

На правах рукописи
УДК:616.65–006.6–089.87

МЕДВЕДЕВ ВЛАДИМИР ЛЕОНИДОВИЧ

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ОТКРЫТОЙ И
ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ РАДИКАЛЬНОЙ ПРОСТАТЭКТОМИИ В ЛЕЧЕНИИ ЛОКАЛЬ-
НОГО РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

14.00.40 – урология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук

Москва – 2004

Работа выполнена в Ростовском Государственном Медицинском Университете, Ростовском областном медицинском лечебно – диагностическом центре, Ростовском областном патологоанатомическом бюро.

Научные консультанты: доктор медицинских наук,
профессор М.И. Коган,

доктор медицинских наук,
А.Э. Мационис

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук,
профессор, член – корр. РАМН
О.Б. Лоран

доктор медицинских наук,
профессор Г.Г. Автандилов

доктор медицинских наук,
профессор С.Б. Петров

Ведущее учреждение: Московский областной научно – исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского.

Защита состоится « » 2004 года в часов
на заседании Диссертационного совета Д 208.056.01 в НИИ урологии МЗ РФ по адресу:
105425, Москва, ул. 3–я Парковая, д. 51.

Автореферат разослан « » 2004 г.

Ученый секретарь
Диссертационного совета Д 208.056.01
при НИИ урологии МЗ РФ,
доктор медицинских наук

Т.С. Перепанова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Изучение динамики заболеваемости раком предстательной железы в последнее десятилетие показывает её неуклонный рост во всех странах мира (Лопаткин Н.А., 1998; Матвеев Б.П., 2003). В 2001 году в России выявлено 12294 новых случаев заболевания (на 1255 больных больше, чем в 2000 году). От числа больных с установленным диагнозом 34,4% имели I–II стадии, 37,6% – III стадию, 23,6% – IV стадию, а доля умерших в течение первого года после установления диагноза составила 23,9% (Данилова Т.В., 2002).

Введение скрининговых программ повысило число выявляемых раков предстательной железы на стадии локализованного процесса, когда заболевание можно полностью излечить. У части пациентов прогрессирование рака предстательной железы происходит медленно и заболевание оказывает лишь минимальный эффект на качество жизни пациентов. Вместе с тем, другая часть опухолей быстро прогрессирует в некурабельные заболевания (Schalken J.A., 1997). В связи с этим весьма важен вопрос о диагностике медленно и быстро прогрессирующих форм рака, а также о тактике их лечения. Непредсказуемость естественного течения заболевания определяет противоречивость подходов к лечению рака предстательной железы. Одним из исследуемых вариантов лечения пациентов с локализованным раком предстательной железы является выжидательное наблюдение (Noldus J. et al., 2002). Другие специалисты отвергают стратегию «ждать и наблюдать» (Catalona W.J., 1994; Лоран О.Б., 1999; Велиев Е.И. и соавт., 2001; Петров С.Б. и соавт., 2001; Пушкарь Д.Ю., 2002; Русаков И.Г., Алексеев Б.Я. и соавт., 2003) и считают, что радикальная простатэктомия является методом выбора в лечении локализованных форм рака предстательной железы. В современных исследованиях вероятность отсутствия прогрессии болезни через 5 лет оценивается в 77–83% и через 10 лет в 70–73%. Вместе с тем, радикальная простатэктомия имеет существенные недостатки, такие как болезненность, временное или постоянное расстройство мочеиспускания, половая дисфункция, длительный отрыв от работы, что побуждает исследователей к обсуждению многих технических аспектов оперативного вмешательства, касающихся визуализации тканей, уменьшения кровопотери, снижения сроков госпитализации, улучшения функциональных результатов в отношении способности удержания мочи и потенции и многих других. Поэтому усовершенствование техники выполнения радикальной простатэктомии открытым и лапароскопическим способами является одной из важных задач современной урологии.

Так как радикальная простатэктомия является наиболее эффективным методом лечения локализованных форм рака предстательной железы (Велиев Е.И. и соавт., 2001; Петров С.Б. и соавт., 2003), отбор пациентов играет все более важную роль в выборе лечебной стратегии. Показания к радикальной простатэктомии должны основываться не только с учетом ожидаемой продолжительности жизни больного, стадии процесса и отно-

сительной вероятности осложнений, связанных с операцией, но также на представлениях о биологическом потенциале опухоли.

К сожалению, в настоящее время еще трудно предсказать какая опухоль на протяжении всей последующей жизни больного окажется малозначимой, а какая перейдет в стадию с клиническим проявлением. Остается недостаточно изученной роль иммунофенотипических особенностей опухолевых клеток в выявлении биологически агрессивных, а также андрогенорезистентных опухолей, что в целом должно иметь значение для выбора адекватного способа лечения. Вышесказанное подчеркивает актуальность изучения юпросов, как раннего выявления заболевания, так и способов обнаружения курательных стадий процесса, а также выбора метода хирургического лечения и усовершенствования оперативной техники.

Цель исследования:

Повысить эффективность оперативного лечения рака предстательной железы путем совершенствования техники открытой и лапароскопической радикальной простатэктомии и системы отбора больных для оперативного лечения.

Задачи исследования:

1. Изучить диагностическое и прогностическое значение сывороточного и тканевого простатического специфического антигена при раке предстательной железы.
2. Определить значение гистологических типов опухолей для выбора тактики лечения и прогноза заболевания.
3. Исследовать иммунофенотипические особенности опухолевых клеток андрогенозависимого и андрогенорезистентного клонов рака предстательной железы.
4. Выявить особенности межклеточного взаимодействия при раке предстательной железы (адгезивные молекулы, компоненты экстрацеллюлярного матрикса).
5. Определить иммунофенотип наиболее агрессивных клонов опухолевых клеток с целью обоснования выбора тактики лечения.
6. Усовершенствовать технику выполнения открытой и лапароскопической радикальной простатэктомии.
7. Оценить функциональные результаты открытой и лапароскопической радикальной простатэктомии.
8. Дать ретроспективную оценку онкологических результатов открытой и лапароскопической радикальной простатэктомии.

Научная новизна исследования

1. Представлены результаты оперативного лечения рака предстательной железы лапароскопическим способом и проведен сравнительный анализ результатов открытой и лапароскопической радикальной простатэктомии.

2. Определены преимущества и ограничения лапароскопической радикальной простатэктомии, оценены ее онкологические и функциональные результаты.

3. Установлены иммуноморфологические особенности опухолевой ткани при раке предстательной железы.

4. Выявлена связь иммунофенотипических признаков рака предстательной железы со степенью дифференцировки опухоли, а также с клиническим течением заболевания.

5. Определены иммунофенотипические особенности экстрацеллюлярного матрикса в нормальной предстательной железе, а также при доброкачественной гиперплазии, простатической интраэпителиальной неоплазии и при раке предстательной железы различной степени дифференцировки.

6. Выявлены несколько иммунофенотипических групп гормонорезистентных и наиболее «агрессивных» форм рака, определены группы различного риска рецидивирования заболевания.

7. Впервые проведены исследования частоты биохимического рецидива в зависимости от иммунофенотипа опухолевых клеток.

Практическая значимость результатов исследования

1. Комплексная оценка предоперационных клинических и патоморфологических признаков рака предстательной железы помогает прогнозировать распространенность и агрессивность патологического процесса и выявить группы риска пациентов с вероятным распространением опухоли за пределы предстательной железы, что позволяет определить особенности оперативного лечения у конкретного больного.

2. Использование комбинации предоперационных и послеоперационных патоморфологических и иммуногистохимических признаков позволяет прогнозировать частоту и время наступления биохимического рецидива.

3. Выбор хирургической техники в зависимости от патоморфологических данных, иммунофенотипических признаков опухоли, объема предстательной железы, конституции больного позволяет повысить радикальность операции и снизить частоту осложнений.

4. Усовершенствована техника выполнения открытой радикальной простатэктомии и лапароскопической радикальной простатэктомии.

5. Определена онкологическая и функциональная эффективность открытой и лапароскопической радикальной простатэктомии в лечении рака предстательной железы.

6. Определены иммунофенотипические признаки опухолей различной степени агрессивности, что может способствовать более точному отбору больных для оперативного лечения рака предстательной железы.

7. Выявлены иммунофенотипические признаки, сопровождающие гормонорезистентные формы рака предстательной железы, что имеет значение в выборе тактики лечения.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Уровень сывороточного простатического специфического антигена достоверно выше при низкодифференцированных аденокарциномах, чем в группах высоко- и средне-дифференцированных аденокарцином. Между объемом простаты и уровнем сывороточного простатического специфического антигена нет достоверной коррелятивной связи.

Интенсивность иммуногистохимической окраски с антителами к простатическому специфическому антигену эпителия опухолевых желез достоверно не связано со степенью дифференцировки опухолевой ткани и уровнем сывороточного простатического специфического антигена. Вместе с тем, наблюдается отчетливая тенденция к снижению экспрессии простатического специфического антигена опухолевыми клетками при низкой степени дифференцировки рака

2. Интенсивность и частота окрашивания стромы простаты с антителами к простатическому специфическому антигену коррелирует со степенью дифференцировки опухоли. Диффузия простатического специфического антигена в строму предстательной железы сопровождается увеличением частоты биохимического рецидива после радикальной простатэктомии и уменьшением времени выживания пациентов с низкодифференцированным раком.

