

Лукьянов И.В.

## Лечение рака предстательной железы в стадии T3

ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного обучения, г. Москва

Lukianov I.V.

### Prostate cancer treatment in stage T3

#### Резюме

Выбор метода лечения рака предстательной железы (РПЖ) зависит от возраста больного, сопутствующих заболеваний и распространенности опухолевого процесса. При РПЖ в стадии T3NXM0, как и при более ранних стадиях, возможны два подхода к лечению: отсроченное специфическое лечение и немедленная терапия после установления диагноза. Основными методами лечения РПЖ на стадии местно-распространенного процесса являются: активное наблюдение (отсроченное лечение), радикальная простатэктомия и лучевая терапия (дистанционная лучевая терапия и брахитерапия).  
**Ключевые слова:** рак предстательной железы; местно-распространенный рак; лучевая терапия; гормональная терапия; оперативное и комбинированное лечение в стадии T3

#### Summary

The choice of a method of treatment of prostate cancer depends on the age of the patient, accompanying diseases and prevalence of tumoral process. Two approaches to treatment of the prostate cancer in T3NXM0 stage as well as at earlier stages are possible: the delayed specific treatment and immediate therapy after a diagnosis establishment. The basic methods of prostate cancer treatment at early stage are active supervision (the delayed treatment), radical prostatectomy and beam therapy (remote beam therapy and brachytherapy).

**Keywords:** prostate cancer, beam and hormonal therapy, surgical and combined treatment in stage T3

#### Введение

Выбор метода лечения при впервые установленном диагнозе рак предстательной железы (РПЖ) в стадии T3NXM0 является предметом дискуссий среди урологов. Прежде всего, ведутся споры о том, какая это стадия или форма РПЖ - ранняя или поздняя? От ответа на этот вопрос и зависят рекомендации по лечебной тактике, которая имеет не только терапевтические, но и экономические нюансы. До сих пор различные авторы дают неоднозначный ответ на поставленный вопрос. Так, О.Б.Карякин (2001) относит эту стадию к местно-распространенным формам РПЖ вместе с T4N0M0 или T1-4N1M0 [1]. Б.П.Матвеев и соавт. (1999) в своей монографии, освещающей все современные аспекты РПЖ, относят стадию T3NXM0 к местно-распространенным опухолям и считают, что в лечении этих пациентов уже существует более или менее единый подход в отличие от начальных стадий (T1 - T2) [2]. Наконец, в фундаментальной работе "Рак предстательной железы" под редакцией Н.Е.Кушлинского (2002), авторы к ранним стадиям РПЖ относят T1 - 3N0M0 и рекомендуют прежде всего определиться в сроках назначения специфического лечения: отсроченная или немедленная терапия [3]. В зарубежной литературе взгляд на лечебную тактику у больных РПЖ со стадией T3NXM0 рассматривается в группах с распространенным и местно-распространенным процессом, од-

нако эта группа пациентов выделяется отдельно. В 2000 году на XV конгрессе Европейской Ассоциации Урологов в Брюсселе был поставлен ряд вопросов по тактике ведения и лечения пациентов именно со стадией T3NXM0 [4]. Вопросы, требующие разрешения в начале XXI столетия, следующие:

- Если T3NXM0 это благоприятная возможность для излечения, то какие предлечebные показатели (ПСА, стадия, продолжительность жизни) могут быть использованы для контроля и наблюдения за больными, которые подверглись интенсивному лечению?
- Если будут использоваться агрессивные способы лечения (радикальная простатэктомия или лучевая терапия), могут ли они комбинироваться с нео- или адьювантной гормональной терапией?
- Когда и если радикальное лечение не может быть предпринято, должен ли больной активно наблюдаться (отсроченное лечение) или ему сразу следует назначить гормональную терапию? Какой тип гормональной терапии может быть выбран в данной ситуации?

Из всего этого становится очевидным, что в настоящее время РПЖ в стадии T3 является пограничной стадией заболевания, в которой еще возможны убедительные положительные результаты, а рекомендации по лечению на данном этапе развития науки в допустимых пределах уже обобщены [5].

Существует ряд методов, применяемых для лечения РПЖ, а конкретные рекомендации часто зависят от того, к врачу какой специальности попадает больной. Для мужчин до 70 лет с Т3а и умеренно дифференцированной опухолью, суммой Глисона менее 7, ПСА менее 20 и ожидаемой продолжительностью жизни более 10 лет большинство урологов предлагают радикальную простатэктомию, в то время как более 70% радиологов верят, что радикальная простатэктомиа (РПЭ) и наружная лучевая терапия являются равноценными методами лечения. Справедливости ради следует сказать, что обе группы специалистов единодушны в степени оценки негативных эффектов как операции, так и облучения. Следовательно, как правило, специалист рекомендует тот метод лечения, которым он владеет [6, 7].

При раке предстательной железы стадии Т3NXM0, как и при более ранних стадиях, возможны два подхода к лечению: отсроченное специфическое лечение и немедленная терапия после установления диагноза. Отсроченное лечение мотивируется тем, что рядом клинических исследований не было выявлено достоверных различий в показателях выживаемости среди леченных и нелеченных больных. И, если больному не грозит в ближайшем времени смерть от случайно выявленного, бессимптомного РПЖ - лечение можно не назначать, а наблюдать пациента до появления признаков активизации роста опухоли. Выжидательная тактика практиковалась и практикуется в Европе, большей частью в Скандинавских странах, где самый высокий уровень заболеваемости РПЖ. Так, по данным Шведских исследователей (наиболее хорошо и достоверно документированных) показатель без метастатической выживаемости у больных с РПЖ был 90% через пять лет и 85% через десять лет наблюдения без лечения. И все же эта проблема до настоящего времени остается предметом обсуждения. Так, J. Anderson (2002), считает, что относительно молодые мужчины с низкодифференцированными опухолями подвержены реальному риску смерти, если лечение не назначить сразу после установления диагноза [8]. Специалисты в США считают, что специфическое лечение должно быть начато сразу после выявления РПЖ. E.D. Crawford (2004) приводит данные рандомизированного исследования 938 больных местно-распространенным раком ПЖ (стадия Т3), лечившихся сразу после установления диагноза и отсроченно. Лечение заключалось в орхэктомии или применении аналога ЛГРГ (химической кастрации). У больных, которым лечение было начато сразу, 10-летняя общая и специфическая выживаемость была в 2 раза выше, чем у больных, которым проводилась отсроченная терапия [6].

