

СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений и условных обозначений	8
Анатомия предстательной железы и семенных пузырьков	9
Железистые образования	12
Анатомия семенных пузырьков	13
Кровоснабжение	13
Распространенность и эпидемиология рака предстательной железы	14
Этиология	15
Патоморфологическая характеристика рака предстательной железы и его метастазов	17
Классификация tumor-node-metastasis	19
Группировка по стадиям	22
Морфологическая классификация по шкале Глисона	23
Клиническая картина рака предстательной железы	24

Диагностика	27
Определение распространенности опухолевого процесса (стадирование).....	28
Физикальное обследование	29
Методы лучевой диагностики	29
Диагностика отдаленных метастазов.....	31
Подготовка пациента к биопсии	33
Предоперационное обследование больных раком предстательной железы	36
Хирургическое лечение	37
Тазовая лимфаденэктомия	39
Тазовая лимфаденэктомия с определением сторожевых лимфатических узлов.....	40
Нервосберегающая радикальная простатэктомия	41
Радикальная простатэктомия у пациентов с раком предстательной железы с лимфогенными метастазами.....	41
Спасительная простатэктомия	42
Лучевая терапия	43
Варианты лучевой терапии.....	43
Дистанционная лучевая терапия	45

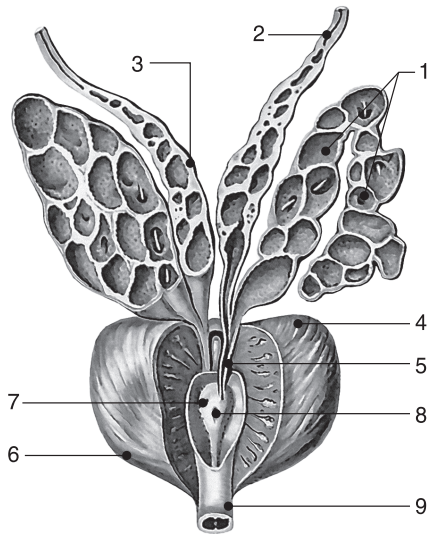
Конвенциональная дистанционная лучевая терапия при раке предстательной железы.	46
Конформная дистанционная лучевая терапия при раке предстательной железы	47
Паллиативная лучевая терапия.	50
Симптоматическая лучевая терапия	50
Брахитерапия	51
Низкомощностная брахитерапия	51
Высокомощностная брахитерапия	53
Лекарственная терапия	55
Факторы прогноза выживаемости пациентов с впервые выявленным метастатическим раком предстательной железы.	55
Гормональная терапия первой линии	55
Агонисты лютеинизирующего гонадотропин-рилизинг гормона	56
Антагонисты лютеинизирующего гонадотропин-рилизинг гормона	58
Как наблюдать пациентов с индолентными опухолями	61
Когда переходить от наблюдения к лечению.	62

Дифференциальный диагноз рака предстательной железы	65
Лечение больных раком предстательной железы	66
Лечение локализованного рака предстательной железы	66
Лечение местнораспространенного рака предстательной железы	70
Лечение распространенного рака предстательной железы	71
Лечение гормонорезистентного рака предстательной железы	74
Когда применять химиогормональную терапию	75
Оценка ответа на химиогормональное лечение	78
Как избежать побочных реакций при назначении доцетаксела	79
АР-таргетная терапия при метастатическом гормонально-чувствительном раке предстательной железы в первой линии	80
Результаты лечения и пятилетняя выживаемость больных раком предстательной железы	81
Чек-лист ведения пациента со злокачественным новообразованием предстательной железы	82
Протокол ведения пациента с раком предстательной железы при стадиях T_xN_xM₁	84
Прием (осмотр, консультация) врача-онколога первичный	84

Суточное наблюдение врачом анестезиологом-реаниматологом	86
Прием (осмотр, консультация) врача травматолога-ортопеда первичный	86
Стандарт медицинской помощи взрослым при стадиях TхNхM1 рака предстательной железы (диагностика и лечение)	92
Список литературы	103