Результаты исследования позволяют предполагать, что уровень сывороточного простатического специфического антигена зависит не только от количества секретирующих этот антиген клеток, но и от свойств стромы предстательной железы, пораженной опухолевым процессом.

3. Стандартное гистологическое исследование опухоли простаты в случаях неясного генеза опухолевых клеток следует дополнять иммуногистохимическим исследованием. Оценка иммунофенотипа опухоли повышает возможности выявления опухолей с наиболее злокачественным потенциалом. При исследовании иммунофенотипа важно оценить наличие и степень нейроэндокринной дифференцировки опухоли, поскольку этот фактор имеет неблагоприятное прогностическое значение.

4. Опухолевые клетки гормоночувствительной и гормонорезистентной форм рака предстательной железы имеют различные варианты иммунофенотипа, что позволяет рекомендовать использование последнего в качестве прогностического признака гормональной резистентности опухоли.

Выявлен иммунофенотип опухолевых клеток, которые демонстрируют положительный эффект в ответ на андрогенную депривацию.

Устойчивость к гормональной терапии проявляют опухоли из уротелиальных, базальных и нейроэндокринных клеток предстательной железы, из клеток железистого эпителия, утратившего рецепторы к андрогенам, а также опухоли, клетки которых сохраняют рецепторы к андрогенам, но одновременно экспрессируют Vcl-2 и/или p53 гены.

Выявлена андрогенорезистентная форма рака из железистого эпителия, клетки которого имеют иммунофенотип гормонозависимой опухоли, что свидетельствует о существовании иных механизмов защиты от апоптоза.

Развитие гормонорезистентного рака через 1,5–3 года после начала гормональной терапии сочетается с изменениями иммунофенотипа опухолевых клеток. Они становятся Vcl–2– и/или p53–позитивными, а часть из них утрачивает рецепторы к андрогенам.

5. Выявление «агрессивных» иммунофенотипических особенностей при высоко- и среднедифференцированных опухолях является дополнительным основанием для выбора оперативного лечения. Тактика отсроченного наблюдения у этих больных, на наш взгляд, не целесообразна.

Показания к радикальной простатэктомии должны учитывать помимо известных факторов иммунофенотип опухоли, характеризующий ее злокачественный потенциал.

6. Технические усовершенствования открытой и лапароскопической радикальной простатэктомии позволяют выбрать наиболее оптимальные и безопасные приемы удаления предстательной железы с учетом конституции больного, размеров простаты, стадии опухолевого процесса, сохранения эректильной функции и удержания мочи.

7. Лапароскопическая радикальная простатэктомия имеет преимущества перед открытой операцией в меньшей частоте интра- и послеоперационных осложнений, сниженной болезненности, краткости госпитализации и лучших функциональных результатах по удержанию мочи. Онкологические результаты открытой и лапароскопической радикальной простатэктомии идентичны при сроке мониторинга 3 года.

8. Радикализм радикальной простатэктомии, обеспечивающий негативный хирургический край в шейке мочевого пузыря и перепончатом отделе уретры обеспечивает лучшую выживаемость без биохимического рецидива при 5-летнем сроке наблюдения. Экстрапростатическая чрескапсулярная инвазия в параппростатическую клетчатку и семенные пузырьки сопровождается ранними биохимическими рецидивами. Локализованный рак предстательной железы характеризуется безрецидивным биохимическим течением после радикальной простатэктомии на протяжении 5 лет в 89,9% наблюдений. Выбор тактики радикальной простатэктомии определяется как факторами опухоли, так и предпочтениями хирурга с учетом мнения пациента.

Связь с планом научных исследований

Диссертация выполнена в соответствии с планом НИР Ростовского государственного медицинского университета в рамках комплексно-целевой программы «Научно-организационные основы профилактики, диагностики и лечения хирургических заболеваний», номер государственной регистрации 01.200.103419.

Апробация работы

Результаты исследования доложены на:

- Пленумах правления Российского Общества Урологов (Омск, 1999 г., Ярославль, 2001 г.);
- 15th ESUR Congress –(Istanbul, Turkey, 2000 г.);
- 4–й Всероссийской научной конференции с участием стран СНГ «Актуальные вопросы лечения онкоурологических заболеваний» (Москва, 2001 г.);
- 1–ом конгрессе Профессиональной Ассоциации Андрологов России (Кисловодск, 2001г.);
- II Всероссийском съезде по эндоскопической хирургии (Москва, 2001);
- Всероссийской научно – практической конференции «Современные возможности и новые направления в диагностике и лечении рака почек, мочевого пузыря и предстательной железы» (Уфа, 2001 г.);
- Конференции «Актуальные проблемы эндоскопической хирургии» (Ростов–на–Дону, 2001г.);
- Российской школе по открытой и эндоскопической хирургии в урологии (Ростов–на–Дону, 2001 г., 2002 г.);
- 24–ом Конгрессе Международной Академии Патологии (Амстердам, 2002 г.);
- Всероссийском X съезде урологов (Москва, 2002 г.);
- Российско–Германском симпозиуме «Актуальные вопросы урологии и хирургии» (Ростов–на–Дону, 2002г.);
- Заседаниях Ассоциации Урологов Дона (Ростов–на–Дону, 1999, 2000, 2001, 2002, 2003гг.);
- II Международной конференции Российской Ассоциации эндоскопических хирургов (Москва, 2003 г.);
- IV Всероссийском съезде по эндоскопической хирургии (Москва, 2003 г.);
- III Международном урологическом симпозиуме «Диагностика и лечение рака предстательной железы» (Нижний Новгород, 2003 г.).

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования внедрены в лечебно – диагностический процесс отделения рентгенхирургических методов диагностики и лечения Ростовского областного медицинского лечебно – диагностического центра, отделения урологии Клиники Ростовского государственного медицинского университета, отделения хирургии Ростовского городского диагностического центра «Здоровье», урологических отделениях № 1 и № 2 Больницы скорой медицинской помощи № 2 г. Ростова–на–Дону, урологических отделениях Ростовской областной клинической больницы № 1, Ростовском областном патологоанатомическом бюро. Материалы работы используются в учебном процессе кафедры урологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов Ростовского государственного медицинского университета.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 37 научных работ, из них большинство статей в центральной печати, оформлено 1 изобретение № 2004102825 от 02.02 2004 г. на полезную модель.

Объем и структура диссертации

Материалы диссертации изложены на 334 страницах машинописи, иллюстрированы 52 таблицами, 65 рисунками. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, 6 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 362 источников: 42 отечественных и 320 зарубежных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Объекты и методы исследования. Методы исследования больных включали стандартное клиническое и лабораторное (общее и специальное) обследование: исследование общего простатического специфического антигена сыворотки крови (иммуноферментный анализ), определение плотности простатического специфического антигена, пальцевое ректальное исследование, урофлоуметрия, ультразвуковое исследование органов мочеполовой системы, трансректальная ультрасонография предстательной железы, рентгенологическое обследование (обзорная рентгенография, внутривенная урография и нисходящая цистография по показаниям), полифокальная пункционная биопсия предстательной железы (трансректальный доступ), компьютерная томография, магнитно-резонансная томография таза и отдельных органов, остеосцинтиграфия, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, морфологические методы.

Степень злокачественности новообразования определялась по шкале Глисона. Иммунореактивность первичных антител обнаруживали с помощью системы визуализации, составляющей набор реактивов En Vision +TM (фирмы DAKO). Было исследовано 18875 стекол, окрашенных гематоксилином-эозином и 4100 стекол с иммуногистохимической окраской с использованием 23 первичных антител.

С января 1996 по июнь 2003г было обследовано 3762 пациента. Из их числа 1256 больным по различным показаниям была выполнена полифокальная биопсия предстательной железы (секстантная, 10–12 и 16–20 точечная). Средний возраст пациентов с раком предстательной железы составил $62,1 \pm 6,4$ года.

При отборе пациентов для открытого радикального хирургического лечения руководствовались стандартными критериями: локальные формы рака (T1–T2); отсутствие регионарных (No) и отдаленных (Mo) метастазов; предполагаемая продолжительность жизни более 10 лет; местно-распространенный рак (pT3) при индексе Глисона 2–7; наличие одиночного метастаза в регионарных лимфоузлах при отсутствии изменений в соседних лимфатических коллекторах, расположенных краниальнее (по данным предварительной лапароскопической тазово-подвздошной расширенной лимфаденэктомии). По вышеперечисленным критериям отобрано 237 пациентов с раком предстательной железы,

которым проведено радикальное хирургическое лечение одним из двух способов: открытой и лапароскопической радикальной простатэктомии.