P.A. Abrahamsson (2001), M. Brausi (2003), D. Newling (2001), считают, что лечение должно быть начато сразу после выявления местно-распространенного РПЖ, в этих случаях условия для качества жизни и ее продолжительности лучше, особенно при применении новых нетоксичных антиандрогенов [9, 10, 11].

Таким образом, выжидательная тактика у больных РПЖ в стадии Т3N0M0 возможна, т.к. результаты долго-

срочных исследований свидетельствуют о низкой частоте метастазирования у таких больных [12, 3, 2].

Отсроченная терапия может проводиться у лиц пожилого и старческого возраста без специфической симптоматики, с высоко- или средне-дифференцированной опухолью, ожидаемой продолжительностью жизни менее 10 лет и тяжелыми сопутствующими заболеваниями [13].

Основными подходами к лечению РПЖ на стадии местно-распространенного процесса являются: активное наблюдение (отсроченное лечение), радикальная простатэктомиа (РПЭ) и лучевая терапия (дистанционная лучевая терапия и брахитерапия) [14, 15, 16, 17, 18, 5].

Гормональная терапия РПЖ включает блокаду действия андрогенов на клеточном уровне предстательной железы, что реализуется снижением связывания дигидротестостерона с ядерным рецептором при конкурентном торможении или снижении концентрации цитоплазматического рецептора андрогенов. Орхэктомия является эффективным методом снижения в крови основного биологического активного андрогена - тестостерона, но не оказывает действия на продукцию адринальных андрогенов. Препараты эстрогенного действия подавляют продукцию тестостерона яичками путем торможения секреции гонадотропинов и не действуют на секрецию адринальных андрогенов. Конечно, гормонотерапия является паллиативным методом терапии и не ведет к излечению [19, 20, 21]. В настоящее время большинство исследований говорят о том, что гормональное лечение у больных РПЖ в стадии Т3 может рекомендоваться в тех случаях, когда ПСА превышает 25 нг/мл, опухоль распространяется на семенные пузырьки (Т3б), а наличие опухоли проявляется симптомами [22]. Это категория больных, которым выполнение радикальной простатэктомии или облучения по тем или иным причинам невозможно.

Обычно в гормонотерапии используются два подхода. Чаще всего лечение начинается с монотерапии, которая заключается в кастрации или в приеме антиандрогенов, второй подход - операция с одновременным приемом антиандрогенов. Основная цель комбинированного лечения - это создание максимальной андрогенной блокады (МАБ). Во многих странах орхэктомия считается методом выбора при лечении местно-распространенного рака предстательной железы [23]. Обычно врача подкупает относительная простота выполнения операции, которая позволяет снизить уровень циркулирующего тестостерона на 95% и получить ответ на лечение в первые дни. Лечение эффективно в 60 - 80% наблюдений [24, 2, 19, 3, 22]. По мнению Ю.Г.Аляева с соавт. (1999), одним из патогенетических механизмов лечебного эффекта хирургической кастрации при РПЖ является ишемизация паренхимы ПЖ и, в частности, ткани опухоли, что подтверждается данными трансректального цветного доплеровского исследования [25]. И, тем не менее, такой подход к лечению устраивает не всех больных. Само предложение больному кастрации у многих мужчин вызывает психологическую травму. Далее, после орхэктомии в среднем в течение года перси-

стируют вазомоторные нарушения, приливы. Кроме того, пациенты отмечают утрату либидо и импотенцию. Наконец, хирургическая кастрация необратима, и ее польза у 20 - 30% больных с гормоннезависимыми опухолями крайне сомнительна. Наибольшая опасность кастрации - это изменение биологических свойств опухоли, когда в течение 2-х лет она становится андрогеннезависимой и начинается прогрессирование заболевания. Однако, с клинической точки зрения, гормональная резистентность РПЖ весьма условное понятие. Строгих клинических и лабораторных критериев диагностики этой формы рака не существует [26].

По-видимому, при обсуждении вопроса о целесообразности двухсторонней орхэктомии при ТЗ должны приниматься во внимание возраст пациента, предполагаемая продолжительность жизни, социальные и экономические факторы [5].

Некоторые данные указывают на потенциальную роль больших доз нестероидных антиандрогенов в лечении гормонально - резистентного РПЖ. А. Zlotta et al. (1999) приводят результаты рандомизированных исследований лечения 480 больных в стадии Т3/ Т4 без метастазов касодексом - 150 мг или подвергшихся кастрации. Лечение касодексом 150 мг в течение 4-х лет в качестве монотерапии сравнимо с МАБ и орхэктомией [27]. Аналогичные данные приводят многие авторы [24, 1, 19, 17, 8, 28], предлагая для монотерапии касодекс или флутамид, и при этом подчеркивают, что качество жизни при лечении касодексом лучше. Г.П. Колесников и соавт. (2001) предлагают проведение монотерапии местнораспространенного рака предстательной железы дифферелином (аналогом гонадотропина релизинг - гормона), имея при этом опыт применения препарата в течение года у 27 больных [29]. Наконец, по последним данным Р.А. Abrahamsson (2001), М.Мason (2003) монотерапия касодексом -150 мг может быть методом выбора у больных РПЖ Т3NХМ0 в отношении влияния на качество жизни и является альтернативой кастрации [9, 23].

Применение антиандрогенов предоставило клиницистам дополнительный выбор в методах лечения, обеспечивающих андрогенную блокаду при РПЖ [24]. Необходимо обсудить оптимальную схему лечения в каждом конкретном случае, что позволяет самому больному выбрать приемлемый для него метод. Если больные предпочитают препараты для приема внутрь и желают сохранить половую активность, выбор можно остановить на монотерапии антиандрогенами.

