

*На правах рукописи*

Ильин Кирилл Алексеевич

**Обоснование путей совершенствования  
лечебно-диагностического процесса  
при раке предстательной железы  
(на примере Свердловской области)**

14.00.14. – Онкология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Уфа – 2009

Работа выполнена на кафедре онкологии Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Уральская Государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

**Научный руководитель:**

Доктор медицинских наук, профессор **Берзин С.А.**

**Официальные оппоненты:**

Доктор медицинских наук, профессор **Русаков И.Г.**

Доктор медицинских наук **Ганцев К.Ш.**

**Ведущая организация:** Государственное учреждение, Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина Российской академии медицинских наук.

Защита состоится « \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2009 г. в \_\_\_\_\_ ч. на заседании диссертационного совета Д208.006.04 в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» Российской Федерации по адресу: 450000, г. Уфа-центр, ул. Ленина, 3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

Автореферат разослан « \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2009 г.

Ученый секретарь диссертационного совета  
Доктор медицинских наук

**И. Р. Рахматуллина**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы.** Рак предстательной железы (РПЖ) является медицинской, социальной и экономической проблемой. Заболеваемость РПЖ в Российской Федерации (РФ) в 2005г. составила 25,4 на 100 тыс. мужского населения, заняв третье место в структуре его онкологической заболеваемости (Давыдов М.И., Аксель Е.М., 2007). Во многих странах мира, включая РФ, отмечается рост заболеваемости и смертности при РПЖ (Матвеев Б.П., 2003; Parkin D.M., 2005). Прирост показателя заболеваемости РПЖ среди другой онкопатологии в РФ стоит на первом месте, за период 2000 – 2005гг. он составил 53,7% (Русаков И.Г. с соавт., 2006).

До недавнего времени единственным методом распознавания ранних форм РПЖ являлось пальцевое ректальное исследование (ПРИ) (Маринбах Е.Б., 1980). Успешное применение в повседневной клинической практике последних лет простатического специфического антигена (ПСА), трансректального ультразвукового исследования (ТРУЗИ) простаты и многоточковой биопсии этого органа обеспечило возможность выявления ранее недоступных диагностике опухолей (Аляев Ю.Г. с соавт., 2001).

Тем не менее, широкое применение данных методов диагностики, на фоне наблюдаемого роста регистрируемой заболеваемости РПЖ, не является достаточным показателем повышения эффективности помощи при этом заболевании (Сивков А.В. с соавт., 2006; Thompson I.M. с соавт, 2005).

Метаанализ аутопсийных исследований показывает, что распространенность инвазивной карциномы простаты среди мужчин старше 65 лет составляет 40% и линейно нарастает с возрастом (Stamey T.A., 2001). Соотношение показателей распространенности, заболеваемости и смертности при РПЖ свидетельствуют о том, что далеко не каждая опухоль развивается до этапа клинической манифестации или является причиной смерти больного (Алексеев Б.Я., Русаков И.Г., 2004).

Современная методика биопсии простаты, предпринимаемой в связи с повышенным значением ПСА и/или изменениями при ТРУЗИ, позволяет выявлять как опухоли, достигшие способности к метастазированию, так и мелкие, вплоть до микроскопических, опухоли с неизученным биологическим потенциалом (Матвеев Б.П., 2003; Carter C.A. с соавт., 2003).

Выявление мелких опухолей у пожилых больных с небольшой ожидаемой продолжительностью жизни и отягощенным соматическим статусом поднимает вопрос о рациональной по отношению к ним тактике. С одной стороны, радикальное лечение РПЖ предполагает использование агрессивных методик (простатэктомия, лучевая терапия), снижающих последующее качество жизни пациента

(Петров С.Б., Ракул С.А., 2006). С другой стороны, во многих случаях развитие болезни до клинических проявлений может происходить длительно. Выживаемость больных с локальными высококодифференцированными опухолями простаты в течение 15 лет составляет 95%. (Albertsen P.C. с соавт., 1998, 2005). При этом надежных методов прогноза дальнейшего биологического поведения вновь выявленной локальной опухоли не существует (Лоран О.Б. с соавт., 1999; Scherr D. с соавт., 2003). Современные демографические тенденции, связанные с постарением населения свидетельствуют о том, что число пожилых мужчин с РПЖ будет нарастать (Напалков Н.П., 2004).

В связи с этим, важен анализ структуры растущего контингента заболевающих РПЖ и применяемых в нем диагностических и лечебных мероприятий, что позволило бы оценить правильность сегодняшней стратегии по отношению к этому заболеванию.

Такой анализ актуален для каждой территории, так как различие между минимальным и максимальным показателем заболеваемости РПЖ по РФ достигает 11 – кратных размеров (Аксель Е.М., 2005).

Диагностическая ценность ПСА, ТРУЗИ и ПРИ в плане раннего выявления РПЖ хорошо изучена в группе скрининга, но целесообразность его проведения при данном заболевании на сегодня оценивается спорно (Пушкарь Д.Ю. с соавт., 2003; Charatan F.F., 2006). Актуальным является изучение возможности данных методов не только в скрининговой программе, но и в повседневной практике лечебной сети, так как последняя играет ведущую роль в ранней диагностике онкоурологических заболеваний (Лопаткин Н.А. с соавт., 2006; Журавлев В.Н с соавт., 2007).

Внедрение методов ранней диагностики рака простаты способствовало бурному развитию метода радикального хирургического лечения этого заболевания (Коган М.И. с соавт., 2006; Матвеев В.Б. с соавт., 2008). В связи с этим представляется актуальным оценить эффективность проводимой диагностики в плане последующего отбора больных для лечения данным методом.

Опыт применения радикальной простатэктомии показывает, что методика ее выполнения нуждается в совершенствовании с целью снижения функциональных осложнений и повышения радикализма.

Перечисленный круг вопросов мы и решили сделать предметом своего исследования.

**Цель исследования.** Оценить рациональность применения современных методов диагностики и лечения рака предстательной железы на территории Свердловской области и усовершенствовать их дальнейшее использование.

#### **Задачи исследования.**

1. Изучить динамику заболеваемости, смертности и их соотношения при раке предстательной железы, а также динамику выявляемых случаев заболевания по возрасту и стадиям в Свердловской области за последние 20 лет.

2. Изучить состояние диагностики рака предстательной железы на территории Свердловской области в настоящее время.

3. Изучить и оценить структуру лечебных мероприятий среди больных с локальным и местнораспространенным раком предстательной железы в Свердловской области.

4. Предложить рациональный алгоритм диагностических и лечебных мероприятий при раке предстательной железы с целью повышения эффективности помощи при данном заболевании.

5. Усовершенствовать метод хирургического лечения рака предстательной железы в плане повышения его радикализма и снижения числа осложнений.

#### **Научная новизна.**

1. Впервые на примере Свердловской области проведено углубленное исследование основных медико-статистических показателей состояния помощи больным раком предстательной железы за последние 20 лет.

2. Дана оценка эффективности современных методов диагностики РПЖ в клинической практике.

3. Разработан лечебно-диагностический алгоритм для пациентов с симптомами нижних мочевых путей, которые являются ведущей причиной обращения за помощью больных раком предстательной железы.

4. Модифицирована методика радикальной простатэктомии, позволяющая повысить радикализм вмешательства и снизить число послеоперационных осложнений.

#### **Практическая значимость.**

1. Установлено, что использование современных методов диагностики и лечения рака предстательной железы способствует повышению эффективности помощи при этом заболевании.