Показаниями к выполнению лапароскопической радикальной простатэктомии служили следующие критерии: локализованный рак предстательной железы T1–2 NoMo; уровень простатического специфического антигена не более 10 нг/мл; ожидаемая продолжительность жизни больного более 10 лет; объем предстательной железы менее 80 см³; отсутствие противопоказаний к эндотрахеальному наркозу; индекс Глисона не более 7; желание больного выполнить операцию данным способом. Для лапароскопической радикальной простатэктомии отбирались больные с минимальными изменениями в парапростатической клетчатке.

Таким образом, все пациенты, в зависимости от способа оперативного лечения, были разделены на две группы: больные, которым проведена открытая радикальная простатэктомия и больные, которым проведена лапароскопическая радикальная простатэктомия. Обе группы больных не отличаются по возрастным категориям (60–69 лет).

Частота встречаемости различных симптомов в обеих группах больных практически одинакова и наиболее частым проявлением является обструктивное мочеиспускание. Также в обеих группах у 15% пациентов заболевание протекало бессимптомно. При пальцевом ректальном исследовании предстательной железы отсутствовали патологические признаки у 37% пациентов, которым была проведена открытая радикальная простатэктомия и у 46% больных, подвергнутых лапароскопической радикальной простатэктомии. У пациентов этой группы почти в два раза чаще наблюдалось поражение 2 долей предстательной железы и реже выявлялось нарушение контуров предстательной железы. Результаты трансректальной ультрасонографии показали, что в группе больных, которым была проведена лапароскопическая радикальная простатэктомия, гораздо реже обнаруживались гипо- и гиперэхогенные очаги, кисты и асимметрия долей предстательной железы и лишь в 2,5% (против 33%) наблюдались кальцификаты. Объем предстательной железы идентично распределяется в обеих группах больных и чаще всего колеблется от 20 до 40 см³. Сравнительный анализ уровня сывороточного простатического специфического антигена также не выявил различий в изучаемых группах, а значения этого маркера чаще всего находились в диапазоне от 4 до 20 нг/мл. По степени дифференцировки рака предстательной железы по шкале Глисона (табл. 1) все пациенты, которым планировалось радикальное хирургическое лечение, распределились следующим образом:

Таблица 1.

Значения индекса Глисона до операции

Значение индекса Глисона	ОРПЭ		ЛРПЭ		Всего	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
2–4	29	14,7	18	45	47	19,8

5–7	131	68,9	22	55	153	64,6
8–10	37	16,4	0	0	37	15,6
Всего	197	100	40	100	237	100

Примечание: ОРПЭ – открытая радикальная простатэктомия;

ЛРПЭ – лапароскопическая радикальная простатэктомия.

Наибольшую группу составили пациенты с раком предстательной железы средней степени дифференцировки. Вместе с тем, у больных, которым была проведена лапароскопическая радикальная простатэктомия, индекс Глисона не превышал 7, а у 45% пациентов находился в пределах 2–4. В группе больных с открытой радикальной простатэктомией у 16,4% индекс Глисона был 8–10.

Стадирование опухолевого процесса проводили по классификации TNM урологических опухолей 1997г. (5–е издание). В результате (табл. 2) все пациенты, которым планировалось радикальное хирургическое лечение, распределились следующим образом:

Таблица 2.

Клинические стадии рака предстательной железы до операции

Клиническая стадия		ОРПЭ		ЛРПЭ		Всего	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
T1	T1a	9	4,7	2	5	11	4,6
	T1b	9	4,7	2	5	11	4,6
	T1c	61	30,7	24	60	85	35,9
T2	T2a	40	20,5	10	25	50	21,1
	T2b	58	29,2	2	5	60	25,4
T3	T3a	11	5,5	–	–	11	4,6
	T3b	9	4,7	–	–	9	3,8
Всего		197	100	40	100	237	100

Примечание: ОРПЭ – открытая радикальная простатэктомия;

ЛРПЭ – лапароскопическая радикальная простатэктомия.

Результаты показали, что в группе больных, подвергнутых лапароскопической радикальной простатэктомии преобладает стадия T1 (70%), стадия T2 наблюдалась лишь у 30% пациентов, а пациенты со стадией T3 не оперировались данным способом. Вместе с тем 10,2% пациентов, которым была проведена открытая радикальная простатэктомия, имели стадию T3, но при этом у них не были обнаружены метастазы в регионарные лимфатические узлы и костные метастазы. Поскольку относительная радикальность операции в стадии T3 общеизвестна, пациенты этой группы в последующем подвергались гормональной терапии в комбинации с наружной лучевой терапией. Выделена группа больных со стадией T3–T4, страдающих раком предстательной железы от 1 до 5 лет и получающих консервативную терапию.

Статистическую обработку полученных результатов проводили на персональном компьютере с использованием статистических программ «Статистика-6.0» на основании вычисления коэффициента корреляции (r), точного критерия Фишера (двухсторонний), а также критерия достоверности Стьюдента (t). Анализ выживаемости осуществлялся с помощью построения таблиц и распределения времени жизни, оценки Каплана – Мейера. Кривые сравнивались с использованием Gehan's Wilcoxon Test. Кроме того, проводили корреляционный анализ по Пирсону.

Диагностическое значение сывороточного и тканевого простатического специфического антигена при раке предстательной железы

Нами исследована взаимосвязь между содержанием общего простатического специфического антигена в сыворотке крови, объемом предстательной железы, плотностью простатического специфического антигена, степенью дифференцировки опухолевой ткани и характером экспрессии простатического специфического антигена в опухолевой ткани предстательной железы. Кроме того, исследовали роль сывороточного простатического специфического антигена в наблюдении за пациентами после радикальной простатэктомии.

Достоверные различия были выявлены ($P < 0,001$) между уровнем сывороточного простатического специфического антигена, плотностью простатического специфического антигена в группах высоко- и среднедифференцированных аденокарцином по сравнению с низкодифференцированными. Мы не обнаружили корреляции между объемом предстательной железы и содержанием простатического специфического антигена в сыворотке при высоко-, средне- и низкодифференцированных аденокарциномах и не выявили достоверной разницы между уровнем тканевой экспрессии простатического специфического антигена и степенью дифференцировки опухоли, хотя и наблюдали тенденцию к снижению интенсивности окраски при низкодифференцированной аденокарциноме. Мы также не обнаружили достоверной корреляции между уровнем сывороточного простатического специфического антигена и степенью иммуногистохимического окрашивания секреторного эпителия опухолевых желез. При анализе частоты встречаемости снижения иммуногистохимического окрашивания опухолевых клеток оказалось, что при низкодифференцированной аденокарциноме слабая (отсутствие) экспрессия простатического специфического антигена наблюдается в 54,0% случаев ($n=50$), а при высоко- и среднедифференцированными аденокарциномами лишь в 12,0% случаев ($n=50$).

Вместе с тем, при исследовании стромы оказалось, что при высоко- и среднедифференцированных аденокарциномах, как правило, наблюдалась отрицательная реакция в строме. При исследовании группы низкодифференцированных аденокарцином окраска стромы выявлялась значительно чаще по сравнению с высоко- и среднедифференцированными аденокарциномами (табл. 3).

Частота иммуногистохимического окрашивания стромы предстательной железы при различной степени дифференцировки опухоли

Число случаев	Индекс Глисона 2–4, n=20 1 группа	Индекс Глисона 5–7, n=30 2 группа	Индекс Глисона 8–10, n=50 3 группа
100 чел.	0	4 чел.	21 чел.
100%	0%	13,3%	42%

Примечание: Точный критерий Фишера (двухсторонний) $P_{1-2} = 0,2909$; $P_{2-3} = 0,008$; $P_{1-3} = 0,003$; $P_{(1+2)-3} = 0,001$.

Корреляционный анализ по Кендаллу показывает, что между этими группами имеется умеренная корреляция: $r=3,7266$, $p=0,000194$.

Полученные результаты свидетельствуют о достоверном увеличении частоты окрашивания стромы опухоли при низкодифференцированной аденокарциноме по сравнению с высоко- и среднедифференцированными аденокарциномами.

При изучении зависимости количества биохимических рецидивов от характера экспрессии простатического специфического антигена в строме при высоко- и среднедифференцированных аденокарциномах оказалось, что у 3 человек (из 4 больных) с позитивной стромой наступил биохимический рецидив (через 11, 22 и 31 месяцы). У больных с негативной стромой мы наблюдали повышение простатического специфического антигена лишь в 7 случаях из 46 ($p=0,0218$). Время выживания всех пациентов превышало 3 года.

Пациенты с индексом Глисона 8–10 показали различия 3х-летней выживаемости в зависимости от наличия или отсутствия окрашивания стромы (рис. 1). Так, у больных с позитивно окрашенной стромой 3х-летняя выживаемость составила 20%, (живы 4 человека), а у больных с негативной стромой – 59% (живы 17 человек).