Анатомия предстательной железы и семенных пузырьков

Предстательная железа (ПЖ) расположена в малом тазу, под мочевым пузырем, циркулярно охватывает его шейку. Имеет вид уплощенного конуса (форму сравнивают с плодом каштана). В железе различают основание, прилежащее к мочевому пузырю, и верхушку, примыкающую к тазовой диафрагме, заднюю, переднюю и нижнебоковые поверхности. Через ткань железы проходит часть (предстательная) мочеиспускательного канала. Ее длина составляет обычно 30 мм. При этом мочеиспускательный канал имеет либо дугообразный ход с вогнутостью кзади, либо относительно прямолинейный ход с изгибом под углом 35° на семенном бугорке, что составляет середину расстояния от основания до верхушки. Стенка уретры имеет слизистый, подслизистый и мышечный слои. Серозной оболочки у нее нет. Вокруг начального отдела уретры, тотчас за внутренним отверстием мочеиспускательного канала, расположено гладкомышечное кольцо. В толще его спирально проходят мышечные пучки, продолжающиеся из мускулатуры мочевого пузыря. Эти мышечные пучки объединяются и, переплетаясь с элементами соединительной ткани, создают мощное круговое образование — внутренний сфинктер мочеиспускательного канала. ПЖ соприкасается своим основанием с лежащими в этой области ампулами семенных пузырьков. Передняя поверхность железы соединена парной связкой с симфизом. Задняя поверхность прилегает к самому нижнему отделу прямой кишки. Их разделяет тонкая прослойка рыхлой жировой клетчатки и пузырно-прямокишечная перегородка, или фасция Денонвилье, которая состоит из пучков плотной фиброзной ткани, распространяющихся вниз и переходящих в образования



промежности. Нижнебоковые поверхности ПЖ граничат с мышцами, поднимающими задний проход. Верхушка ПЖ прилежит к мочеполовой диафрагме. Пучки поперечнополосатых мышц вместе с глубокой поперечной мышцей промежности образуют наружный произвольный сфинктер мочеиспускательного канала. На задней поверхности мочеиспускательного канала имеется продольное возвышение — семенной бугорок. На верхушке его открывается отверстием простатическая маточка, представляющая собой мешочек (величиной 3–5 мм) (рис. 1).

Рис. 1. Строение предстательной железы: 1 — семенной пузырек; 2 — семявыносящий проток; 3 — ампула семявыносящего протока; 4 — выделительный проток семенного пузырька; 5 — семявыбрасывающий проток; 6 — предстательная железа; 7 — семенной холмик; 8 — предстательная маточка; 9 — перепончатая часть мочеиспускательного канала

Семявыбрасывающие протоки входят в железу на задней поверхности, направляются в толще ее вниз, медиально и кпереди и открываются на задней стенке мочеиспускательного канала на семенном бугорке. Их длина составляет 15 мм, диаметр 2 мм.

На задней поверхности железы, по средней линии, имеется углубление, которое в виде бороздки делит железу на 2 доли: правую и левую. Между ними иногда отмечается наличие третьей, или средней, доли. Иногда эта третья доля имеет вид бугорка, расположенного на основании железы.

Существуют и другие классификации долевого строения ПЖ, в частности на 5 долей — переднюю, заднюю, среднюю и две боковые доли; на 6 долей — две задние, две внутренние и две боковые доли.

В настоящее время наиболее распространенной является зональная анатомия ПЖ, разработанная урологом и морфологом J.E. McNeal (1981). Он выделил четыре железистые зоны. Центральная зона имеет форму конуса с основанием, являющимся основанием ПЖ, и верхушкой, обращенной к семенному бугорку. Сбоку она отграничена семявыбрасывающими протоками. Она составляет 20% объема железы. Периферическая зона занимает большую часть железистых отделов ПЖ, окружает уретру дистальнее семенного холмика, составляет около 75% объема железы. Две переходные зоны представляют собой два округлых сегмента, расположенных сбоку от проксимальной уретры, составляют 5% железистого объема ПЖ. Помимо этого, имеются четыре фиброзно-мышечных слоя. Передняя фибромускулярная строма — покрывает переднюю часть ПЖ. Циркулярный мышечный слой, окружающий уретру, делится на препростатический сфинктер, продольные гладкомышечные волокна