2. Предложен лечебно-диагностический алгоритм для больных с симптомами нижних мочевых позволяющий эффективно осуществлять раннюю диагностику рака предстательной железы среди обращающихся с этими симптомами в учреждения общей лечебной сети. Использование алгоритма позволяет повысить качество отбора пациентов на различные методы лечения.

3. Усовершенствованная техника радикальной простатэктомии позволяет повысить радикальность вмешательства и уменьшить число послеоперационных осложнений.

### **Положения, выносимые на защиту.**

1. Значительный рост регистрируемой заболеваемости раком предстательной железы в последние 10 лет связан с постарением населения Свердловской области и с повышением его выявляемости вследствие использования современных методов диагностики.

2. Улучшившиеся возможности диагностики рака простаты не привели к увеличению среди распознаваемых процессов ранних стадий. В выявленных контингентах больных высок удельный вес лиц пожилого и старческого возраста.

3. Рациональным путем формирования контингента больных раком предстательной железы, подлежащих специальному лечению является адекватное обследование пациентов с расстройствами мочеиспускания, вызванными возрастной патологией.

4. Ведущим методом диагностики рака предстательной железы является биопсия простаты, показания к которой у лиц с симптомами нижних мочевых путей не могут быть сужены с помощью используемых в настоящее время методов неинвазивной диагностики.

5. Применение рационального алгоритма лечебно-диагностических мероприятий при раке простаты способствует снижению относительной смертности при этом заболевании.

6. Выполнение простатэктомии становится более радикальным и сопровождается меньшим числом осложнений, если пересечению шейки мочевого пузыря предшествует максимальное выделение пузырно-простатической границы, а уретропузырный анастомоз накладывается непрерывным швом с применением нити из полидиоксана.

**Внедрение результатов исследования в практику здравоохранения.** Материалы диссертации используются в учебном процессе кафедры онкологии и медицинской радиологии Уральской государственной медицинской академии. Лечебно-диагностический процесс при раке предстательной железы в Свердловском областном онкологическом диспансере осуществляется с использованием разработанного алгоритма. Модифицированная методика радикальной простатэктомии используется при выполнении данного вмешательства в Свердловском областном онкологическом диспансере.

**Апробация работы.** Основные положения работы доложены и обсуждены на: конференции «Современные возможности комбинированной терапии рака предстательной железы» (Екатеринбург, Свердловский областной онкологический диспансер, 2005); совещании «Организация работы экспресс – диагностических урологических кабинетов и оказание онкоурологической помощи в Свердловской области» под эгидой министерства здравоохранения Свердловской области (Екатеринбург,

2006). По теме работы представлен стендовый доклад на международном конгрессе по онкохирургии (Краснодар, 2008).

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 7 научных работ, в том числе 3 работы в реферируемых изданиях.

**Объем и структура диссертации.** Диссертация изложена на 180 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной материалам и методам, результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения и списка использованной литературы, включающего 70 работ отечественных и 170 работ зарубежных авторов. Работа содержит 21 таблицу и 45 рисунков.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

Работа выполнена на кафедре онкологии Уральской государственной медицинской академии, клинической базой которой является Свердловский областной онкологический диспансер (СООД), имеющий онкоурологическое отделение.

**Материалы и методы исследования.** Материалами исследования служили истории болезни и амбулаторные карты 330 больных, обратившихся в Свердловский областной онкологический диспансер за 2000 – 2007гг. Эти материалы относились к двум группам больных.

Первая: группа биопсийной диагностики – 245 пациентов, направленных в СООД из общей лечебной сети с подозрением на РПЖ за период с 2002 по 2007 год.

Вторая: группа хирургического лечения – 85 больных, которым была выполнена простатэктомия в СООД в период с 2002 по 2007гг.

Кроме того, были изучены результаты 3133 биопсий простаты – всего количества биопсий, выполненных на территории Свердловской области (СО) за 2000 – 2006гг.

Для эпидемиологического анализа были использованы данные статистических отчетов онкологической службы СО (формы №7 и №35), а также демографические данные Свердловстата по численности и возрастному составу мужского населения СО за 1990 – 2007гг. Вычислялись и изучались следующие показатели: заболеваемость на 100 тыс. населения (интенсивный, стандартизованный и по возрастной показатель); смертность на 100 тыс. населения; группировка по стадиям в процентах; одногодичная летальность в процентах, как отношение числа умерших на 1-м году с момента установления диагноза к соответствующему числу больных с впервые в жизни установленным диагнозом РПЖ. Также вычислялся индекс накопления контингента больных РПЖ, как отношение числа больных РПЖ, со-

стоявших на учете на конец отчетного года, к числу больных с впервые в жизни установленным диагнозом. Летальность наблюдаемого контингента больных РПЖ вычислялась как отношение числа умерших в отчетном году (из числа учтенных) к числу наблюдаемых в течение года больных, в процентах. Относительная смертность вычислялась как отношение числа умерших от РПЖ в отчетном году к числу заболевших в течение года, в процентах.

Сведения о результатах биопсийной диагностики РПЖ на территории СО за 2000 – 2006гг. были собраны из регистрационных журналов тех лечебных учреждений, где выполняется данный вид диагностики. Из 3133 биопсий для анализа были отобраны данные по 2815 случаям, так как они сопровождалась указанием клинической стадии заболевания.

Начальным критерием отбора больных в группу биопсийной диагностики (n=245) служили: наличие направления в СООД от врача общей лечебной сети или районколога, а также уровень ПСА не более 20 нг/мл. Всем больным затем выполнялось ПРИ, ТРУЗИ и трансректальная многоточковая биопсия простаты под ультразвуковым подведением иглы к различным зонам из 4 – 14 вколов (в среднем 6,83 у больных с диагностированным РПЖ и 6,78 у больных с неподтвердившимся диагнозом). В случае верификации РПЖ выполнялось УЗИ брюшной полости, при этом у двух пациентов были выявлены метастазы в тазовые лимфоузлы. Больным с низкодифференцированной опухолью или жалобами на костные боли выполнялась остеосцинтиграфия (n=35), у трех человек были выявлены костные метастазы. Больные с метастазами были исключены из исследования. В 10 случаях дополнительно к остеосцинтиграфии выполнялась магнитно – резонансная томография (МРТ) и компьютерная рентгеновская томография (РКТ) в связи с наличием очагов слабой гиперфиксации радиофармакологического препарата. Ни в одном случае использования МРТ и РКТ не было подтверждено наличие костных метастазов.

Простатэктомия выполнялась в случае установления диагноза локального РПЖ, при отсутствии общих противопоказаний к оперативному лечению. Для оценки эффективности применения методов ранней диагностики в динамике был проведен анализ клинических и патоморфологических параметров больных хирургической группы в 2 периода. Пациенты были разделены на раннюю (2002-2006 гг., n=60) и позднюю (2006-2007гг., n=25) группы. Оценивались: возраст больных, уровень ПСА и объем простаты на клиническом этапе, а также частота и варианты экстраорганного распространения опухоли по результатам исследования операционного материала.

Клиническое обследование всех больных начиналось с расспроса и детализации жалоб. Далее проводился общий осмотр, исследование периферических подкожных лимфатических узлов, пальпация живота, после чего выполнялось пальцевое

ректальное исследование.

ТРУЗИ выполнялось на ультразвуковом сканере фирмы В-К Medical, модификация Falcon (Сокол) 2101 с биплановым трансректальным датчиком, снабженным адаптером с каналом для подачи биопсийной иглы. При ультразвуковом сканировании обязательно обращалось внимание на наличие диффузной или очаговой неоднородности паренхимы, оценивалась четкость и ровность контуров простаты, эхографическая дифференциация основания семенных пузырьков, устанавливалось наличие или отсутствие гиперплазии в транзитной зоне, наличие деформации шейки мочевого пузыря. Объем простаты вычислялся автоматически программой сканера по общепринятой методике путем последовательного перемножения полученных 3-х взаимоперпендикулярных размеров органа с умножением результата на коэффициент 0,523.