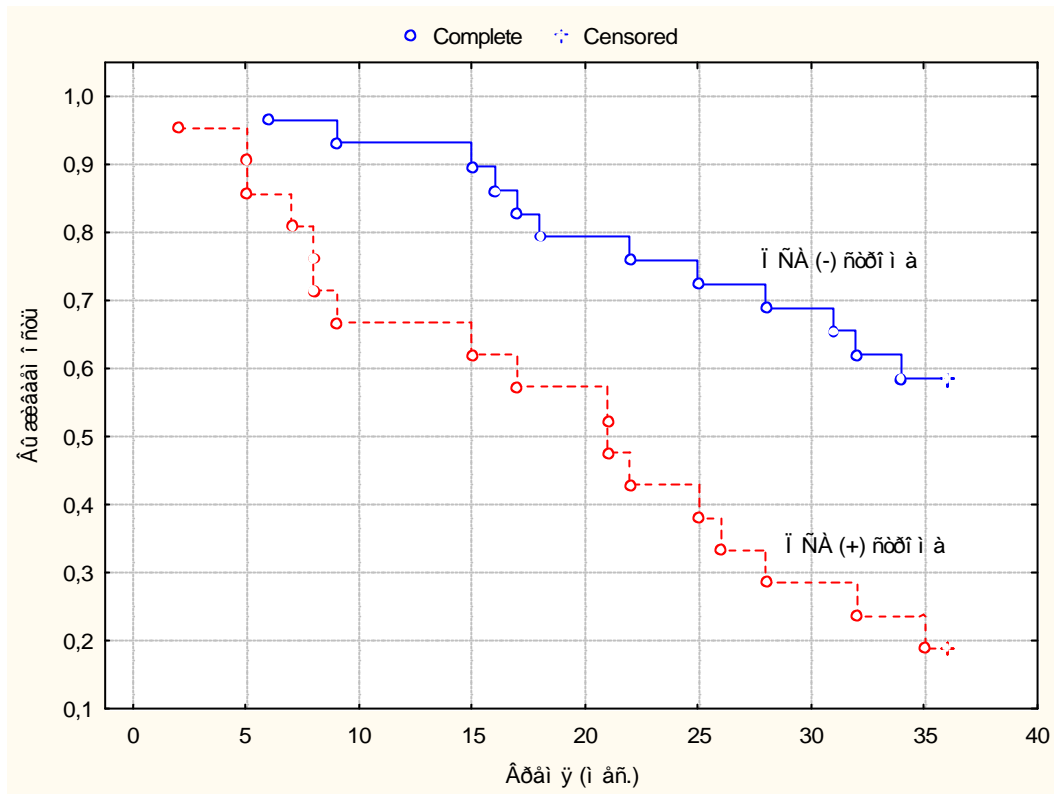


Рис. 1. Выживаемость пациентов с раком предстательной железы в зависимости от окрашивания стромы с антителами к простатическому специфическому антигену. Индекс Глисона 8–10. Достоверность различий по точному двухстороннему критерию Фишера $p=0,0085$. По Каплан–Мейеру $p=0,00290$.

При изучении роли сывороточного простатического специфического антигена в наблюдении за пациентами после радикальной простатэктомии оказалось, что его высокий предоперационный уровень определяет быстроту наступления биохимического рецидива после радикальной простатэктомии.

Полученные данные позволяют заключить, что интенсивность иммуногистохимической окраски эпителия опухолевых желез с антителами к простатическому специфическому антигену достоверно не связана со степенью дифференцировки опухолевой ткани и уровнем сывороточного простатического специфического антигена. Вместе с тем, наблюдается отчетливая тенденция к снижению его экспрессии опухолевыми клетками при низкодифференцированной аденокарциноме. Интенсивность и частота окраски стромы коррелирует со степенью дифференцировки опухоли и сопровождается увеличением частоты биохимического рецидива после радикальной простатэктомии и уменьшением времени выживания пациентов с низкодифференцированным раком. Таким образом, диагностическая значимость сывороточного и тканевого простатического специфического антигена возрастает при их комплексном исследовании.

Роль иммунофенотипирования опухолей предстательной железы в выявлении клинически агрессивных и гормонорезистентных форм рака

Был исследован материал, полученный при полифокальных биопсиях, трансуретральных резекциях предстательной железы, открытых и лапароскопических радикальных простатэктомиях у 410 человек с различными формами и стадиями рака предстательной железы. Изучали гистологический тип опухоли, степень дифференцировки по Глиссону и иммунофенотип опухолевых клеток (табл. 4).

Проведенные исследования показали, что гистогенез опухолей предстательной железы разнообразен. Различные гистологические типы рака предстательной железы имеют различную иммунофенотипическую характеристику, а выявление некоторых из них возможно только при иммунотипировании опухоли. Более того, при одном и том же гистологическом типе опухоли иммунофенотип опухолевых клеток может быть различным.

Таблица 4.

Иммунофенотип опухолевых клеток различных гистологических типов карцином предстательной железы

Гистологические типы	Индекс Глиссона	%	Иммунофенотип (баллы)							
			ЦК 34βE12	ЦК 7	ПСА	AR	ER	PR	NSE	ДАК-А3
Обычная аденокарцинома	2–4	8,2	0	1	3	1–2	0	0	0	0
	5–6	50,8	0	1	3	0–2	0	0	0–1	0–1
	7–10	35,0	0	1	1–3	0–2	0	0	0–1	0–1
Необычные карциномы										
Уротелиальные	–	3,3	2–3	2–3	0–1	0	0	0	0	0
Слизеобразующие		0,6	0	2	2–3	0	0	0	0	0
Базальноклеточные	5–6	1,5	3	2	0–1	0	0–1	0–1	0	0
Нейроэндокринные	–	0,6	0	0	0–1	0	0	0	3	3

Примечание: ЦК 34βE12 – цитокератин 34βE12 (высокомолекулярный); СК 7 – цитокератин 7; ПСА – простатический специфический антиген; AR – рецепторы андрогенов; ER – рецепторы эстрогенов; PR – рецепторы прогестерона; NSE – нейронспецифическая энолаза; ДАК-А3 – хромогранин А.

По данным литературы назначение неадекватной гормональной терапии при не обычных аденокарциномах приводит к отсутствию положительного терапевтического эффекта. Все это позволяет считать, что определение гистологического типа опухоли, а также ее иммунофенотип повышает возможности выявления опухолей с более злокачественным потенциалом. При изучении иммунофенотипа важно отметить наличие нейроэндок-

ринной дифференцировки опухоли, поскольку это является неблагоприятным прогностическим фактором.

В стремлении выявить прогностические признаки гормонорезистентного рака предстательной железы дальнейшие наши исследования были сосредоточены на иммуногистохимическом изучении белка рецептора андрогенов (AR), а также Bcl-2 и p53 белков – регуляторов апоптоза (табл. 5).

Таблица 5.

Гистологические и иммунофенотипические варианты гормоночувствительного и гормонорезистентного рака предстательной железы

Гистологические типы рака предстательной железы	Частота встречаемости (%)	Чувствительность к гормонотерапии	AR	Bcl-2	p53	Dak-A3
Базальноклеточный рак	1,5	–	–	+/-	–	–
Уротелиальный рак	3,3	–	–	–	–	–
Слизеобразующий рак	0,6	–	–	–	–	–
Нейроэндокринноклеточный рак	0,6	–	–	–	–	+
Обычная аденокарцинома, иммунофенотип 1	7,0	–	–	–	–	–
Обычная аденокарцинома, иммунофенотип 2	18,0	–	+	+	+	–
Обычная аденокарцинома, иммунофенотип 3	4,0	–	+	–	–	–
Обычная аденокарцинома, иммунофенотип 4	65,0	+	+	–	–	–

Примечание: AR – рецепторы андрогенов; DAK – A3 – хромогранин А.

Результаты показали, что в 35% случаев мы не наблюдали заметного терапевтического эффекта от проводимой гормонотерапии. В 65% случаев первично диагностируемого рака мы наблюдали положительный терапевтический эффект. Проведенные исследования позволили выявить существование нескольких иммунофенотипических вариантов опухолевых клеток. Их можно разделить на две основные группы по наличию или отсутствию рецепторов к андрогенам. Последние ведут себя как гормонорезистентные. Так же ведут себя и опухоли из базальных, уротелиальных и нейроэндокринных клеток.

Большую часть всех опухолей составляют AR-позитивные формы (87%). Они являются неоднородными по иммунофенотипу и чувствительности к гормональной терапии. Одна из них проявляет устойчивость к гормональному лечению и имеет сверхэкспрессию Bcl-2 и/или p53 (18%). Опухоли с таким фенотипом имеют, как правило, неблагоприятный прогноз (Kumar S., 1999; Gospodarowicz M K., 2001).

Другая фенотипическая форма AR-позитивных опухолей (65%) не демонстрирует

экспрессии Vcl-2 гена и первоначально дает положительный терапевтический эффект. Вместе с тем, 4% опухолей с тем же самым иммунофенотипом оказываются нечувствительными к депривации андрогенов.

Следующую группу (74 чел.) составили пациенты, у которых через 1,5 – 3 года после начала гормональной терапии появились признаки опухолевой прогрессии, а заболевание перешло в гормонорезистентную форму. Анализ результатов показал, что после проведенной гормональной терапии изменяется иммунофенотип опухолевых клеток. У 70,3% пациентов выявлялась экспрессия Vcl-2 гена, которой мы не наблюдали до лечения, а у 13,5% больных появился мутантный p53 белок. Более того, у 25,7% больных опухолевые клетки утратили рецепторы к андрогенам, а у остальных пациентов (74,3%) экспрессия белка рецептора андрогенов была слабо выражена.

