- Ранние послеоперационные осложнения (в течении 30 дней после операции) включают в себя отсроченное кровотечение, длительное по времени выделение по дренажам мочи и лимфы, лимфоцеле, несостоятельность анастомоза, потерю уретрального катетера.
- К поздним послеоперационным осложнениям относятся стриктуры уретры или зоны анастомоза, недержание мочи, импотенция.
- Летальность до 0-2%



Т3а

**Экстракапсулярное
распространение
(с 1-й стороны или
двустороннее)**





T3b

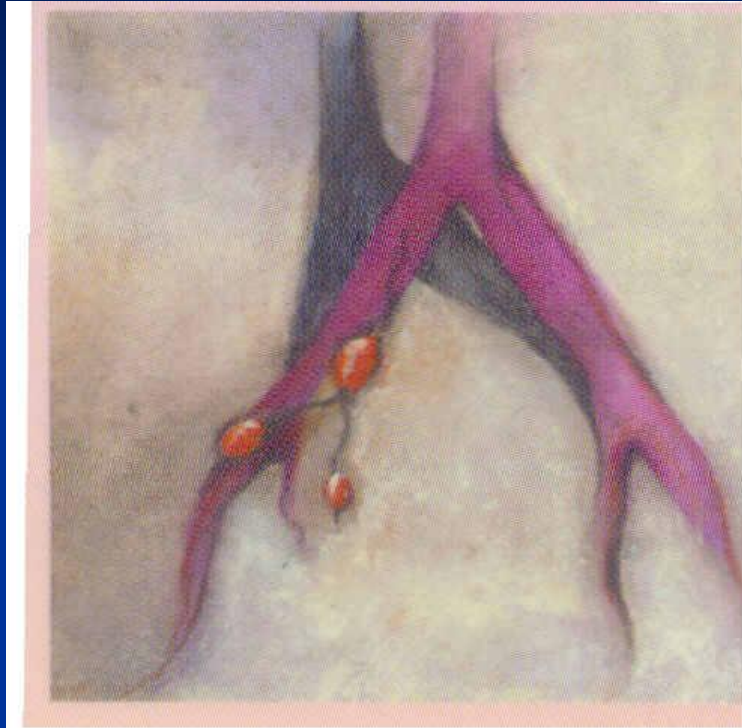
Опухоль
распрост-
раняется на
семенные
пузырьки

T4



Неподвижная опухоль
или опухоль
распространяющая-
ся на смежные
структуры (шейку
МП, паруж.
сфинктер, пр.
кишку, m levator ani,
стенку таза) , но не
на семенные
пузырьки

Регионарные лимфатические узлы



Отдаленные метастазы



Консервативное лечение:

- Лучевая терапия (тормозное, электронное, γ -излучение Co)
- Эстрогены (этинилэстрадиол, эстрамустин)
- Полихимиотерапия (5-фторурацил, циклофосфамид, винкристин, метотрексат, нитрозаминомочевина)
- Пептиды-агонисты рилизинг-фактора ЛГ гипофиза (супрефакт, золадекс)

Оперативное лечение:

Простатэктомия, тазовая лимфаденэктомия, ТУР, орхитэктомия или энуклеация яичек.