Биопсия проводилась полуавтоматическим высокоскоростным биопсийным устройством «PRO-MAG» при толщине иглы 18G и длине получаемого столбика ткани 20 миллиметров. При наличии гипо или гиперэхогенного очага, биопсия проводилась по стандартному запланированному протоколу с дополнительным вколом в зону очага. Фиксация проводилась в 10% водном растворе формальдегида в течение 24 часов. За это время материал доставлялся в лабораторию для дальнейшей обработки и исследования.

Остеосцинтиграфия проводилась с использованием 2 – детекторных гамма – камер Siemens Multispectr и Adac Solus – Epic в режиме Total body. Использовался радиофармакологический препарат «Пирфотех» (фирма Диамед, РФ), меченный Технецием 99М, из расчета 3 – 5 мБк на 1 кг массы тела, с экспозицией 3 часа после введения.

Для исключения костного метастазирования и экстракапсулярной экстензии выполнялись МРТ и РКТ. Использовались магнитно – резонансный томограф Gyroscan T5NT, с напряженностью поля 0,5 Тесла и рентгеновский компьютерный томограф Tomoscan AVE 1 фирмы Philips.

Рентгенография проводилась на рентгеновском аппарате Philips Easy Vision.

Стадия процесса определялась на основании международной TNM классификации РПЖ (пересмотр от 2002 года).

Позадилонная радикальная простатэктомия проводилась в стандартной методике, описанной в клинических руководствах (Матвеев Б.П., 2003; Коган М.И. с соавт., 2006). Во всех случаях, после осуществления доступа выполнялась двусторонняя лимфодиссекция с удалением клетчатки с лимфоузлами вдоль наружной подвздошной вены, из области бифуркации общей подвздошной артерии, из области передней поверхности внутренней подвздошной вены и из запирающей

ямки с обнажением запирающего сосудисто-нервного пучка. Диссекция шейки мочевого пузыря и наложение анастомоза между уретрой и шейкой мочевого пузыря проводились как в стандартной, так и в разработанной нами методике. Для наложения анастомоза использовался шовный материал Vicril 3-0 фирмы «Этикон», или, при наложении анастомоза в нашей методике, шовный полимерный материал из полидиоксанола.

Для статистического анализа данных использовалась программа AtteStat версии 9.2.7. Все количественные параметры оценивались на нормальность их распределения критерием Шапиро-Франсиа (для выборок менее 50 пациентов критерием Шапиро-Уилка). Сравнительный анализ параметрических данных проводился критерием Уэлча (для двух групп) или однофакторным дисперсионным анализом (для трех групп) с последующим межгрупповым сравнением критерием Шеффе. Сравнительный анализ непараметрических количественных признаков проводился с помощью критерия Манна-Уитни. Возможность аппроксимации критерия  $\chi^2$  – квадрат для сравнения качественных признаков проводилась диагностикой Симонов-Цай, после чего применялся либо критерий  $\chi^2$  – квадрат, либо критерий Фримана-Холтона. Для парных сравнений бинарных признаков использовался критерий Мак-Немара. Для всех сравнений ошибка первого рода ( $\alpha$ ) устанавливалась равной 0,05. Нулевая гипотеза об отсутствии различий между группами отвергалась, если вероятность ошибки ( $p$ ) отклонить эту нулевую гипотезу не превышала 0,05.

Составление вариационных и динамических рядов с целью анализа массовых данных, регрессивный анализ, построение линий трендов проводилось с использованием компьютерной программы Office Excel 2003 фирмы Microsoft.

Чувствительность методов ТРУЗИ и ПРИ определяли по формуле:  $Se = a/a+c$ , где  $a$  – количество истинноположительных результатов,  $c$  – количество ложноотрицательных результатов.

Специфичность ТРУЗИ и ПРИ определяли по формуле:  $Sp = d/b+d$ , где  $d$  – количество истинноотрицательных результатов,  $b$  – количество ложноположительных результатов.

Прогноз положительного результата биопсии рассчитывался по формуле:  $ППР = a/a+b$ , где  $a$  – количество истинноположительных результатов,  $b$  – количество ложноположительных результатов.

Вероятность числового значения признака определялась по формуле:

$\Delta N/N$ , где:  $\Delta N$  – число наблюдений значений данного признака в выбранном интервале,  $N$  – совокупность наблюдений всех значений признака.

**Результаты исследования и их обсуждение.** За период 1986 – 2007гг. на терри-

тории СО наблюдался непрерывный рост заболеваемости РПЖ. В 1986г. показатель заболеваемости составлял 5,8 на 100 тыс., в 1997г. – 10,9 на 100 тыс., а к 2007 году он составил 29,1 на 100 тыс. мужского населения СО. Поведение кривой тренда заболеваемости на рис.1 свидетельствует о повышении темпа роста заболеваемости после 1997г., поэтому дальнейший анализ учитывал данную выявленную тенденцию.

Прогностические кривые заболеваемости и смертности, построенные на статистических данных 1986 – 1997гг. демонстрируют параллелизм их роста (рис.2).

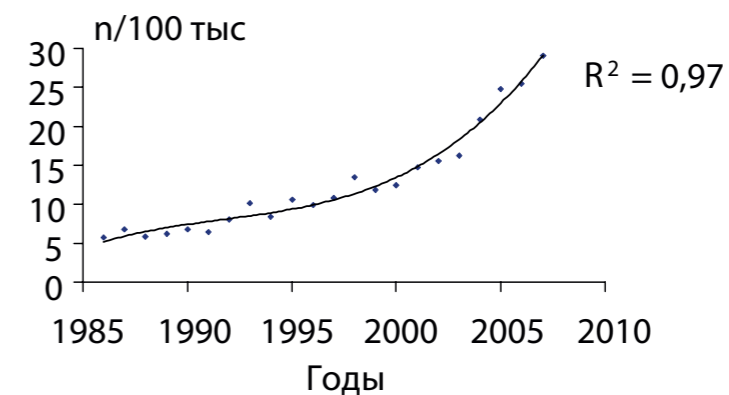


Рис.1. Интенсивный показатель заболеваемости РПЖ в Свердловской области за 1986 – 2007гг. и кривая тренда. Дан коэффициент корреляции

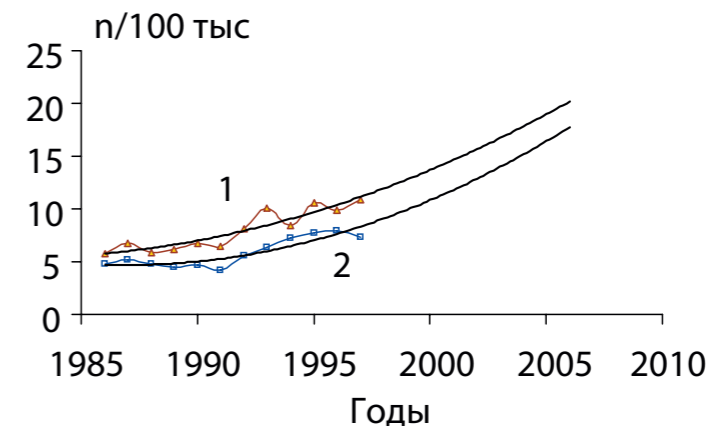


Рис.2. Заболеваемость (кривая 1) и смертность (2) РПЖ в Свердловской области за период 1986-1997 гг. и их прогностические тренды до 2007 г.