Таким образом, исследования показали, что рак предстательной железы становится андрогенорезистентным не только из-за генетических дефектов белка рецептора андрогенов. Приобретение гормонорезистентного фенотипа опухолевой клеткой, вероятно, достигается за счет нескольких различных путей ингибции апоптоза. Очевиден Vcl-2 и p53 опосредованный вариант устойчивости клеток к гормональной депривации (несмотря на сохранность рецепторов к андрогенам). Вместе с тем, гормонорезистентное состояние опухолевых клеток с наличием андрогенных рецепторов и отсутствием антиапоптотического белка Vcl-2, а также мутантного p53 свидетельствует о существовании других путей их выживания.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что опухолевые клетки гормоночувствительной и гормонорезистентной форм рака предстательной железы имеют различные варианты иммунофенотипа, что позволяет рекомендовать использование последнего в качестве прогностического признака гормональной резистентности опухоли.

Иммунофенотипические особенности межклеточного взаимодействия при доброкачественной гиперплазии, простатической интраэпителиальной неоплазии и раке предстательной железы

Нами были проведены иммуногистохимические исследования тканей, полученных от 50 больных с различной степенью дифференцировки опухоли, а также при доброкачественной гиперплазии предстательной железы и простатической интраэпителиальной неоплазии.

Обнаружено достоверное увеличение экспрессии CD31 при средне- и низкодифференцированных аденокарциномах и достоверное снижение экспрессии всех видов кадгеринов при низкодифференцированных аденокарциномах. Экспрессия ламинина при низкодифференцированных аденокарциномах резко снижается. Экспрессия тенасцина была достоверно более высокой при низкодифференцированных аденокарциномах по сравнению, как с нормой, так и с высоко- и среднедифференцированными аденокарциномами.

Результаты исследования свидетельствуют о том, что онкогенез сопровождается чередованием усиления и ослабления экспрессии этих маркеров, что в какой-то степени, затрудняет их использование в качестве прогностических. Вместе с тем, физиологическая интерпретация, по видимому, сводится к тому, что изменение активности адгезивных молекул и компонентов экстрацеллюлярного матрикса обеспечивают сначала прикрепление опухолевых клеток друг к другу, экстрацеллюлярному матриксу и построение опухолевой стромы и сосудов, а на более поздних стадиях – отрыв опухолевых клеток и метастазирование.

Таким образом, для характеристики низкодифференцированной аденокарциномы наибольшую значимость имеют молекулы: CD31, кадгеринов, ламинина и тенасцина, поскольку изменения их экспрессии более выражены и достоверны при сравнении, как с нормальной тканью предстательной железы, так и с высокодифференцированной опухолевой тканью.

Иммунофенотип опухолевых клеток в обосновании хирургического лечения рака предстательной железы

В дальнейшем мы изучали частоту встречаемости изменений экспрессии маркеров при аденокарциномах разной степени дифференцировки (рис. 2).

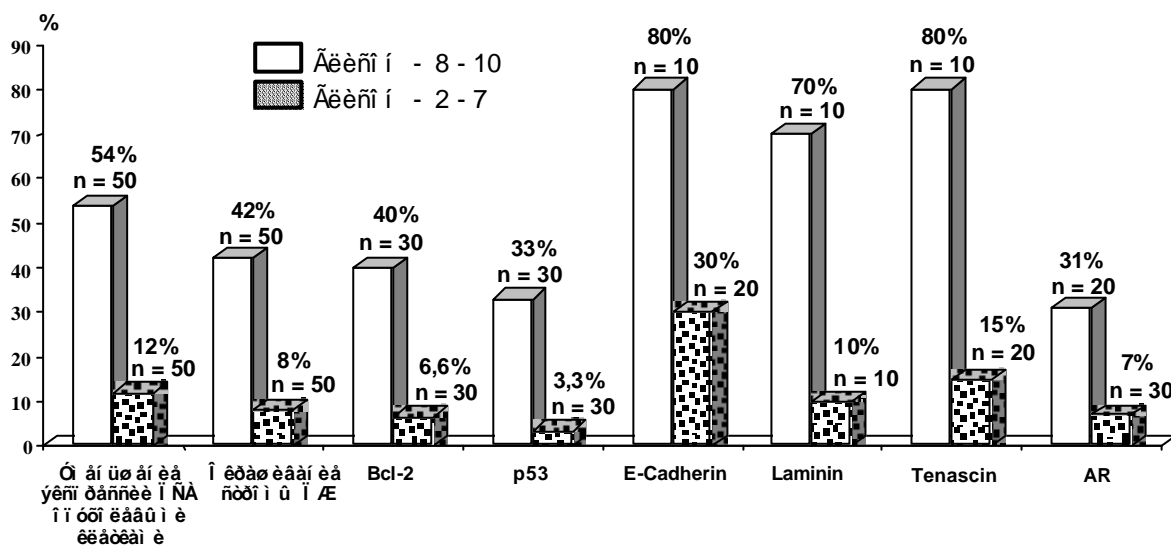


Рис. 2. Частота наблюдения иммунофенотипических признаков опухолевой ткани предстательной железы при высоко-, средне- и низкодифференцированных аденокарциномах.

При изучении низкодифференцированных аденокарцином были обнаружены следующие иммунофенотипические особенности опухолевых клеток: снижение экспрессии простатического специфического антигена клетками опухоли (54,0%) и появление окрашивания стромы железы (42,0%); экспрессия Bcl-2 (40,0%) и мутантного p53 (33,3%); отсутствие экспрессии рецепторов к андрогенам (31%); снижение экспрессии E-кадгерина (80,0%) и ламинина (70,0%); усиление экспрессии тенасцина (80,0%).

Поскольку данные иммунофенотипические признаки характерны для наиболее агрессивных опухолевых клеток и чаще сочетаются с низкой степенью дифференцировки опухоли по Глиссону, то появление подобного иммунофенотипа при высоко- и среднедифференцированных аденокарциномах может свидетельствовать о более злокачественном течении заболевания и опухолевой прогрессии.

В связи с этим, были сформированы 2 группы больных, у которых при первичном исследовании биоптатов опухоли индекс Глисона находился в пределах 2–7, а иммуногистохимически они отличались наличием или отсутствием экспрессии соответствующих молекул межклеточного взаимодействия. Всем этим больным была выполнена радикальная простатэктомия. При морфологическом исследовании удаленной железы значения индекса Глисона не изменились. В послеоперационном периоде в этих группах больных определялось время развития биохимического рецидива (рис. 3).

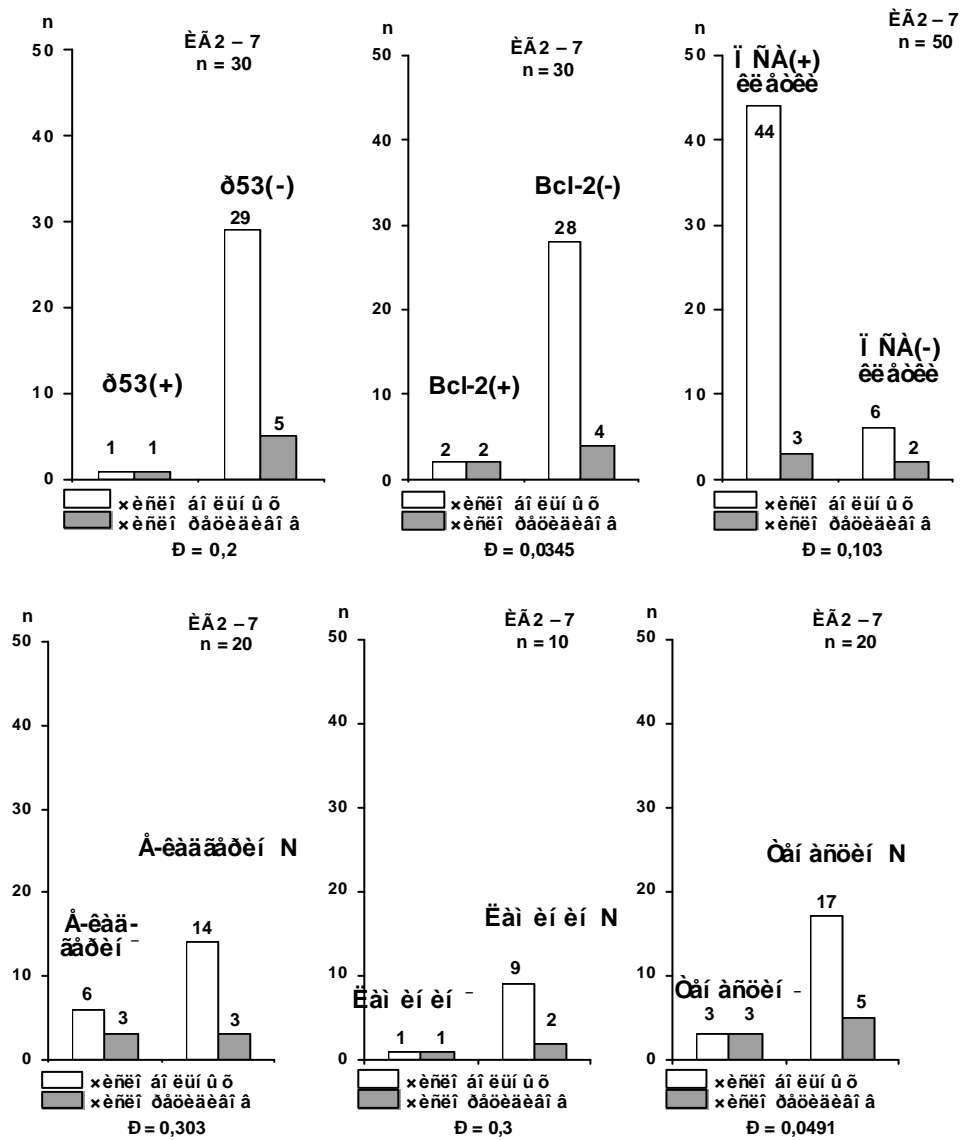


Рис. 3. Зависимость количества биохимических рецидивов от характера экспрессии изучаемых маркеров.