Лучевая терапия (ЛТ) является в настоящее время одним из ведущих радикальных консервативных методов лечения РПЖ как при локализованном, так и при местнораспространенном процессе [30, 31]. Широкое применение лучевой терапии при РПЖ началось с внедрением мегавольтных источников излучения (гамма-аппаратов, ускорителей элементарных частиц различных типов). Введение в клиническую практику дистанционной гамма-терапии обусловило 5-летнюю выживаемость у 54% больных РПЖ в стадии Т3NХМ0 [1, 3, 32]. За последние годы возможности лучевой терапии РПЖ значи-

тельно расширились в связи с развитием современных технических средств предлучевой подготовки больных и планирования физических условий облучения, а так же методов контроля за проведением лечения. Важное значение имеет разработка программ лучевой терапии с использованием нетрадиционных режимов фракционирования дозы на фоне усиливающего действия различных радиомодификаторов (СВЧ-, гипертермия, лекарственные противоопухолевые препараты) [33]. Лучевая терапия является альтернативой радикальной простатэктомии в случае невозможности операции в связи с возрастом, сопутствующими заболеваниями или отказом больного от оперативного лечения. Большинство современных исследователей считают, что куративное лучевое лечение нужно проводить при РПЖ с прорастанием в капсулу при низкой степени злокачественности опухоли (бластоме, имеющей высокую вероятность регионарного и отдаленного метастазирования), а так же при общих противопоказаниях к радикальной простатэктомии.

Облучение не вызывает столь серьезных лечебных последствий, как хирургическое лечение: 0,5 - 5% послеоперационной летальности, 95 - 100% импотенции, 10 - 15% недержание мочи и пр. [31, 3] Оптимальными для наружной лучевой терапии (НЛТ) являются стадии заболевания Т1с - Т2а [34]. При оценке полученных данных исходят из того, что первичная опухоль и зоны регионарного метастазирования должны облучаться равномерно с допустимым градиентом дозы 90 - 100%, а лучевая нагрузка на тазобедренный сустав, заднюю стенку прямой кишки и на уровне кожных покровов не должна превышать их толерантность. Последние литературные данные свидетельствуют о серьезных достижениях лучевого метода лечения [35, 36]. За последнее десятилетие по данным литературы при использовании наружной лучевой терапии (НЛТ) при РПЖ в стадии Т3 в дозе от 60 до 75 Грей удается добиться 10-летней наблюдаемой выживаемости у 31- 46% больных [31]. Оптимальный объем и зона облучения остаются предметом дискуссии до настоящего времени. Некоторые ретроспективные исследования демонстрируют зависимость частоты местного рецидива от дозы облучения, а так же значительно больший эффект от ЛТ ПЖ вместе с тазовыми лимфоузлами. Так, 5-летняя выживаемость после ЛТ ПЖ с тазовыми лимфоузлами составила 72% по сравнению с 40% в контрольной группе, когда лимфоузлы не облучались [1].

Таким образом, следует согласиться с большинством специалистов, что у больных РПЖ в стадии Т3 при проведении лучевой терапии оптимальной суммарной дозой, обеспечивающей хорошие показатели выживаемости, является доза 68 - 72 Гр. [36, 37].

Комбинации гормональной и лучевой терапии у пациентов с местнораспространенными опухолями придатков имеют важное значение. J.Anderson (2003), анализируя качество жизни больных с местнораспространенным РПЖ, считает, что только лучевая терапия не эффективна, и пациентам должен быть предложен какой-либо вид гормональной терапии (кастрация или антиандрогены) в виде неoadъювантной и адъювантной терапии [38].

В одной из работ M.Bolla (2003) приводит данные о том, что гормональная терапия в комбинации с НЛТ у больных РПЖ в стадии Т3 увеличивают общую выживаемость. При этом у больных с плохими прогностическими данными необходимо проводить длительные, до 3-х лет, курсы адъювантной гормонотерапии. В группах пациентов с благоприятными прогностическими признаками (ПСА < 20 и показатель Глисона менее 8) проводятся короткие курсы адъювантной терапии, до 6 месяцев после облучения [39]. В настоящее время известно, что неудовлетворительные отдаленные результаты лучевой терапии местно-распространенного РПЖ связаны с локальным рецидивом и последующей диссеминацией заболевания или дальнейшим развитием микрометастазов, имеющихся к моменту постановки диагноза. Сочетание гормональной и лучевой терапии усиливает эффект. Проведенные рандомизированные исследования показали преимущество этой комбинации по сравнению только с лучевой терапией [1, 40]. Лучевая терапия с адъювантной гормонотерапией является эффективным методом лечения больных раком предстательной железы с неблагоприятным прогнозом, 5-летняя безрецидивная выживаемость составляет 73,7+5,5% [40].

Ряд авторов отдают предпочтение комбинации неoadъювантной гормональной терапии с лучевой терапией [36, 41, 42] и рекомендуют проведение неoadъювантной гормонотерапии за 3 месяца до начала лучевого лечения, во время его и спустя 6 месяцев после. Терапия агонистами ЛГРГ в течение 3 месяцев приводит к уменьшению объема ПЖ на 37% [43]. В рандомизированном исследовании RTOG (протокол 94-13) сравнивались режимы неoadъювантной (2 месяца до и 2 месяца во время облучения) и адъювантной (4 месяца после облучения) гормонотерапии в комбинации с двумя режимами лучевой терапии (только на предстательную железу или на всю полость таза). В протокол включено 1323 больных РПЖ, из которых у 67% диагностированы местно-распространенные опухоли. Средний период наблюдения составил 59 месяцев, наиболее высокая 5-летняя безрецидивная выживаемость (61%) отмечена в группе больных, которым проводили неoadъювантную гормонотерапию и облучение полости таза [44, 42].

В настоящее время продолжается ряд исследований по сочетанию лучевой и гормональной терапии, так как существующих данных пока недостаточно для окончательных выводов об оптимальной последовательности этих двух методов, а так же продолжительности гормональной терапии как до, так и после облучения.

Адъювантную гормонотерапию целесообразно проводить во время облучения и продолжать минимум в течение 6 месяцев после облучения, а у больных с плохими прогностическими показателями - до 3-х лет после облучения [39]. Таким образом, лучевая терапия у больных РПЖ в стадии Т3 проводится при ожидаемой продолжительности жизни 5-10 лет, приравнивается к радикальному методу лечения, ее предпочтительно проводить в комбинации с гормонотерапией.