Такая картина характерна для регистрации заболеваемости «по обращаемости», при неизменной эффективности диагностики, лечения, а, следовательно, и выживаемости больных. Большому числу заболевших, при этом, соответствует большее число умерших.

Рис.3 демонстрирует отличие реально наблюдавшихся после 1997г. результатов от ожидавшихся. Наблюдавшийся показатель заболеваемости оказался выше, чем

прогнозируемый, а наблюдавшийся показатель смертности ниже, чем его прогноз.

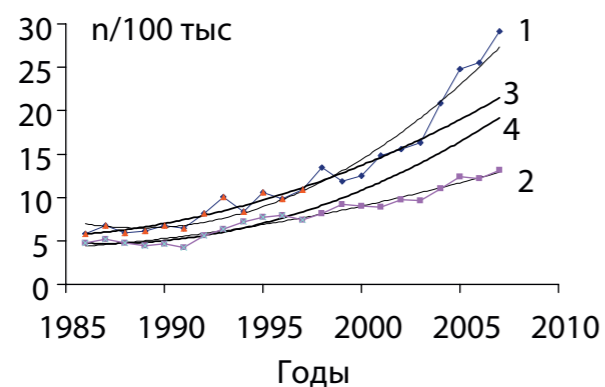


Рис.3. Заболеваемость (кривая 1) и смертность (2) от РПЖ за период 1986 – 2007 гг. и их тренды в сравнении с прогностическими трендами (кривые 3 и 4 соответственно)

Анализ структуры выявленных случаев РПЖ по стадиям показал, что вопреки ожиданиям, связанным с интенсивным применением методов ранней диагностики РПЖ, рост выявляемости происходил за счет всех, в том числе и поздних стадий РПЖ (рис.4).

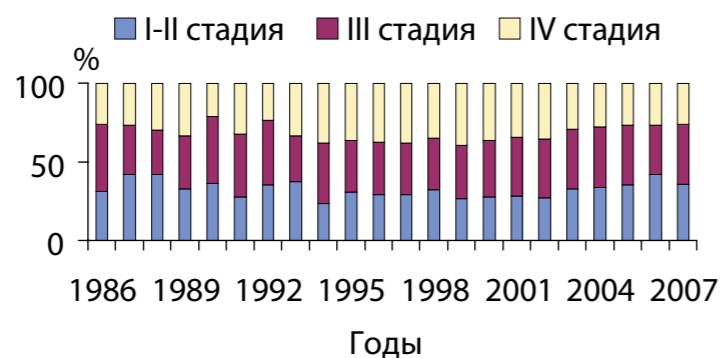


Рис.4. Процентный вклад стадий РПЖ в общую заболеваемость на территории Свердловской области за 22 года (с 1986 по 2007гг.)

Достоверного изменения доли какой-либо из стадий зафиксировано не было. Выявление РПЖ на ранних стадиях за рассмотренный период происходило в 32,7% случаев. Доля выявления локального РПЖ специализированной онкоурологической службой (СООД и Свердловская областная больница №1), выполнившей 85% всех биопсий в СО за 2000 – 2006гг. была стабильна и составляла 17%.

Несмотря на высокую составляющую местнораспространенных и генерализованных форм в общей заболеваемости РПЖ, показатели одногодичной летальности при этом заболевании за последние 10 лет устойчиво снижались (табл. 1).

Таблица 1

Показатель одногодичной летальности при РПЖ (%) за 1998 – 2007гг.

1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007
36,3	31,8	36,3	31	28,7	28,3	27,6	26,2	22,9	20,9

Индекс накопления контингента больных РПЖ на территории СО за последние 10 лет имел тенденцию к возрастанию, что также свидетельствует об улучшении помощи больным РПЖ (табл.2; рис.5).

Таблица 2

Индекс накопления контингента РПЖ на территории СО за 1986 – 2007гг.

1986	1987	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996
2,8	2,6	2,9	2,7	2,7	2,8	2,9	2,3	2,8	2,4	2,7
1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007
2,6	2,4	2,8	2,9	2,8	2,9	3,3	3,2	3,1	3,1	3,2

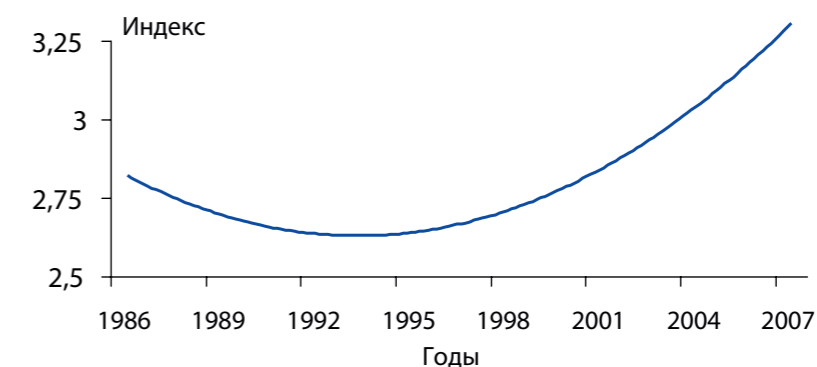


Рис.5. Тренд индекса накопления контингента больных РПЖ на территории Свердловской области за 1986 – 2007гг.

Летальность наблюдаемого контингента больных РПЖ также снижалась (табл.3., рис.6).

Показатель относительной смертности при РПЖ в 1997г. составлял 68,2%, а в 2007г. – 44,6%; таким образом, кратность его снижения за 10 лет составила 1,5 раза.

Таблица 3

Летальность наблюдаемого контингента больных РПЖ на территории Свердловской области (в процентах) за 1986 – 2007гг.

1986	1987	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996
30,3	29,2	28,1	26,3	25	20,2	22,5	27,4	30,2	30	29,4
1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007
26,6	25,8	27,3	25,2	21,6	21,4	18,3	18,7	19,3	15,6	13,7

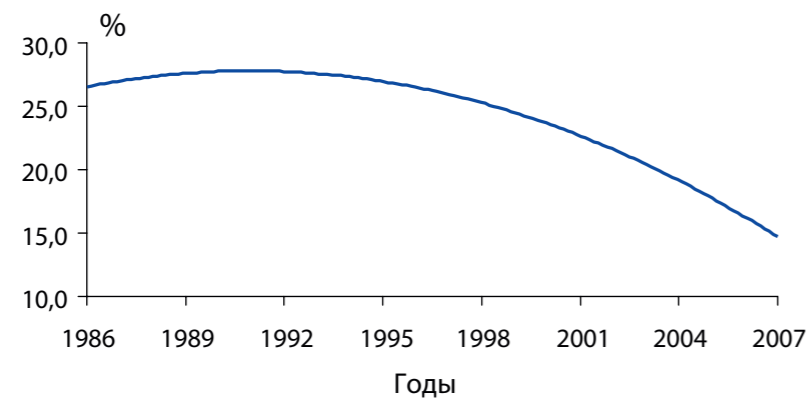


Рис.6. Тренд показателя летальности наблюдаемого контингента РПЖ на территории Свердловской области (в процентах) за 1986 – 2007гг.

При анализе динамики повозрастной заболеваемости (рис.7) было установлено интенсивное выявление РПЖ в старших возрастных группах, вклад которых в рост заболеваемости был максимален.