Результаты исследований показали, что опухоли, демонстрирующие экспрессию Vc1–2 и/или p53, а также ослабление интенсивности иммуногистохимического окрашивания с антителами к кадгерину, ламинину и усиление экспрессии тенасцина сопровождаются более частым развитием биохимического рецидива.

Проведенные исследования позволяют заключить следующее: выявление «агрессивных» иммунофенотипических особенностей при высоко- и среднедифференцированных аденокарциномах может явиться основанием для хирургического лечения. Выявление менее «агрессивных» иммунофенотипических признаков при индексе Глисона 8–10 расширяет возможности хирургического лечения рака предстательной железы. Показания к радикальной простатэктомии должны основываться не только на ожидаемой продолжительности жизни больного, стадии процесса на момент операции, и эффективности альтернативных консервативных методов лечения, но и на определении иммунофенотипических признаков агрессивности опухолевых клеток.

Совершенствование техники открытой и лапароскопической радикальной простатэктомии
в лечении локального рака предстательной железы

Пациенты с диагнозом локализованный рак простаты могут подвергаться большому количеству разнообразных способов лечения. Радикальная простатэктомия остаётся одним из основных методов лечения локализованных форм рака предстательной железы (Resnick M. et al., 1998).

Операция проводится спустя 6 – 8 недель после пункционной биопсии предстательной железы. При этой операции отдаётся предпочтение спинальной или эпидуральной анестезии в сочетании с эндотрахеальным наркозом.

Усовершенствование техники открытой позадилонной радикальной простатэктомии. У пациентов с глубоким и узким тазом несмотря на применение специализированного ранорасширителя обзор операционной раны бывает недостаточным, что значительно затрудняет выполнение манипуляций в узкой и глубокой ране. Для улучшения обзора и свободного манипулирования инструментами мы прибегаем к дозированному пересечению сухожильной части прямых мышц живота с обеих сторон в месте фиксации их к лобковым костям. Обычно достаточно продлить разрезы на 3–4 см в обе стороны, чтобы значительно улучшить обзор раны. По окончании операции целостность сухожилий восстанавливается наложением 2–3 узловых швов из нерезорбируемого материала с каждой стороны. Эта процедура бескровная и, как показывает наш опыт, легко выполняемая. Мы ни разу не наблюдали нагноения раны в этой зоне, болевого синдрома в послеоперационном периоде, остеоита лобковых костей и послеоперационных грыж.

Обработка дорсального венозного комплекса. Одним из наиболее важных элементов является контроль кровотечения из дорсального венозного комплекса при его обработке. Чаще всего хирург сталкивается с техническими сложностями при удалении больших предстательных желез, масса которых 100 и более граммов. В своей практике мы используем следующий прием, который облегчает обработку дорсального венозного комплекса. После пересечения лобково-предстательных связок предстательной железы тупфером смещается в дорсальном направлении и погружается вглубь таза, за счет чего обнажается дорсальный венозный комплекс, который захватывается зажимом Бэбкока или Алиса, что позволяет его обуздить и уменьшить в объеме, однако этого пространства недостаточно. Затем простата маленьким тупфером смещается справа налево, что дает возможность достаточно хорошо определить боковую поверхность уретры и зону прохождения сосудисто-нервного пучка. Не затрагивая вышеуказанные структуры, проводится диссектор с узкими браншами под уретрой и захватывается хлорвиниловая трубка, которая выводится направо захватывается зажимом Федорова. Создание такой держалки позволяет атравматично выполнять тракции простаты и произвести обработку дорсального венозного комплекса любым способом. При правильном проведении держалки кровотечения из парауретральных тканей и прямокишечно-уретральной мышцы не бывает.

Обработка дорсального венозного комплекса с помощью аппарата LigaSure. В плоскости между уретрой и дорсальным венозным комплексом проводится диссектор, созданный канал расширяется до 4–5 мм, после чего инструмент удаляется, а в созданный тоннель заводится бранша зажима LigaSure с изгибом инструмента по оси на 80 градусов, таким образом, чтобы дорсальный венозный комплекс оказался полностью перехваченным в поперечном направлении между браншами. Прежде чем закрыть кремальеры бранши зажима максимально приближаются к верхушке простаты, после чего закрывается замок зажима. Если комплекс широкий, его можно обуздить за счет зажима Алиса, который

накладывается дистальнее зажима LigaSure. После выполнения вышеуказанных процедур выполняется коагуляция и зажим снимается. При необходимости процедура повторяется, при этом бранша зажима смещается дистальнее места коагуляции. Пересечение дорсального венозного комплекса производится по зоне коагуляции, ближе к простате. Мы ни разу не наблюдали кровотечения из зоны коагуляции, а также не отмечено термического повреждения уретры.

Работать в зоне наружного сфинктера нужно аккуратно и очень бережно относиться к уретре и окружающим структурам, чрезмерное выделение уретры может вызвать нарушение функции сфинктера и привести к недержанию мочи.

Выделение семенных пузырьков. Выделение семенного комплекса не представляет технических сложностей в тех случаях, когда нет воспалительного процесса в этой области или его последствий. Для мобилизации семенных пузырьков необходимо вскрыть брюшинно-промежностную фасцию в поперечном направлении у основания семенных пузырьков и семявыносящих протоков и поочередно их мобилизовать. Для облегчения мобилизации мы продлеваем разрез фасции параллельно семенным пузырькам, разрез при этом принимает форму трапеции, вершина которой обращена к основанию комплекса. Небольшое кровотечение в этой области легко останавливается биполярной коагуляцией. Широкая мобилизация способствует анатомичному выделению структур и достижению гемостаза.

Обработка шейки мочевого пузыря. Мы считаем, что для реконструкции шейки мочевого пузыря необходимы определенные условия, которые в последующем определяют объем оперативного вмешательства, опираясь на данные трансректального ультразвукового исследования, компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии и результаты полифокальной биопсии простаты. Показания к реконструкции шейки мочевого пузыря мы разделили на две группы. 1. Анатомические: А – когда шейка разрушена в результате ранее перенесенных операций – трансуретральной резекции простаты и/или шейки мочевого пузыря, открытой простатэктомии по поводу доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Б – внутрипузырный рост доброкачественной гиперплазии предстательной железы. 2. Онкологические, когда опухоль по данным полифокальной биопсии простаты обнаруживается в основании предстательной железы, а индекс Глисона 7 и более, а также при прорастании опухоли в семенные пузырьки при любом индексе Глисона.

В этих случаях шейка широко иссекается либо для удаления рубцовых тканей, либо для достижения отсутствия опухоли в хирургическом крае. Формируя шейку мочевого пузыря, мы используем технику «теннисной ракетки» с наложением «антисклеротических» швов. Количество швов может быть от 3 до 7 в зависимости от толщины детрузора, ригидности стенки мочевого пузыря и мобильности слизистой мочевого пузыря. Мы считаем,

что важно использовать монофиламентный шовный материал 4/0–5/0. Выделив несколько групп больных, которым формировалась шейка мочевого пузыря по методу «теннисной ракетки», но с различным диаметром шейки мы проследили в послеоперационном периоде, как пациенты удерживают мочу, какие сроки необходимы для их реабилитации, количество случаев инконтиненции через 6 месяцев и количество стриктур в зоне анастомоза. Полученные данные позволили заключить следующее:

1. Удержание мочи в послеоперационном периоде не зависит от диаметра сформированной шейки мочевого пузыря и не влияет на сроки восстановления удержания мочи.

2. Количество случаев стриктур в зоне анастомоза возрастает с уменьшением диаметра шейки мочевого пузыря. Максимальное количество стриктур обнаружено при диаметре шейки 18Ch, несмотря на наложение антисклеротических швов.

3. Количество больных с недержанием мочи во всех группах было одинаковым через 3 и 6 месяцев.