Хирургическое лечение при местно-распространенном РПЖ. Оперативное лечение РПЖ обладает рядом несомненных преимуществ перед другими вариантами: радикальное удаление опухоли и регионарных лимфатических узлов, точное стадирование опухолевого процесса, излечение сопутствующей гиперплазии ПЖ, удобный и надежный мониторинг больных в послеоперационном периоде. Хирургическое лечение РПЖ в последние годы получило наибольшее развитие, так крупномасштабное исследование (33 580 случаев) C. Wehrberger et al. (2012), которые проанализировали тенденции РПЭ в Австрии за период с 1992 по 2009 г. В целом ежегодное количество операций возросло с 386 в 1992 г. до 3 123 в 2007 г. и снизилось до 2 612 в 2009 г. Частота потребности в хирургической коррекции стриктуры уретровезикального анастомоза снизилась с 15 % в 1990-х гг. до менее 5 % в последние годы [45]. Что касается периперационных осложнений и функциональных исходов, то наиболее значимыми остаются опыт хирурга и возраст пациента.

Несмотря на то, что в урологических клиниках мира накоплен большой опыт выполнения РПЭ, ряд вопросов, связанных с техническими и методологическими особенностями выполнения данного оперативного пособия, до сих пор остается дискуссионными. Так, продолжает обсуждаться вопрос о целесообразности выполнения РПЭ у больных с местно-распространенным РПЖ [14, 46, 1, 16, 18]. Это связано с тем, что клинически выставляемая стадия Т3 имеет значительно большую гистологическую распространенность после произведенной операции (позитивные края) [1]. Сведения, касающиеся обнаружения роста опухоли в капсулу или за пределы ее, довольно однородны и удивляют своей частотой. Так, при анализе данных 9320 больных, которым выполнялась радикальная простатэктомия с установленной до операции стадией Т2, обнаружено, что более половины из них имеют патологически детерминированную экстракапсулярную инвазию (ЭИ) [47]. А.С. Переверзев и соавт. (2003), Т.А. Stamey et al. (1998) считают, что наличие позитивного хирургического края является независимым прогностическим фактором биохимического прогрессирования РПЖ [48, 49]. Хирургическое лечение при клинической стадии Т3 традиционно считалось не целесообразным [32], так как пациенты имели высокий риск лимфогенного метастазирования и местного или отдаленного рецидива [50]. Y.Umeda et al. (2000) установили, что при Т3 - хирургическая пятилетняя выживаемость после РПЭ составила 86,2%, а после гормональной терапии - 84%, что не является статистически различным [51]. Большинство исследователей согласны, что только оперативное лечение в объеме радикальной простатэктомии в стадии Т3 не может быть адекватным для местного контроля и в целом над течением злокачественного заболевания, хотя ряд авторов представляют удовлетворительные отдаленные результаты выживаемости. Так, в серии больших исследований было показано, что 10 - летняя скорректированная выживаемость составляет 72 - 82%, без рецидивная же значительно ниже - 31- 61%, а рецидивы

возникли у 20 - 44% пациентов [52, 53, 54]. Улучшение результатов и увеличение продолжительности жизни достигается за счет комбинации оперативного вмешательства с гормоно- и лучевой терапией. Хуже прогноз у пациентов с высоким риском, т.е. когда индекс Глисона составляет 8-10, уровень ПСА > 20, или когда при лимфаденэктомии выявлены метастазы. Рецидивы или прогрессирование заболевания у таких больных встречается до 90%. С другой стороны, у молодых пациентов, тщательно обследованных, с индексом Глисона < 7 и уровнем ПСА < 20 нг/мл, радикальная простатэктомия в стадии Т3 является методом выбора и может существенно продлить им жизнь.

Вообще же опыт выполнения радикальных простатэктомий при РПЖ в стадии Т3 в России и СНГ довольно мал. Так М.И.Коган и соавт. приводят опыт 5 радикальных простатэктомий у больных с РПЖ в стадии Т3 [55], А.Ф.Возианов и соавт. (1999) всего 3-х операций [56], Д.Ю.Пушкарь и соавт. (2002) представил опыт 14 радикальных простатэктомий в стадии Т3 [57], Б.Я.Алексеев и соавт. (2003) сообщили о 71% безрецидивной 5 - летней выживаемости у оперированных ими 21 пациенте в стадии Т3NXM0 [58], Б.А.Томкевич (2005) приводит данные о 64 пациентах [5], а Е.И. Велиев (2003) уже о 117 оперированных им больных в стадии Т3, а это самое большое наблюдение за последние 10 лет и не только в России [59]. Поэтому, литературные данные, касающиеся радикального хирургического лечения РПЖ в стадии Т3, могут анализироваться, в основном, на основании сообщений зарубежных исследователей. По мнению М. Loeffler et al. (2003), основанном на ретроспективном анализе результатов 1500 радикальных простатэктомий, выполненных за период с 1984 г. по 2002 г. в университетских клиниках Бостона и Ульма, постоянное совершенствование техники операции и снижение морбидности после простатэктомии определяет целесообразность радикального лечения пациентов с метастазами в тазовые лимфоузлы и высокими показателями шкалы Глисона [60]. Большинство авторов [61, 62, 63], занимающихся хирургическим лечением РПЖ, считают, что радикальная простатэктомия в стадии Т3 должна выполняться по строгим показаниям, и приводят опыт выполнения таких операций у 320, 180 и 158 пациентов соответственно. Н. Van Poppel et al. (2000), считают, что радикальная простатэктомия является лучшим методом лечения пациентов РПЖ в стадии Т3, если нет поражения тазовых лимфоузлов и инвазии опухоли в семенные пузырьки, доказанных клинически, рентгенологически и биопсией, а уровень ПСА не превышает 10 нг/мл [62]. В свою очередь D. Van den Ouden et al. (2000) сообщают о серии больных со стадией Т3N0M0, которым была выполнена РПЭ, и отмечают, что случаи, в которых опухоль имела микроскопическое распространение в позитивном ХК (хирургический край), считались позитивными [64]. По сравнению с пациентами в стадии T0-T2, больные в стадии Т3 имели существенно более высокий риск клинической про-