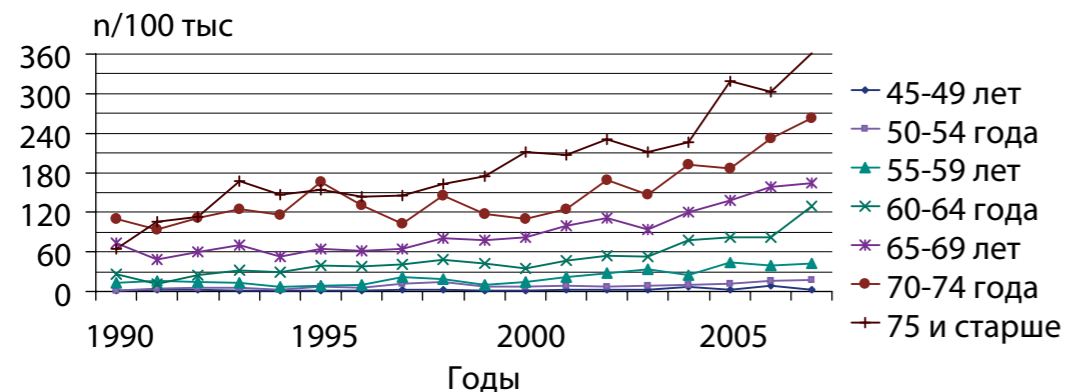


Рис.7. Повозрастная заболеваемость РПЖ за период с 1990 по 2007 год на территории Свердловской области (на 100 тыс. населения соответствующих возрастных групп)

Среднегодовые темпы прироста заболеваемости в группах 70-74г. и 75 лет и старше за период с 1990 по 1999гг. составляли соответственно 2,2% и 6,5%. За период 2000-2007гг. этот показатель в тех же возрастных группах вырос до 12% и

9%. Доля больных РПЖ старше 70 лет за последние 5 лет неизменно превышала 1/2 числа всех болеющих, а доля больных старше 65 лет – 2/3 от числа ежегодно болеющих.

Одной из причин роста заболеваемости РПЖ являлось постарение населения в СО, что соответствует общероссийской тенденции. Расчетный показатель заболеваемости за 2007г., стандартизованный по возрастному составу населения СО на момент 1990г. (заболеваемость в котором составила 6,8 на 100 тыс.), составил 8,5 на 100 тыс. (рис.8).

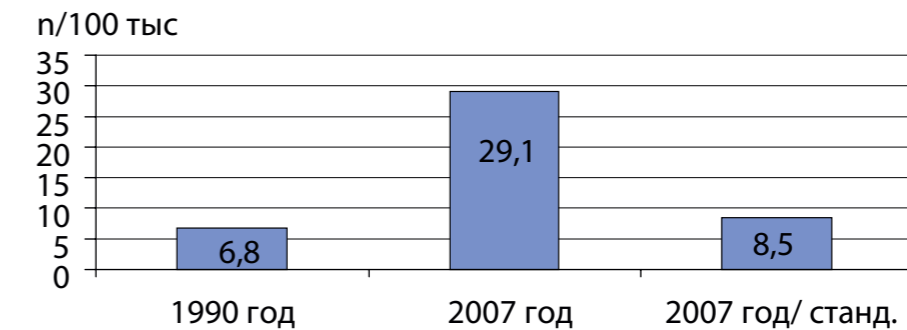


Рис.8. Заболеваемость РПЖ на территории Свердловской области в 1990 и в 2007гг. в интенсивном, а также заболеваемость в 2007гг. в стандартизованном показателях

Другой причиной роста регистрируемой заболеваемости являлось повышение интенсивности и качества диагностики этого заболевания. Число многоточковых биопсий простаты под ультразвуковым контролем за период с 1998 по 2007гг. выросло в 14,7 раза (табл.4).

Таблица 4

Число биопсий простаты (абс.) выполнявшихся за период 1998 – 2007гг.

1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007
49	84	103	197	532	575	555	557	614	723

С учетом реализации на территории СО губернаторской программы «Урологическое здоровье мужчины», включающей расширение урологических приемов в городах области, ожидается дальнейший рост числа диагностических биопсий. За 2007 год в рамках данной программы было обследовано 32765 мужчин старше 75 лет, при этом у 1248 человек (3,8%) заподозрен локализованный РПЖ.

Для дальнейшего анализа контингента больных РПЖ нами были изучены клинические характеристики пациентов, направленных в СООД для исключения этого заболевания, которым была выполнена биопсия простаты (группа биопсий-

ной диагностики, n=245). Анализ показал, что в 80% случаев ведущей жалобой пациентов являлись возрастные расстройства мочеиспускания, проявлявшиеся симптомами нижних мочевых путей (СНМП) разной степени выраженности (табл. 5).

Таблица 5

Причины обращения за помощью в общую лечебную сеть больных у которых впоследствии потребовалось исключение РПЖ

Причина обращения за помощью	Число больных с РПЖ	%	Число больных без РПЖ	%	Всего	%
СНМП	83	77	94	69	177	72
Боли в гипогастрии	4	3,7	11	8	15	6,1
Острая задержка мочи	4	3,7	12	8,8	16	6,5
Хроническая -//-	2	1,9	1	0,7	3	1,2
Гематурия	3	2,8	1	0,7	4	1,6
Боли при эякуляции	2	1,9	0	0	2	0,8
Эректильная дисфункция	1	0,9	0	0	1	0,4
Без жалоб	8	7,4	17	12	25	10
Самообращение	1	0,9	0	0	1	0,4
Профосмотр	0	0	1	0,7	1	0,4

В 93,9% случаев врачом, поставившим вопрос о необходимости исключения РПЖ, являлся районный уролог, к которому обратились больные с указанными жалобами.

Распространенность доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) в группе биопсийной диагностики составила 84% (83,3% и 83,7% у больных с РПЖ и без РПЖ соответственно).

Изучение данной группы больных (n=245) с впоследствии установленным диагнозом РПЖ (n=108; 44%) и пациентов со снятым диагнозом РПЖ (n=137; 56%) показало, что СНМП не являлись фактором более частого обращения больных РПЖ за помощью по сравнению с группой больных без РПЖ. Симптоматика расстройства акта мочеиспускания наблюдалась в группе РПЖ в 82,4%, а в группе больных с неподтвердившимся диагнозом в 78,1% случаев, достоверных отличий не было.

Таким образом, не являясь ранним проявлением РПЖ, СНМП при этом были

ведущей причиной обращения больных к врачу с последующим обследованием, которое включало в себя, в том числе и методы диагностики РПЖ.

Учитывая то, что метод биопсии простаты является трудоемким, затратным и не абсолютно безопасным для больного, мы решили изучить вопрос о возможности сузить показания к биопсии, в случае использования неинвазивных методов диагностики РПЖ. Изучение ценности объективных показателей в плане выявления РПЖ в группе биопсийной диагностики было начато с возраста (таблица 6).

Таблица 6

Средний возраст (лет) всех больных и больных, имевших СНМП

Наличие/отсутствие РПЖ	Все больные	Возрастной интервал	Имевшие СНМП	Возрастной интервал
РПЖ есть	70,3	(50-89)	71	(58-84)
РПЖ нет	67,5	(49-84)	67,8	(49-84)
Все больные	68,7	(49-89)	69,3	(49-89)

Среднее значение возраста для больных с РПЖ составило 70,3 года (50-89, медиана – 70 лет) и 67,5 года для больных без РПЖ (49 – 84, медиана – 68 лет), различия статистически достоверны (p=0,006). Больные с РПЖ, имевшие СНМП были в среднем на 3,2 года старше пациентов без РПЖ, также обратившихся за помощью в связи с расстройством мочеиспускания.

При изучении диагностической ценности ПСА было установлено, что этот маркер РПЖ у рассматриваемых больных для проведения дифференциальной диагностики между РПЖ и ДГПЖ недостаточно информативен. Кривые распределения на рис.9 показывают вероятность выявления и исключения РПЖ при значениях ПСА от 0 до 20 нг/мл в исследованной группе больных (n=245).