Во всех остальных случаях мы предпочитаем выполнить радикальную простатэктомию с сохранением шейки мочевого пузыря. Удобнее и легче всего выполнять ее ретроградным способом, используя при этом задний подход к шейке, что позволяет сохранить не только шейку мочевого пузыря, но и в части случаев сегмент простатической уретры. При выполнении пузырно–уретрального анастомоза мы не выворачиваем слизистую мочевого пузыря наружу, дополнительно не обуживаем шейку мочевого пузыря и при этом не наблюдали стриктур в зоне анастомоза. Перед наложением цистоуретроанастомоза необходимо убедиться в тщательности гемостаза. Мы провели анализ осложнений у больных, у которых имелась несостоятельность швов анастомоза и подтекание мочи по страховым дренажам. Всем больным выполняли уретроцистоскопию с прицельным исследованием зоны соустья с использованием 30 и 70 градусной оптики. Причиной осложнений являлась не герметичность швов по задней полуокружности. Чаще всего выявлялось прорезывание 1 или 2 швов на уретральной части анастомоза, недостаточное сведение краев анастомоза, разрыв лигатуры. Учитывая вышесказанное, мы всегда стремимся к укреплению задней полуокружности анастомоза и накладываем лигатуры на 3, 5, 6, 7 и 9 часах условного циферблата и 1–2 шва на переднюю полуокружность, что значительно сокращает количество осложнений в послеоперационном периоде.

В случае развития несостоятельности швов цистоуретроанастомоза важным является осуществление хорошего оттока мочи по уретральному катетеру и сокращение до минимума утечки мочи. Шейка мочевого пузыря сохраняется с циркулярным внутренним сфинктером мочевого пузыря, а анастомоз между уретрой и мочевым пузырем накладывается обычным способом. Катетер Фолея устанавливается в мочевой пузырь. Его баллон наполняется 15 мл жидкости, что приводит к смещению кончика катетера на 2–3 см в проксимальном направлении, т.е. функциональная часть катетера, его отверстия отдаля-

ются от устьев мочеточников на 3,5–4 см. Следовательно, при дренировании мочевого пузыря моча вначале поступает в дистальном направлении, а затем уже попадает в отверстие катетера и выделяется наружу. Баллон катетера в такой ситуации устанавливается на уровне устьев мочеточников, либо проксимальнее их на 1 см, что затрудняет деривацию мочи, особенно если катетер натянуть в дистальном направлении, то стенка мочевого пузыря и оболочка баллона будут плотно прилегать друг к другу.

Для ликвидации этого осложнения мы применяли следующий прием. Баллон катетера Фолея наполняли 10 мл жидкости, дистальнее баллона на 5 мм вырезали овальное отверстие 0,5 x 0,3 см, жидкость из баллона эвакуировали, после чего катетер был готов к установке и ликвидации осложнения. В последующем во всех случаях мы использовали этот прием и это осложнение больше не встречается.

Усовершенствование техники лапароскопической радикальной простатэктомии.

Производится обзорная лапароскопия и хирург приступает к первому этапу операции – выделению семенных пузырьков и семявыносящих протоков. Наружные ориентиры, т.е. вторая париетальная дуга, расположенная в самом глубоком месте заворота брюшины не всегда хорошо выражена, а глубина таза и Дугласова кармана не всегда соответствуют друг другу. Это приводит к трудностям в поиске ампул семявыносящих протоков.

Как обычно, тазовая брюшина окаймляющим разрезом вскрывается в глубине прямокишечно – пузырного углубления, края её разводятся в переднезаднем направлении.

Для быстрого обнаружения семявыносящий проток лучше всего искать у внутреннего пахового кольца, где он всегда хорошо заметен и откуда удастся проследить его ход до места погружения вглубь позадипузырной клетчатки. Как правило, стандартный разрез брюшины приходится продлить на 3–4 см латеральнее в обе стороны, чтобы можно было хорошо и свободно манипулировать инструментами, выделить и пересечь семявыносящий проток и, отделяя его от клетчатки, продвигаться дистальнее до ампулы протока, по достижению которой снаружи от неё обнаруживается медиальная поверхность семенных пузырьков. Этот простой прием ускоряет и упрощает визуализацию и мобилизацию семенных пузырьков и семявыносящих протоков, предохраняет от ятрогенного повреждения мочевого пузыря, прямую кишку, мочеточники и внутренние подвздошные сосуды.

Заключительным моментом первого этапа операции в нашей клинике является вскрытие брюшинно – тазовой фасции. Мы модифицировали этап операции Монсури, так как при этом значительно упрощается выполнение последующих этапов операции. Как только произведено вскрытие в поперечном направлении брюшинно – тазовой фасции и выделение семенных пузырьков и семявыносящих протоков, края разреза фасции захватываются зажимами, поднимаются вверх и вперед, за счет чего изменяется продольная ось органа и хорошо обнажается проксимальная часть дорсальной поверхности простаты. Через 10 мм троакар справа заводится тугой маленький тупфер, которым производится

разделение клетчатки между простатой и прямой кишкой на 3–4 см в дистальном направлении. Этот прием позволяет разделить ректопростатическое пространство, упрощает в последующем мобилизацию простаты по задней поверхности, при этом хорошо визуализируются нервно–сосудистые пучки, что позволяет легко выполнить их мобилизацию, предупреждается повреждение прямой кишки при последующей диссекции простаты.

Надежная коагуляция дорсального венозного комплекса – одно из неперемных условий успешного выполнения операции с минимальной кровопотерей. Прошивание дорсального венозного комплекса достаточно трудоемкая процедура и не всегда удается её выполнить атравматично. Как только вскрыта тазовая фасция и пересечены пубопростатические связки, при помощи специализированного зажима LigaSure комплекс захватывается целиком, а в случае его больших размеров небольшими частями, коагулируется и пересекается. Это достаточно простой и эффективный способ гемостаза.

При малых размерах простаты мы применяем ретроградный доступ и выполняем это следующим образом. Как только пересечен дорсальный венозный комплекс и обнажена передняя стенка уретры на границе верхушки простаты и мембранозной части уретры производится поперечный разрез, длиной 5–6 мм, после чего катетер натягивается. У головки полового члена крепко перевязывается лигатурой. В сантиметре от места перевязки лигатура и катетер пересекаются в поперечном направлении. Катетер сокращается и мигрирует в уретру, культя его выводится из раны уретры в таз и используется как держалка. Тракция катетера краниально и кпереди позволяет атравматично выполнить пересечение задней стенки уретры, а далее производится отделение простаты от нервно–сосудистых связей. В случае выполнения нервосберегающей операции мы не выполняем коагуляции ножек в области верхушки простаты, где пучки проходят максимально близко к железе, а клипируем их с помощью клипшпликатора, головка которого имеет изменяющуюся геометрию, что позволяет накладывать клипсы в любом положении аппарата и максимально атравматично для пучков.

Одним из вариантов выделения простаты может быть сочетание вышеописанного приема с вскрытием простатовезикального соединения и выведением в рану дистального конца катетера. Жидкость из баллона эвакуируется, концы катетера захватываются в один зажим, приподнимаются вверх и вперед, что позволяет максимально натянуть сосудисто–нервный пучок и удалить железу как антеградно, так и ретроградно попеременно. Это атравматичный и простой метод удаления предстательной железы.

В тех случаях, когда необходимо иссекать сосудисто–нервный пучок по онкологическим показаниям, мы для гемостаза используем биполярную коагуляцию или аппарат LigaSure с помощью 5– или 10 мм инструментов.

Выделение простаты в этот момент значительно облегчается, т.к. предстательная железа по задней поверхности отделена от прямой кишки на первом этапе и удерживается только за счет сосудисто – нервного пучка.

Один из сложных этапов операции – наложение уретровезикального анастомоза. Для удобства создания соустья предложено множество приспособлений и инструментов, которые должны облегчить этот этап операции, но наиболее оптимальным является использование ручного шва с помощью 2 иглодержателей и интракорпоральное завязывание лигатур. Для лучшей визуализации края уретры нами используется буж 24 Ch. с торцевым углублением 3 мм и 5 продольными прорезями, которые выполняют роль направляющих полос для иглы и ограничивают её мобильность при прошивании иглой края уретры. Углубление в буже облегчает заведение иглы в уретру при прошивании её из просвета наружу.

Швы могут быть наложены как одиночные узловые, так и непрерывно – обвивные, но независимо от способа наложения шва и его формы мы обязательно придерживаемся следующих принципов:

1. По задней полуокружности швы накладываются с обязательным прошиванием уретры через все слои с захватыванием прямокишечно – уретральной мышцы.

2. На переднюю полуокружность швы накладываются с прошиванием через все слои уретры и культю дорсального венозного комплекса.

3. При длинных лобково – предстательных связках, если они сохранены, их также необходимо прошивать, что способствует надежной фиксации зоны анастомоза, предотвращает пролапс уретры и оптимизирует анатомический угол между уретрой и мочевым пузырем.

4. Существует разница в наложении швов на стенку мочевого пузыря при сохраненной шейке мочевого пузыря и в случае реконструкции её с наложением «антисклеротических» швов.