грессии. Вместе с тем больные с клинической стадией Т3а и уровнем ПСА между 10 и 25 нг/мл так же могут быть оперированы, обязательно с последующей адьювантной гормонотерапией, особенно при наличии "позитивного хирургического края". Примером является ретроспективное исследование 168 пациентов с клинической стадией Т3N0M0, перенесших РПЭ [65, 66]. Почти 40% больных получали адьювантную гормональную терапию, 18 других - лучевую послеоперационную терапию, 110 пациентов перенесли только РПЭ. При этом 71% патоморфологических образцов имел рТЗ и 25% - рТЗс. Десятью пять препаратов (60%) содержали позитивный ХК. Сумма Глисона при биопсии плохо соответствовала находкам в послеоперационных препаратах. Среднее время наблюдения составило 30 месяцев. Многовариантный анализ показал, что инвазия в СП, поражение ЛУ и ПСА более 10 нг/мл, являются независимыми прогностическими факторами. У 47 больных со стадией Т3а и ПСА менее 10 нг/мл, безрецидивная выживаемость превышала 70% в первые 24 месяца, а пятилетняя составила более 60% [62]. J.E. Altwein (1999), считает, что до настоящего времени нет ни стандартов, ни руководящих указаний по лечению больных РПЖ в стадии Т3, поэтому экстракапсулярный рак может быть удален широким иссечением и если обнаруживается "хирургический позитивный край", необходима последующая адьювантная терапия [67].

Комбинация гормональной терапии и оперативного лечения. Как отечественные, так и зарубежные исследователи единодушны в том, что в настоящее время отмечается новый всплеск интереса к возможностям неoadьювантной гормональной терапии перед радикальной простатэктомией у больных местнораспространенным (Т3) раком предстательной железы [68]. К сожалению, у больных с Т3 предоперационная гормональная терапия приводит лишь к уменьшению размеров простаты и не дает преимуществ в выживаемости [69, 70]. Оптимальная средняя продолжительность ее перед операцией считается от 1 до 3 месяцев [71, 72]. Однако имеются работы о проведении неoadьювантной терапии до года [48, 73], когда авторы пытались оценить эффект ее на патологическую стадию и биохимическое рецидивирование. Выявлено, что рост ПСА после 8 месяцев неoadьювантной терапии ниже в течение 5-летнего наблюдения и пропорционален присутствию других предоперационных факторов риска. Об этом свидетельствуют отдаленные результаты наблюдения и других исследователей. Так, W.P.S. Witjes et al. (1998, 1998) приводят данные наблюдения за 320 больными, у которых в течение 3-4 лет после операции не наблюдалось биохимического рецидива при исследовании ПСА [74, 75]. Считается, что при стадии Т3 неoadьювантная гормонотерапия приводит к уменьшению опухоли, но не дает преимуществ в выживаемости [41, 76, 77]. При морфологическом исследовании в 2 раза реже выявляется опухоль по краю разреза при радикальной простатэктомии [2]. Кроме того, по данным

группы канадских исследователей [78], неоадьювантная гормонотерапия при радикальной простатэктомии снижает предоперационный уровень ПСА на 96% и уменьшает объем предстательной железы на 34%. Все описанные морфологические особенности в эпителиальных клетках предстательной железы после гормонотерапии отмечены большинством исследователей, встречаются при запрограммированной клеточной гибели и, вероятно, связаны с влиянием гормонов на процессы апоптоза гормонзависимых (хорошо дифференцированных) клеток опухоли предстательной железы. Некоторые авторы отмечают преобладание в опухоли пучка низкодифференцированных клеток опухоли, а, следовательно, и увеличение показателя Gleason. Другие, наоборот, отмечают увеличение степени дифференцировки опухоли после гормонотерапии. Таким образом, показатель Глисона не может быть достоверным после неоадьювантной и вообще после гормонотерапии [2]. Следовательно, неоадьювантная гормонотерапия РПЖ перед радикальной простатэктомией облегчает работу хирурга за счет уменьшения объема железы и уменьшает кровопотерю. Для пациентов с РПЖ в стадии Т3 необходимы дальнейшие исследования, так как ни одно из представленных до сей поры не может определить влияние предварительной гормонотерапии на хирургическое лечение местно-распространенного РПЖ [59, 67, 62]. Дополнительные длительные исследования требуются для определения оптимального типа и длительности неоадьювантных режимов, а так же влияния их на общую выживаемость. В настоящее время пациент должен быть информирован о недостатках и преимуществах неоадьювантной терапии, что позволит ему сделать информированный выбор [79].

## Заключение

В настоящее время РПЖ в стадии Т3 является пограничной стадией заболевания, в которой еще возможны убедительные положительные результаты, а рекомендации по лечению на данном этапе развития науки в допустимых пределах уже обобщены и различные методы лечения находят свое место в лечении пациентов с РПЖ, при этом наиболее существенными различиями становятся материальные затраты на обеспечение лечения больных.

В то же время, лечение местно-распространенного РПЖ в стадии Т3 остается до настоящего времени противоречивым. Используемыми вариантами являются РПЭ, лучевая терапия, различные варианты гормонального лечения и выжидательная тактика. Некоторые из опубликованных наблюдений за больными после РПЭ при стадии Т3 являются часто результатом предоперационной недооценки клинической стадии. При этом считается, что в стадии Т3 неоадьювантная гормонотерапия приводит к уменьшению опухоли, но не дает преимуществ в выживаемости. Улучшение результатов и увеличение продолжительности жизни достигается за счет комбинации оперативного вмешательства с гормоно- и лучевой терапией.

Лучевая терапия является в настоящее время одним из ведущих радикальных консервативных методов лечения РПЖ как при локализованном, так и при местно-распространенном процессе. За последние годы возможности лучевой терапии РПЖ значительно расширились в связи с развитием современных технических средств предлучевой подготовки больных и планирования физических условий облучения, а так же методов контроля за проведением лечения. Лучевая терапия является альтернативой радикальной простатэктомии в случае невозможности операции в связи с возрастом, сопутствующими заболеваниями или отказом больного от оперативного лечения. Большинство современных исследователей считают, что куративное лучевое лечение нужно проводить при РПЖ с прорастанием в капсулу, при низкой степени злокачественности опухоли (бластеме, имеющей высокую вероятность регионарного и отдаленного метастазирования), а так же при общих противопоказаниях к радикальной простатэктомии.

Сочетание гормональной и лучевой терапии усиливает эффект на первичный очаг и имеющиеся микрометастазы. Проведенные рандомизированные исследования показали преимущество этой комбинации по сравнению только с лучевой терапией [Карякин О.Б., 1999; 2001; Карякин А.О., 2011]. Лучевая терапия с адьювантной гормонотерапией является эффективным методом лечения больных раком предстательной железы с неблагоприятным прогнозом, 5-летняя безрецидивная выживаемость составляет 73,7+5,5% [Карякин А.О., 2011].