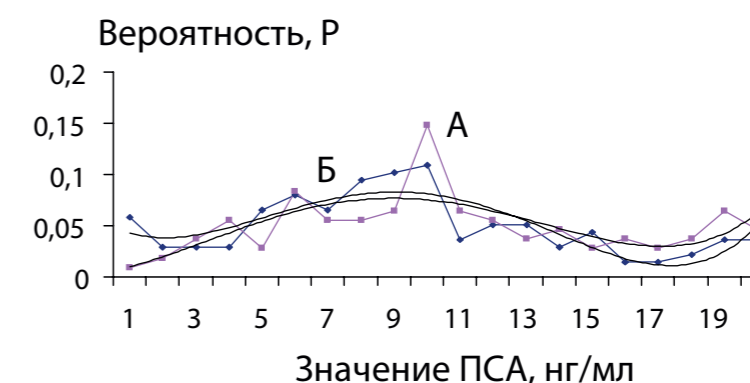


Рис.9. Вероятности обнаружения РПЖ (кривая А) и исключения РПЖ (кривая Б) при значениях ПСА в интервале от 0 до 20 нг/мл. Даны кривые трендов

Отмечается параллелизм кривых, с практически полным совпадением их максимумов. Максимальная вероятность значения ПСА в группе РПЖ лежит в диапазоне от 8 до 9 нг/мл, а максимальная вероятность значения ПСА в группе пациентов без РПЖ лежит в диапазоне от 7,5 до 8,5 нг/мл. Расхождение кривых отмечается при значениях ПСА до 4 нг/мл, что означает снижение вероятности иметь РПЖ только в этом диапазоне. При значениях ПСА более 4 нг/мл, кривые распределения носят однотипный характер.

В случае РПЖ среднее значение ПСА составило 10,4 нг/мл, а в группе больных с неподтвердившимся диагнозом – 9,05 нг/мл (различие достоверно,  $p = 0,021$ ), однако, при значениях ПСА выше его условной нормы (4 нг/мл) достоверного различия не было. Таким образом, полученные данные не позволяют говорить об определении ПСА, как надежном методе отбора больных на биопсию.

Аналогичные кривые распределения были построены для объема предстательной железы и для плотности ПСА (ПСАП). В группе больных РПЖ среднее значение объема составило 45,9 см<sup>3</sup>, а в группе пациентов без РПЖ – 50,3 см<sup>3</sup>, различия недостоверны. Максимумы кривых совпали в точке, соответствующей значению 45 см<sup>3</sup>.

Максимальные вероятности значений ПСАП для больных с РПЖ и без РПЖ определились в диапазоне от 0,15 до 0,2 нг/мл<sup>2</sup>. Функции распределений аргумента (ПСАП) в обеих группах также имели однотипный характер, за исключением диапазона низких значений (до 0,05 нг/мл<sup>2</sup>). Среднее значение ПСАП для больных РПЖ составило 0,27 нг/мл<sup>2</sup>, а для больных без РПЖ 0,21 нг/мл<sup>2</sup> (различия достоверны,  $p = 0,003$ ), однако при рассмотрении значений ПСА в диапазоне от 4 до 20 нг/мл, достоверных различий не было. Таким образом, ПСАП, также как и ПСА не может считаться надежным методом, который бы позволял в ряде случаев сузить показания к биопсии предстательной железы.

Изучение диагностической ценности ТРУЗИ также показало его недостаточную информативность в плане принятия решения о необходимости биопсии простаты. Незначительно превосходя в чувствительности метод ПРИ, ТРУЗИ в два раза уступал ПРИ в специфичности (таблица 7).

Таблица 7

Чувствительность и специфичность ПРИ и ТРУЗИ при обследовании на предмет наличия РПЖ

Метод исследования	Чувствительность (%)	Специфичность (%)
ТРУЗИ	83	40
ПРИ	75	79

Прогноз положительного результата биопсии, в случае найденных изменений, при ТРУЗИ составил 52%, а в случае ПРИ - 73,6%.

Неспецифичность ультразвуковой картины при сканировании паренхимы предстательной железы не позволяет надежно полагаться на данный метод при принятии решения о необходимости биопсии.

Таким образом, на момент прохождения диагностики фактором, склонявшим в пользу выполнения биопсии, являлся возраст больного старше 70 лет. При этом рассмотренные объективные методы ранней диагностики РПЖ (ПСА, ТРУЗИ, ПРИ), являющиеся на сегодня обязательными при обследовании на предмет заболевания предстательной железы, не позволяли сузить показания к биопсии простаты, которая в настоящий момент является ведущим методом диагностики РПЖ.

Рост интенсивности и качества диагностики РПЖ в анализируемый период сопровождался ростом интенсивности применения имевшихся методов лечения и внедрением новых для СО методов (радикальная простатэктомия, брахитерапия). Число случаев проведения дистанционной лучевой терапии РПЖ по радикальной программе за период 1998 – 2007 гг. выросло в 13 раз (табл. 8).

Таблица 8

Число случаев радикального лучевого лечения (абс.) РПЖ за 1998 – 2007 гг.

1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007
8	12	15	52	93	90	94	97	101	104

Анализ структуры лечебных мероприятий, проведенных у больных с выявленным РПЖ (n=108) показал, что использовались все основные методы лечения данного заболевания (табл.9). При этом доля радикальных методов лечения (ДЛТ, простатэктомия, брахитерапия) в изученной группе (n=108) была невысока и составила только 37%.

Доля радикального лечения среди больных с локальным РПЖ (n=67), была еще меньше и составила 26,9%, а в случае непальпируемого и невизуализируемого РПЖ (n=18), выявленного только в связи с повышенным значением ПСА, такое лечение было проведено только в 5,5% случаев (1/18).

Было установлено, что выбор метода лечения коррелировал с возрастом больных РПЖ. Средний возраст больных, получивших гормональную терапию, составил 73,9 года и, достоверно превышал таковой у больных группы радикального лечения ( $p < 0,001$ ). Средний возраст группы динамического наблюдения – 73,8 года, также достоверно превысил таковой в группе радикального лечения ( $p = 0,003$ ). Достоверного отличия среднего возраста в группе динамического наблю-

дения и в группе пациентов, получавших гормонотерапию, не было ( $p = 0,876$ ) (табл.10).

Таблица 9

Распределение больных РПЖ (n=108) в зависимости от выбранного метода лечения и стадии заболевания

Метод лечения	2 стадия	3 стадия	Всего	%
Наблюдение	23	0	23	21,3
Гормонотерапия	26	19	45	41,7
ДЛТ	11	22	33	30,6
Простатэктомия	4	0	4	3,7
Брахитерапия	3	0	3	2,7
Всего	67	41	108	100

Таблица 10

Средний возраст больных, получавших различные методы лечения

Вид лечения	Возраст (лет)
Наблюдение	73,8
Гормонотерапия	73,9
ДЛТ	65,4
Простатэктомия	64,5
Брахитерапия	69,0
Группа радикального лечения	65,4
Вся группа	70,3

Таким образом, несмотря на раннее выявление РПЖ, возможность проведения радикального лечения в изученной группе пациентов (n=108) была ограничена имевшейся возрастной патологией. Чем выше был возраст больного, тем выше была вероятность выявления у него РПЖ и тем ниже вероятность последующего лечения. Из 67 пациентов локальным РПЖ 17 (25,4%) человек имели абсолютные противопоказания к радикальному лечению в силу тяжелой сопутствующей патологии и могли быть отнесены только в группу динамического наблюдения. Ведущей патологией, при этом, являлась сердечно – сосудистая

(в 59% случаев).