уретры и постпростатический сфинктер. Деление железы на эти доли обусловлено различием гистологического строения железистых элементов в них и имеет клиническое значение. Центральная зона, прилежащая к семенным пузырькам, относительно мало склонна к патологическим изменениям. Периферическая зона наиболее часто подвержена злокачественному опухолевому поражению и воспалительным изменениям. Переходные зоны наиболее часто являются причиной доброкачественной гиперплазии.

ПЖ состоит из нескольких структурных компонентов.

ЖЕЛЕЗИСТЫЕ ОБРАЗОВАНИЯ

Простатические железы построены по разветвленному трубчато-альвеолярному типу и группируются в дольки. Всего имеется 30–50 желез. Они находятся главным образом в задних и боковых отделах ПЖ, что в основном соответствует периферической зоне (по классификации J.E. McNeal). Железистые ходы, сливаясь попарно, переходят в выводные простатические протоки, которые точечными отверстиями открываются в мужской мочеиспускательный канал в области семенного холмика. В передней части железы (передней фибромышечной строме) железистых долек мало. Наряду с простатическими железами, составляющими большую часть ПЖ, в ее состав еще входят так называемые периуретральные железы, располагающиеся вокруг мочеиспускательного канала. Помимо железистых элементов, ПЖ содержит большое количество проходящих в разных направлениях пучков гладкомышечных волокон

и различной толщины прослоек соединительной ткани, состоящей из коллагеновых и эластических волокон. Эти прослойки переходят непосредственно в капсулу железы, которая образована коллагеновой и эластической тканью и циркулярными мышцами.

АНАТОМИЯ СЕМЕННЫХ ПУЗЫРЬКОВ

Семенные пузырьки — парные органы, располагающиеся в полости малого таза латерально от ампулы семявыносящего протока, выше ПЖ, сзади и сбоку от дна мочевого пузыря. Угол между ними — 90° . Они представляют собой многократно извитые трубочки общей длиной 10–12 см и толщиной 0,6–0,7 см. Средними размерами семенного пузырька считают следующие: длина — 5 см, ширина — 2 см, толщина — 1 см. Они окружены адвентициальной и мышечной оболочкой. Имеют слизистую оболочку. В них различают верхний расширенный конец — основание, тело и нижний суживающийся конец, который переходит в выделительный проток. Выделительный проток семенного пузырька соединяется с конечным отделом семявыносящего протока и образует семявыбрасывающий проток, прободающий ПЖ.

КРОВΟΣНАБЖЕНИЕ

Артерии ПЖ разделяют на капсулярные, радиальные и уретральные. Капсулярные возникают преимущественно из нижней пузырной артерии, образуют густую артериальную сеть на поверхности железы, от которой вглубь, в основном вдоль семявыбрасывающих протоков, отходят ветви, дающие радиальные артериальные ветви, являю-

щиеся основными в кровоснабжении ПЖ. Сосуды уретральной группы направлены сверху вниз и в виде многочисленных ветвей идут параллельно уретре. Две-три вены сопровождают каждую междольковую артерию, сливаются в субкапсулярное венозное сплетение и далее — в пузырно-простатические венозные сплетения, расположенные по бокам от ПЖ.

Распространенность и эпидемиология рака предстательной железы

Рак предстательной железы (РПЖ) — это злокачественное новообразование, возникающее из эпителия желез ПЖ.

РПЖ является одним из наиболее распространенных злокачественных заболеваний у мужчин. В структуре онкологической заболеваемости мужчин в России РПЖ находится на 4-м месте, составляя 15%. Заболеваемость достигла 30,7 на 100 тыс. мужского населения. Прирост показателей заболеваемости за последние 10 лет превысил 45%. По величине прироста РПЖ вышел на 1-е место, что объясняется выявлением большого числа 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 пациента. Только в 10% случаев латентная форма РПЖ переходит в клинически значимую и приводит к смерти лишь 3–5% пациентов.