Оперативное лечение РПЖ обладает рядом несомненных преимуществ перед другими вариантами: радикальное удаление опухоли и регионарных лимфатических узлов, точное стадирование опухолевого процесса, излечение сопутствующей гиперплазии ПЖ, удобный и надежный мониторинг больных в послеоперационном периоде.

Считается, что радикальная простатэктомия является методом выбора в стадии Т3, если нет поражения тазовых лимфоузлов и инвазии опухоли в семенные пузырьки, доказанных клинически, рентгенологически и биопсией, а уровень ПСА не превышает 10 нг/мл, в то же время неоадьювантная гормонотерапия РПЖ перед радикальной простатэктомией облегчает работу хирурга за счет уменьшения объема железы и уменьшает кровопотерю.

До настоящего времени нет ни стандартов, ни рекомендаций по лечению больных РПЖ в стадии Т3, поэтому экстракапсулярный рак может быть удален широким иссечением и если обнаруживается "хирургический позитивный край", как правило, необходима последующая адьювантная терапия. ■

*Лукьянов И.В., ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного обучения, г. Москва; Адрес для переписки: 125364 Москва, ул. Свободы, д.40, корп. 1, кв. 239, E-mail : i.v.lukyanov@mail.ru, i.v.lukyanov@gmail.com*

## Литература:

1. Карякин О.Б. Стандарты в лечении различных стадий рака предстательной железы. Практическая онкология.-2001-ц 2.- С.21-26.
2. Матвеев Б.П., Бухаркин Б.В., Матвеев В.Б. Рак предстательной железы. Москва. 1999.
3. Кушлинский Н.Е., Соловьев Ю.Н., Трапезникова М.Ф. Рак предстательной железы. Москва.- 2002.
4. Aus G., Adolfsson J., Selli C., Widmark F. Treatment of patients with clinical T3 prostate cancer. Scand J Urol Nephrol.-2002.- P 28 33.
5. Томкевич Б.А. Оптимизация лечения больных местнораспространенным раком предстательной железы в стадии Т3NXM0. Дисс. на соискание ученой степени доктора медицинских наук Москва.- 2005.- 305 с.
6. Crawford E.D. The role of Hormonal Therapy in the Treatment of Locally Prostate Cancer Regional Perspectives. USA EU Supplements 3.-2004.- P 17-21.
7. Fowler F.J., McNaughton Collins M., Albertsen P.C. et. al. Comparison of recommendations by urologists and radiation oncologists for treatment of clinically localized prostate cancer. JAMA.- 2000.- Vol. 283. - P. 3217 - 22.
8. Anderson J. Does PSA Testing Influence the Natural History of Prostate Cancer? Eur Urol Supplements - 2002.- Vol. 1. - P. 3 - 10.
9. Abrahamsson P.A. Treatment of Locally Advanced Prostate Cancer - A New Role for Antiandrogen Monotherapy. Eur Urol. - 2001.- Vol. 39.-P. 22 - 8.
10. Brausi M. Watchful waiting (ww) for incidental Carcinoma of the Prostate Longterm results. Urol. Supplements.- 2003. -Vol.2. -Abstracts 144.
11. Newling D. Advanced Prostate Cancer: Immediate or Deferred Hormone Therapy? Eur Urol.- 2001.- Vol. 39.- P. 15-21.
12. Асламазов Э.Г., Демидко Ю.Л., Демидко Л.С. Зависимость качества жизни больных раком простаты (Т3NXM0) от возраста. Материалы XV Российского съезда урологов.- Москва.- 2002.- С. 390-1.
13. Wu N., Sun L., McLeod D.G. et. al. An Analysis of watchful waiting for Prostate cancer and factors to predict secondary treatment. Eur Urol Supplements.- 2003.- Vol. 2. -P. 142.
14. Алексеев Б. Я. Лечение локализованного и местнораспространенного рака предстательной железы: дисс. на степень докт. мед. наук. Москва.- 2006.
15. Лоран О. Б. Радикальная позадилоная простатэктомия. Материалы Пленума правления Российского общества урологов. Омск.- 1999.- С. 205-8.
16. Переверзев А.С., Коган М.И. Рак простаты. Харьков.- 2004.
17. Пушкарь Д. Ю. Радикальная простатэктомия. Москва.- 2002.
18. Сивков А. В., Аполихин О. И. Рак предстательной железы. Материалы X Российского съезда урологов. Москва.- 2002.- С.351-72.
19. Матвеев Б.П., Бухаркин Б.В. Предварительные результаты применения касодекса у больных гормонорезистентным раком предстательной железы. Урология.- 2001.- ц 6.- С. 21- 3.
20. Mottet N. Now the Addition of Hormones improves Outcome: Hormone Therapy Alone in Locally Advanced Prostate Cancer. Eur Urol-2004.- Vol.3.- P. 22 - 6.
21. Pummer K. Special Pre Congres Newsletter for XV congress in Brussels. - Eur Urol -2000.
22. Aus G., Abbou C.C., Bolla V. et al. EUA guidelines on prostate cancer. Eur. Urol. - 2005.- Vol.-48.-P. 546-51.
23. Mason M. How Should We Treat Patients with Locally Advanced Prostate Cancer? Eur Urol Supplements.- 2003.- Vol.2. -P. 14 -22.
24. Велиев Е. И., Охриц В.Е. Гормональная терапия рака предстательной железы: современное состояние проблемы. Урология.-2011.-ц4.- С.64-68.
25. Аллев Ю.Г., Винаров А.З., Локшин К.Л. Трансреактальная цветная доплерография у больных раком предстательной железы до и после орхиэктомии. Материалы Правления Российского общества урологов. Москва.-1999.- С.39-40.
26. Сивков А.В., Алфимов А.Е., Имамов О.Э. Гормонально-резистентный рак предстательной железы: современные методы медикаментозной профилактики и лечения. Урология. -1999.- ц 5. - С. 33 9.
27. Zlotta A., Schulman C. Eur. Urol. Toclag- 1999.- Vol. 9.- P. 4.
28. Klotz L.H., Jewett M.A., Fradet Y., Nam R., Barkin J. et. al. Canadian Uro-Oncology Group. Long-term followup of a randomized Trial of 0 versus 3 months of neoadjuvant androgen ablation before Radical prostatectomy. J Urol.- 2003.- Vol. 170.-P. 791-4
29. Колесников Г.П., Русаков И.Г., Шаплагин И.В. и др. Применение диферелина при первично выявленном местно-распространенном и генерализованном раке предстательной железы. Урология.- 2001.- ц 6.- С. 17 9.
30. Бухаркин Б. В. Современные методы лечения местнораспространенного и диссеминированного рака предстательной железы: Дисс. на соискание ученой степени докт. мед. наук Москва.- 1996.
31. Кондратьева А.П. Лучевая терапия рака предстательной железы. Клиническая онкология.-1999.- ц 1.- С. 17-21.
32. Hodgson D., Warde P., Gospodarowicz M. The management of locally advanced prostate cancer. Urol Oncology- 1998.- Vol. 4.- P. 3 - 12.
33. Степанов В.Н., Костромина К.Н., Чеченин М.Г. и др. Высокоэнергетические технологии лучевой терапии в комплексном лечении онкоурологических больных. Всероссийский съезд урологов.-Москва.-1997.-С. 251 -2.
34. Zlotecki R.A. External-beam radiotherapy in the management of carcinoma of the prostate. Cancer Control.- 2001.- Vol.8.-P. 522-31.
35. Грибова Р.Г. Роль лучевой терапии в комплексном лечении рака предстательной железы. Дисс. на ученую степень канд.мед.наук. Москва.- 2004.
36. Павлов А.С., Грибова Р.Г. Роль лучевой терапии в комплексном лечении рака предстательной железы. Медицинская радиология и радиационная безопасность. -2003.- ц 6.- С.64-70.
37. Свиридова Т. В., Цодикова Л. В. Выживаемость и причины смерти больных раком предстательной железы, получивших различные виды лечения. Материалы 3 Всероссийской научной конференции с участием стран СНГ «Актуальные вопросы лечения онкоурологических заболеваний». Москва.- 1999.- С.113-4.
38. Anderson J. Treatment of prostate cancer the role of primary hormonaltherapy. EAU Update Series 1.-2003.- P. 32-39.
39. Bolla M. Treatment of localized or locally advanced prostate cancer: theclinical use of radiotherapy. EAU Update Series.- 2003. - Vol. 1.- P. 23-31.
40. Карякин А.О. Гормональное и лучевое лечение больных локализованным и местно-распространенным раком предстательной железы. Дисс. на степень канд. мед. наук.- Москва.- 2011.
41. Русаков И.Г. и соавт. Тактика лечения локализованного и местно-распространенного рака предстатель-