Возрастная патология, а также выявление болезни на поздних стадиях ограничивали показания к хирургическому лечению, которому по существующей в СООД тактике отдавалось предпочтение по сравнению с другими методами радикального лечения. Из 1172 больных РПЖ, которым выполнялась биопсия простаты в СООД, только каждый 19 пациент соответствовал по стадии заболевания и по состоянию здоровья критериям отбора для хирургического лечения.

Таким образом, количественный отбор пациентов для выполнения простатэктомии из всего диагностического контингента больных РПЖ был невелик.

Дальнейший анализ был направлен на изучение качества отбора пациентов на простатэктомию, проводимого на основании применения комплекса современных методов ранней диагностики.

Для этого нами были изучены клинические и патоморфологические параметры у больных группы хирургического лечения в динамике за 6 лет. Хронологическое разделение больных на две группы, раннюю и позднюю, строилось на предположении о том, что на фоне ежегодного роста выявляемых случаев заболевания произошло изменение усредненных клинических параметров хирургических больных за счет отбора пациентов с более благоприятными исходными данными. Оказалось, что достоверных различий в возрасте оперированных больных, предоперационном уровне ПСА и объеме предстательной железы за 6 лет не произошло (таблица 11).

Таблица 11

Усредненные показатели и интервалы возраста (лет), значений ПСА (нг/мл) и объема предстательной железы (мл) у больных РПЖ в группе хирургического лечения

Сравниваемые параметры	Ранняя группа (n=60)	Поздняя группа (n=25)	Всего (n=85)
Возраст*	63,02 (53 – 75)	62,04 (43 – 71)	62,7 (43 – 75)
Значение ПСА**	12,37 (0,9 – 42)	12,47 (3,26 – 27)	12,4 (0,9 – 42)
Значение объема***	34,52 (15,2 – 57,1)	38,25 (20,2 – 58,3)	35,61 (15,2 – 58,3)

\* ( $p = 0,308$ ); \*\* ( $p = 0,473$ ); \*\*\* ( $p = 0,174$ )

Затруднения при установлении стадии РПЖ на этапе клинического обследования наблюдались в обеих группах больных. При этом, частота и соотношение вариантов экстраорганных распространения опухоли у оперированных больных с течением времени также не претерпели достоверных изменений (табл.12).

Таблица 12

Результаты патоморфологического исследования хирургического материала простатэктомий в случаях экстраорганного распространения опухоли

Вариант распространения	Ранняя группа (n=60)	Поздняя группа (n=25)	Всего (n=85)
Экстракапсулярная экстензия pT3aN0M0	6	1	7
Инвазия семенных пузырьков pT3bN0M0	10	3	13
Метастазы в тазовые лимфоузлы pT2-3N1M0	3	3	6
Инвазия шейки мочевого пузыря pT4N0-1M0	2	1	3
Всего нелокальных раков (абс)	21	8	29
Всего нелокальных раков %	35	32	34

Тем не менее, отмечается снижение доли нелокальных опухолей в поздней группе до 32%. Комплексное применение методов ранней диагностики РПЖ позволяло в 66% случаев точно устанавливать локальную стадию болезни на этапе клинического обследования.

Сохраняющаяся стабильность клинических и патологических характеристик больных РПЖ, отбираемых на оперативное лечение свидетельствует о возможности дальнейшего повышения эффективности диагностики и лечения этого заболевания на территории Свердловской области.

Для оценки правильности выбора лечебной тактики по отношению к больным РПЖ на основании биопсийного установления индекса Глисона, мы сравнили результаты его определения в биопсийном и операционном материале, в случаях выполнения простатэктомии (n=60). Было отмечено расхождение результатов оценки индекса Глисона в 32 из 60 случаев (53,3%). При этом недооценка индекса имела место в 24 случаях – 40% от числа всех больных, 75% всех случаев расхождения. Изучение роли недооценки индекса в биоптатах показало, что она достоверно чаще сопровождалась недооценкой патологической стадии на клиническом этапе (p = 0,005). Полученные данные свидетельствуют о необходимости строгого мониторинга больных группы динамического наблюдения вне зависимости от возраста и соматического статуса, так как у них может иметь место недооценка степени распространения и злокачественности опухоли. Наиболее информативным при определении данных параметров злокачественного процесса является операционный материал.

Высокая распространенность дизурических явлений среди пациентов, обусловленная возрастной патологией, недостаточная специфичность имеющихся методов ранней диагностики РПЖ, наличие у большинства больных сопутствующей патологии и объективные затруднения при определении степени распространения и злокачественности опухоли, потребовали разработки алгоритма диагностических и лечебных мероприятий у больных с СНМП с целью повышения своевременности диагностики и эффективности лечения РПЖ на территории СО (рис.10).