В 2017 г. впервые выявлено 40 785 новых случаев РПЖ, и стандартизованный показатель составил 40,47 на 100 тыс. населения. Прирост заболеваемости с 2007 по 2017 г. — 70,61% при среднем темпе прироста за 2017 г. 5,09%.

Смертность от РПЖ в России увеличилась в течение истекших 10 лет. В 2017 г. в России от РПЖ умерли 12 565 мужчин. За 10 лет (с 2007 по 2017 г.) прирост показателя смертности составил 13,85% при среднегодовом темпе прироста 1,29%. Несмотря на совершенствование методов диагностики РПЖ и внедрение ПСА-мониторинга, заболеваемость запущенными формами РПЖ в России остается высокой. По данным на 2018 г., метастатический РПЖ IV стадии, при которой уже невозможно проведение радикального лечения данных пациентов, верифицирован у 18,9% пациентов. Местнораспространенный РПЖ без наличия регионарных и отдаленных метастазов (III стадия РПЖ) диагностирован у 21,5% пациентов, локализованный РПЖ I–II стадии выявлен у 58,5% пациентов.

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 поддержи-

вают 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.

Многие исследования направлены на изучение диеты, продуктов питания, гормонального воздействия, а также на изучение инфекции в этиологии РПЖ. Распространенность РПЖ зависит от этнических и географических особенностей. 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 ПЖ у мужчины, у которого один из ближайших родственников 1-й степени родства (отец или брат) болел РПЖ, выше в 1,8 раза, чем в популяции. Если болели двое родственников или более (отец и брат или оба брата), риск заболевания РПЖ возрастает в 5,51 и 7,71 раза соответственно. Афроамериканцы имеют повышенный риск выявления РПЖ, а также большую вероятность выявления агрессивного РПЖ. Также риск развития РПЖ повышается у мужчин, употребляющих большое количество жиров животного происхождения.

Многие работы посвящены анализу связи РПЖ с алиментарными факторами и лекарственными препаратами, а также с профессиональными и другими факторами внешней среды (курение, хирургические вмешательства, инфекции и т.д.).

Таким образом, вопрос об этиологии РПЖ и возможных методах его профилактики остается спорным. Результаты многочисленных исследований о роли факторов, которые могут оказывать влияние на риск развития РПЖ, являются противоречивыми и чаще вызывают больше сомнений и вопросов, чем дают утвердительные и однозначные ответы. Проведение дальнейших проспективных генетических, молекулярно-биологических, эпидемиологических исследований на тщательно отобранных группах, возможно, позволит более детально определить факторы риска развития РПЖ, а также пути профилактики данного заболевания.

Патоморфологическая характеристика рака предстательной железы и его метастазов

Наиболее распространенной гистологической формой опухолей РПЖ является аденокарцинома. В 70% случаев рак развивается в периферической, в 20% — в 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. В соответствии с классификацией Глисона выделяют 5 градаций. Для расчета показателя Глисона суммируют 2 градации, наиболее часто встречаемые

в опухоли. Показатель Глисона <4 баллов соответствует I степени анаплазии, от 4 до 7 баллов — II, более 7 баллов — III степени.

Международная гистологическая классификация

- 8148/2 — простатическая интраэпителиальная неоплазия III степени злокачественности.
- 8140/3 — аденокарцинома.
- 8141/3 — скirrosная аденокарцинома.
- 8550/3 — ацинарная аденокарцинома.
- 8201/3 — криброзный рак.

Морфологическая классификация рака предстательной железы

- Аденокарцинома:
 - мелкоацинарная;
 - крупноацинарная;
 - криброзная;
 - папиллярная;
 - солидно-трабекулярная;
 - эндометриоидная;
 - железисто-кистозная;
 - слизееобразующая.
- Переходноклеточный рак.
- Плоскоклеточный рак.