- ной железы. Материалы XV съезда урологов.- Москва.-2002.- С. 478-9.
42. Roach M., DeSilvio M., Lawton C. et al. Phase III trial comparing whole-pelvic versus prostate-only radiotherapy and neoadjuvant versus adjuvant combined androgen suppression: Radiation Therapy Oncology Group 9413. *J Clin Oncol* -2003.- Vol. 21.- P.1904-11.
43. Forman J.D., Kumar R., Haas G. et al. Neoadjuvant hormonal downsizing of localized carcinoma of the prostate: effects on the volume of normal tissue irradiation. *Cancer Invest.* - 1995.- Vol. 13.-P.8-15.
44. Pilepich M.V., Winter K., John M.J. et al. Phase III radiation therapy oncology group (RTOG) trial 86-10 of androgen Deprivation adjuvant to definitive radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* - 2001.- Vol. 50.- P. 1243-52.
45. Wehrberger C., Berger I., Willinger M., Madersbacher S. Radical Prostatectomy in Austria From 1992 to 2009: An Updated Nationwide Analysis of 33,580 Cases. *J Urol*-2012.- Vol. 187.-P. 1626-31.
46. Велиев Е.И., Котов С.В., Голубцова Е.Н. и др. Позадилонная аденэктомия у пациентов с высоким уровнем ПСА после биопсии простаты. *Урология.*- 2012.-ц1.- С.59-63.
47. Fair W.R., Scher H.I. Neoadjuvant hormonal therapy plus surgery for prostate cancer. *The MSKCC experience. Surg Oncol Clin* - 1997.- Vol. 6.- P. 831-46.
48. Переверзев А.С., Коган М.И., Илюхин Ю.А. Что нужно знать о раке предстательной железы. Альманах. Лекция для врачей.- 2003.
49. Stamey T.A., Sozen T.S., Yemoto C.M., McNeal J.E. Classification of localized untreated prostate cancer based on 791 men treated only with radical prostatectomy: common ground for therapeutic trials and TNM subgroups. *J Urol.* - 1998.- Vol.159.- P.2009-12.
50. Fallon B., Williams R.D. Current options in the management of clinical stage C prostatic carcinoma. *Urol Clin North Am.*-1990.-Vol.17.- P. 853-66.
51. Umeda Y., Hayashi N., Ogawa K. et al. Clinical study of prostate cancer: statistical analysis of 107 cases in the past 12 years *Hinyokika Kyo.*-2000.- Vol. 46.- P. 873-8.
52. Gerber G.S., Thisted R.A., Chodak G.W. et al. Results of radical prostatectomy in men with locally advanced prostate cancer: multiinstitutional pooled analysis. *Europ Urol.* - 1997.- Vol. 32.- P. 385-90.
53. Lerner S.E., Blute M.L., Zincke H. Extended experience with radical prostatectomy for clinical stage T3 prostate cancer: outcome and contemporary morbidity. *J Urol.* - 1995.-Vol. 154.-P. 1447-52.
54. Van Den Ouden D., Hop W.C., Schroder F.H. Progression in and survival of patients with locally advanced prostate cancer (T3) treated with radical prostatectomy as monotherapy. *J Urol.*-1998.-Vol. 160.-P. 1392-7.
55. Коган М. И., Волдохин А. В. Совершенствование хирургической техники радикальной простатэктомии для снижения послеоперационной инконтиненции. *Онкоурология.* - 2005.- ц1.- С. 45-53.
56. Возианов А.Ф., Клименко И.А., Возианов С.А. и др. Неoadъювантная и адъювантная терапия рака предстательной железы.3я Всероссийская научная конференция с участием стран СНГ. Актуальные вопросы лечения онкоурологических заболеваний. Сборник работ. Москва.- 1999.-С. 97-98.
57. Пушкарь Д.Ю., Раснер П.И. Радикальная простатэктомия у больных раком предстательной железы без признаков экстракапсулярной инвазии. Материалы X Российского съезда урологов. Москва.- 2002.- С.378-81.
58. Алексеев Б.Я., Русаков И.Г., Воробьев Н.В. и др. Хирургическое лечение местно-распространенного рака предстательной железы. Материалы V Российской конференции. «Актуальные вопросы лечения онкологических заболеваний». - Обнинск.- 2003.- С. 14-5.
59. Велиев Е.И. Оптимизация хирургического лечения больных локализованным раком предстательной железы. Автореферат дисс. на соискание ученой степени докт. мед. наук Санкт-Петербург.- 2003.
60. Loeffler M., Kuefer R., Rubin M. et al. How to identify patients with lymph node positive disease who may benefit from radical prostatectomy? *Eur Urol Supplements* February.- 2003.- Vol. 2.-P.154.
61. Безруков Е.А. Выбор метода лечения при локализованном и местно-распространенном раке простаты. Дисс. на соискание ученой степени докт. мед. наук - Москва.- 2008.
62. Van Poppel H., Goethuys H., Callewaert P. et al. Radical prostatectomy can provide a cure for well-selected clinicalstage T3 prostate cancer. *Eur Urol.* -2000.- Vol. 38.- P. 372-9.
63. Walsh P.C. Anatomic radical prostatectomy: evolution of the surgical technique. *J Urol.* - 1998.- Vol. 160.-P. 2418 - 24.
64. Van den Ouden D., Schroder F.H. Management of locally advanced prostate cancer. I. Staging, naturalhistory, and results of radical surger. *World J Urol.* - 2000.-Vol. 18.- P. 194 - 203.
65. Di Franco S., Sciarra A., Voria G. et al. Role of radical retropubic prostatectomy (RRP) in patients with locally advanced prostate cancer: the influence of Gleason score 8-10. *Eur Urol.*- 2001.-Vol. 39.- P.536.
66. Mendoza J.B. The Role of Hormonal Therapy in the Treatment of Locally Advanced Prostate Cancer. *Regional Perspectives: Asia. European Urology.*- 2004.- Vol. 3.- P. 12-6.
67. Altwein J.E. Therapeutic Options in Locally Defined of Advanced Prostate Cancer. *Eur Urol.* - 1999.- Vol. 35.- P. 9-16.
68. Hugosson J., Abrahamsson P.A., Ahlgren G. et al. The risk of malignancy in the surgical margin at radical Prostatectomy reduced almost three-fold in patients given neoadjuvant hormone treatment. *Eur Urol.*- 1996.- Vol. 29.- P. 413-9.
69. Русаков И.Г., Алексеев Б.Я., Воробьев Н.В. и др. Неoadъювантная и адъювантная терапия при хирургическом лечении локализованного и местно-распространенного рака предстательной железы. Материалы V Российской конференции. «Актуальные вопросы лечения онкологических заболеваний». - Обнинск.- 2003.-С. 135-6.
70. Fourcade R.O., Klimberg I., See W.A. et al. Bicalutamide (casodex) 150 mg as adjuvant to radical prostatectomy Significantly increases progression-free survival in early prostate cancer: Evidence from a ntw analysis. *Eur Urol Suppl.* - 2003.- Vol.2.- P.156.
71. Коган М.И., Волдохин А.В., Шишков А.В. Комбинированное лечение местно-распространенных форм рака простаты. 3я Всероссийская научная конференция с участием стран СНГ. «Актуальные вопросы лечения онкоурологических заболеваний». Сборник работ. - Москва.- 1999.- С. 103-4.
72. Schulman C.C., Frans M.J., Forster G. et al. for the European Study Group on Neoadjuvant Treatment of Prostate Cancer. 4-Year Follow-Up Results of a European Prospective Randomized Study on Neoadjuvant Hormonal Therapy prior to Radical Prostatectomy in T2-3NOMO Prostate Cancer. *Eur Urol.* - 2000.- Vol. 38.- P. 706-13.
73. Gleave M.E., La Bianca S.E., Goldenberg S.L. et al. 1.ng-term neoadjuvant hormone therapy prior to radical prostatectomy: evaluation of risk for biochemical