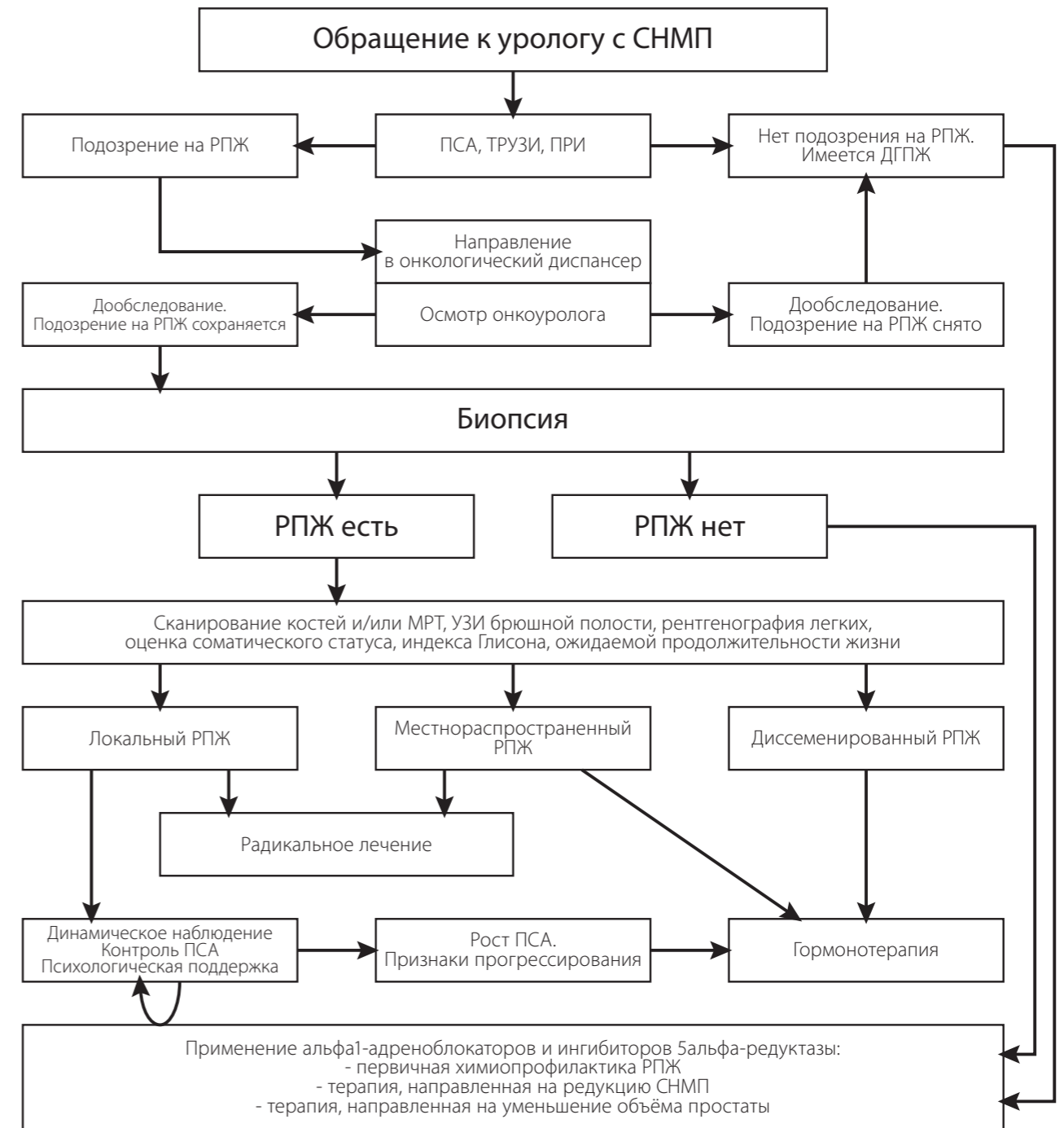


Рис. 10. Алгоритм диагностических и лечебных мероприятий у больных с симптомами нижних мочевых путей (СНМП)

Техника выполнения простатэктомии в настоящее время, по нашему мнению, не всегда обеспечивает уверенность в радикализме и достижении высоких функциональных результатов. В доступных руководствах имеются только общие рекомендации по выполнению пересечения шейки мочевого пузыря. Обращается внимание на то, что рассечение и дальнейшее пересечение шейки должно проходить на границе с простатой (Коган М.И. с соавт., 2006). При этом хирург должен быть уверен, что линия разреза не проходит через ткань простаты (Матвеев Б.П., 2003).

Для выполнения данных рекомендаций нами был оптимизирован этап диссекции шейки мочевого пузыря, заключающийся в предварительном максимальном выделении границы между пузырем и простатой, путем пересечения соединительнотканых тяжей, покрывающих пузырно-простатический переход. При этом обнажалась бороздка, циркулярно проходящая между этими органами. Данный прием обеспечивал пересечение шейки пузыря в условиях полной визуализации ее границы с предстательной железой, что позволяло избегать прохождения разреза по ткани предстательной железы с одной стороны, а с другой – чрезмерного иссечения шейки с необходимостью последующего ее ушивания. Также прецизионное разделение органов по данной методике облегчало отделение шейки мочевого пузыря от ретротригонально растущих узлов доброкачественной гиперплазии простаты, оставление которых ведет к повышению уровня ПСА после операции, что может быть впоследствии ошибочно расценено как биохимический рецидив РПЖ.

Наряду с традиционным использованием отдельных узловых швов при выполнении уретропузырного анастомоза, нами применялся и непрерывный шов. В качестве шовного материала был выбран полидиоксанон (ПДС), так как материал имеет хорошие скользящие свойства с отсутствием «пилящего» эффекта. Это позволяло накладывать шов «на протяжении», после чего, благодаря свободному протягиванию всех стежков нити в тканях, производилась адаптация шейки пузыря с уретрой.

Данная модификация методики простатэктомии была применена у 8 больных. Её преимуществом считаем возможность точного разделения органов и герметичность шва. При контрольном заполнении мочевого пузыря жидкостью в объеме 150,0 мл, ни в одном случае не отмечалось просачивания жидкости через линию шва анастомоза, что позволяет избежать мочевой инфильтрации данной зоны в ближайшем послеоперационном периоде.

## Выводы

1. Значительный рост регистрируемой заболеваемости раком простаты на территории Свердловской области за последние 10 лет (в 2,7 раза) связан с применением современных методов его диагностики, а также с постарением населения.

2. Улучшившиеся возможности диагностики рака простаты пока не привели к достоверному росту доли ранних стадий, которые составляют 33% всех случаев выявления заболевания. Диагностический контингент больных в половине случаев формируется за счет мужчин старше 70 лет.

3. Рациональным путем формирования контингента больных раком простаты, подлежащих специальному лечению является адекватное обследование пациентов с расстройствами мочеиспускания, которые в 80% являются ведущей причиной обращения за помощью.

4. Ведущим методом диагностики рака простаты у пациентов с симптомами нижних мочевых путей является биопсия, так как используемые методы неинвазивной диагностики не позволяют сузить показания к ее выполнению.

5. Применение рационального алгоритма лечебно-диагностических мероприятий при раке простаты способствовало снижению относительной смертности при этом заболевании в 1,5 раза.

6. При выполнении простатэктомии максимальное выделение зоны пузырно – простатического перехода обеспечивает визуализацию истинной границы между этими органами, что повышает радикализм операции. Выполнение уретропузырного анастомоза непрерывным швом нитью из полидиоксанона, обеспечивает герметичность анастомоза.

**Практические рекомендации.** С целью повышения эффективности помощи больным раком предстательной железы необходимо улучшить доступность современных методов обследования предстательной железы для пациентов с симптомами нижних мочевых путей.

Разработанный алгоритм лечебно – диагностических мероприятий целесообразно использовать в практике учреждений занимающихся вопросами диагностики и лечения рака предстательной железы.

Пересечение шейки мочевого пузыря рекомендуем выполнять после максимального выделения пузырно-простатической границы, что позволяет прецизионно разобщить данные органы и избежать прохождения разреза по ткани предстательной железы, а, следовательно, избежать ятрогенного позитивного хирургического края, а также оставления ткани узлов доброкачественной гиперплазии на шейке мочевого пузыря. При наложении уретропузырного анастомоза рекомендуем применять непрерывный шов нитью из полидиоксанона, что обеспечивает герметичность анастомоза.

### Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Ильин К.А., Магер В.О., Завацкий С.Е. и др. Анализ результатов биопсий предстательной железы в лечебных учреждениях Екатеринбурга за 2000 – 2006гг. // Онкоурология. – 2008. – №4. – С.33 – 37.
2. Ильин К.А., Магер В.О., Завацкий С.Е. и др. Оценка точности дооперационного определения стадии заболевания у пациентов с клинически локализованным раком предстательной железы // Уральский медицинский журнал. – 2007. – №9. – С.37 – 39.
3. Ильин К.А., Магер В.О., Фомичев Е.А., Завацкий С.Е. Патоморфологическая оценка потенциала злокачественности опухоли предстательной железы до и после радикальной простатэктомии // Уральский медицинский журнал. – 2007. – №9. – С.40 – 42.
4. Ильин К.А., Франк М.А., Магер В.О., Усс А.Г. Инцидентальный рак предстательной железы // Совершенствование онкологической помощи населению на основе новейших технологий диагностики, лечения и профилактики злокачественных новообразований. Материалы XVII Свердловской областной конференции 25 - 27 мая 2005г. Г.Екатеринбург/Под редакцией проф.С.А.Берзина. - Екатеринбург: Изд.УГМА, 2005. – С.236 – 238.
5. Магер В.О., Завацкий С.Е., Ильин К.А., Тевс Д.В., Рожин А.И., Смирнова Н.В. Наш опыт трансректальных биопсий в диагностике рака предстательной железы // Там же. – С.291 – 293.
6. Магер В.О., Завацкий С.Е., Смирнова Н.В., Рожин А.И., Ильин К.А. Первый опыт использования эстрацита в терапии диссеминированного гормонрезистентного рака предстательной железы // Там же. – С.295 – 296.
7. Магер В.О., Завацкий С.Е., Смирнова Н.В., Рожин А.И., Ильин К.А. Применение диферелина (трипторелина) у больных с диссеминированным раком предстательной железы с целью определения гормончувствительности опухоли // Там же. – С.297 – 299.