- recurrence at 5-year follow-up. *Urology*. -2000. - Vol. 56. - P. 289 - 94.
74. Witjes W.P., Schulman C.C., Debruyne F.M. Results of a European randomized study comparing radical prostatectomy and radical prostatectomy plus neoadjuvant hormonal combination therapy in stage T2-3NOMO prostatic carcinoma. *Mol Urol*.- 1998.- Vol. 2.- P. 181-5.
75. Witjes W.P., Schulman C.C., Debruyne F.M., Forster G., Fava C. Neoadjuvant combined androgen deprivation therapy in locally confined prostatic carcinoma: 3 to 4 years of follow-up of a European randomized study. *J Urol*- 1998.- Vol. 159.- P. 254.
76. Roger P., Alschibaja M., Van Randenborgh H. et al. Interim Results of Neoadjuvant Hormonal Therapy Before Radical Prostatectomy. *Eur Urol*-2001 Vol. 39.-P. 557.
77. Van de Voorde W.M., Elgamal A.A., Van Poppel H.P. et al. Morphologic and immunohistochemical changes in prostate cancer after preoperative hormonal therapy. A comparative study of radical prostatectomies. *Cancer*.- 1994.- Vol. 74.- P. 3164-75.
78. Labrie F., Dupont A., Cusan L. et al. Downstaging of localized prostate cancer by neoadjuvant therapy with flutamide and luproin: The first controlled and randomized trial. *Clin Invest Med*.- 1993.- Vol. 16.-P 499-509.
79. Van Poppel H. Neoadjuvant hormone therapy and radical prostatectomy: the jury is still out. *Eur Urol* - 2001.- Vol.39.- P. 10-4.
80. Журавлев В.Н., Баженов И.В., Зырянов А.В. и соавт. Вопросы ранней диагностики рака предстательной железы в Свердловской области. *Уральский медицинский журнал*. - 2008. - Т.54, №14. - С.5-8.