В первом случае ткань в области шейки мочевого пузыря конусовидно истончена, так как изменяется толщина детрузора, слизистая мочевого пузыря плотно фиксируется к фиброзно – мышечным волокнам и переходит в стенку простатической уретры. Швы накладываются следующим образом: вкол иглы производится в 2–3 мм от края раны снаружи мочевого пузыря в его просвет, а выкол из мочевого пузыря в 5–6 мм под углом 60–70 градусов от вкола. На наш взгляд этот способ способствует хорошему сопоставлению краев раны, уплотняет край шейки, предотвращает прорезывание швов.

Во втором случае шейка мочевого пузыря реконструируется из стенки с сохраненным детрузором, при этом дополнительно производится выворачивание и фиксация слизистой к адвентиции мочевого пузыря, что дополнительно укрепляет ткани. Вкол иглы производится строго перпендикулярно к стенке мочевого пузыря в 4–5 мм от края шейки.

В данной ситуации не нужно стремиться к вовлечению в зону шва большого массива стенки мочевого пузыря. Это уменьшает зону ишемии и рубцовые изменения в области анастомоза.

Вышеописанные изменения классической методики лапароскопической радикальной простатэктомии позволяют хирургу выбрать наиболее оптимальные и безопасные приемы удаления железы при различных ситуациях, зависящих от конституции больного, размеров простаты, стадии опухолевого процесса.

Сравнительный анализ ближайших и отдаленных результатов открытой и лапароскопической радикальной простатэктомии

Сравнительный анализ продолжительности открытой и лапароскопической радикальной простатэктомии свидетельствуют о значительно большем времени оперативного вмешательства при лапароскопической радикальной простатэктомии, чем при открытой радикальной простатэктомии. Вместе с тем, не секрет, что каждый уролог, взявшийся за проведение лапароскопического удаления предстательной железы, должен владеть в совершенстве техническими навыками, которые совершенствуются в процессе приобретения практического опыта. Так, если у первых 20 человек, подвергшихся лапароскопической радикальной простатэктомии, время операции в среднем составило 467 минут, то у последующих 20 пациентов оно сократилось до 334 минут, что лишь на 114 минут больше, чем при открытой радикальной простатэктомии.

Анализ длительности уретральной катетеризации демонстрирует лучшие результаты лапароскопической радикальной простатэктомии: у 40% этих больных катетер был удален в сроки до 7 суток, а еще у 20% до 10 суток.

Сравнительный анализ осложнений открытой и лапароскопической радикальной простатэктомии. Наиболее частыми интраоперационными осложнениями являются кровотечение и различного рода повреждения соседних органов и тканей. Только у трех больных потребовалась конверсия к открытой операции. Причинами конверсии были у одного больного – кровотечение из дорсального венозного комплекса, у второго больного – ранение мочеточника (полное его пересечение) и у третьего – технические сложности при наложении анастомоза. Необходимо отметить, что все три пациента были из числа первых 10 оперированных лапароскопически. Частота кровотечения из дорсального венозного комплекса у больных во время открытой радикальной простатэктомии более чем в два раза превосходит таковую у пациентов во время лапароскопической радикальной простатэктомии. Вместе с тем, при лапароскопической операции мы наблюдали более частое повреждение мочеточников и мочевого пузыря. Это объясняется более сложными хирургическими приемами и освоением этой операции.

В среднем при обоих видах операции у большинства больных (59,9%) объем кровопотери составил от 200 до 500 мл. Однако у 50% больных во время лапароскопической ра-

дикальной простатэктомии объем кровопотери в среднем равнялся 235 мл, т.е. находился в диапазоне 200–300 мл. Такой объем кровопотери мы наблюдали лишь у 18% больных во время открытой радикальной простатэктомии, 43% пациентов потеряли во время операции от 300 до 500 мл, а в 7,2% случаев кровопотеря превысила 1000 мл, что не наблюдалось ни в одном случае лапароскопической радикальной простатэктомии. Кроме того, у первых 20 больных, которым была выполнена лапароскопическая радикальная простатэктомия, средний объем интраоперационной кровопотери составил 587 мл, а у последующих 20 пациентов уже – 210 мл. Большинству (70%) пациентов переливалась аутоплазма и аутокровь, что снижало вероятность трансфузионных осложнений и стоимость лечения.

У больных в раннем послеоперационном периоде, оперированных лапароскопически, ни в одном случае не наблюдались такие осложнения, как кровотечение по дренажам, лимфоррея более 5 суток, гидронефроз, гематурия. Лишь у 2,5% больных развивалась анемия и тромбофлебит нижних конечностей. Эти осложнения встречались гораздо чаще у больных после открытой радикальной простатэктомии (в 6,9% и 4% соответственно). Однако больные, перенесшие лапароскопической радикальной простатэктомии, в 2 раза чаще предъявляли жалобы на боли в промежности. Ни в одном случае применения лапароскопической техники в позднем послеоперационном периоде мы не наблюдали лимфоцеле, стриктуры анастомоза, стриктуры уретры, послеоперационных грыж и нагноения операционной раны.

Сравнительный анализ функциональных результатов открытой и лапароскопической радикальной простатэктомии. Одним из наиболее частых осложнений радикальной простатэктомии является эректильная дисфункция. Вместе с тем, необходимо учитывать, что далеко не все пациенты к моменту установления диагноза и оперативного лечения имели эрекцию и вели половую жизнь. Наши исследования показали, что среди 197 пациентов, подвергшихся открытой радикальной простатэктомии, до операции эрекция наблюдалась у 103 человек, т.е. лишь у половины (52,3%) больных. После операции только у 27 из этих пациентов (26,2%) сохранялась эрекция. У 76 (73,8%) человек мы наблюдали эректильную дисфункцию. В последующем 23 больным (30,2%) была выполнена имплантация пенильных протезов.

В группе больных, которым была проведена лапароскопическая радикальная простатэктомия, до операции эрекция наблюдалась у 27 человек (из 40), что составило 67,5%. После операции из 27 больных эрекция сохранилась лишь у 9 человек (33,3%), а 18 больных отмечена эректильная дисфункция (66,7%). Имплантация пенильных протезов выполнена 8 больным.

Высокая частота послеоперационной эректильной дисфункции, как в той, так и в другой группах больных связана с тем, что мы редко прибегали к нервосохраняющей технике. Последняя применялась только в стадиях T1–T2, при индексе Глисона меньше 7 и,

когда на стороне поражения было не более 2-х биоптатов с наличием опухоли, т.е. когда вероятность экстрапростатического поражения была ничтожна. В тех случаях, когда имелось поражение обеих долей предстательной железы или при поражении более 50% объема биоптатов, операция не носила нервосберегающий характер с целью соблюдения принципа радикальности.

При сравнительном анализе результатов открытой и лапароскопической радикальной простатэктомии установлено, что эректильная дисфункция практически одинаково часто развивается у пациентов (73,8% против 66,7%).

Важнейшим фактором функциональной оценки радикальной простатэктомии является такой показатель, как недержание мочи.

Результаты показывают, что после открытой радикальной простатэктомии уже через 6 месяцев 64,1% больных полностью удерживают мочу, и 83,3% – к 12 месяцам. Тотальное недержание мочи (III степень инконтиненции) имело место лишь у 6,2% больных через 3 месяца и 1,2% через 6 и 12 месяцев после операции. Иные результаты были получены у больных после лапароскопической радикальной простатэктомии. Мы ни в одном случае не наблюдали тотального недержания мочи. Уже через 3 месяца после удаления катетера практически половина пациентов (47,5%) полностью удерживала мочу, а через 6 и 12 месяцев процент таких пациентов возрос до 77,5% и 87,5% соответственно. В целом, через год 95% больных имели хорошие результаты по удержанию мочи.

Сравнительные морфологические и онкологические характеристики предстательной железы и стадирование процесса при открытой и лапароскопической радикальной простатэктомии.

Частота позитивного хирургического края и его роль в прогнозировании рецидива после радикальной простатэктомии.

Таблица 6.

Обнаружение опухоли в хирургическом крае

Хирургический край	ОРПЭ		ЛРПЭ		Всего	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Обнаружение опухоли в крае уретры	8	4,06	1	2,5	9	3,7
Обнаружение опухоли в шейке мочевого пузыря	7	3,5	0	0	7	3
Всего	15	7,56	1	2,5	16	6,7

Примечание: ОРПЭ – открытая радикальная простатэктомия;

ЛРПЭ – лапароскопическая радикальная простатэктомия.

Результаты показывают (табл. 6), что из 237 больных в шейке мочевого пузыря и в крае уретры обнаружена опухоль у 16 пациентов, что составило 6,7%. Причем, опухоль в

хирургическом крае при открытой радикальной простатэктомии наблюдалась нами в 7,6% случаев, а при лапароскопической радикальной простатэктомии лишь в 2,5%.

Наличие опухоли в хирургическом крае уретры отмечено в 8 случаях. При анализе безрецидивной выживаемости оказалось, что в группе с отсутствием опухоли в крае уретры она составила 54,9% к 60 месяцам. У больных с наличием опухоли в крае уретры у 100% к 32 месяцам определялся биохимический рецидив (рис. 4).

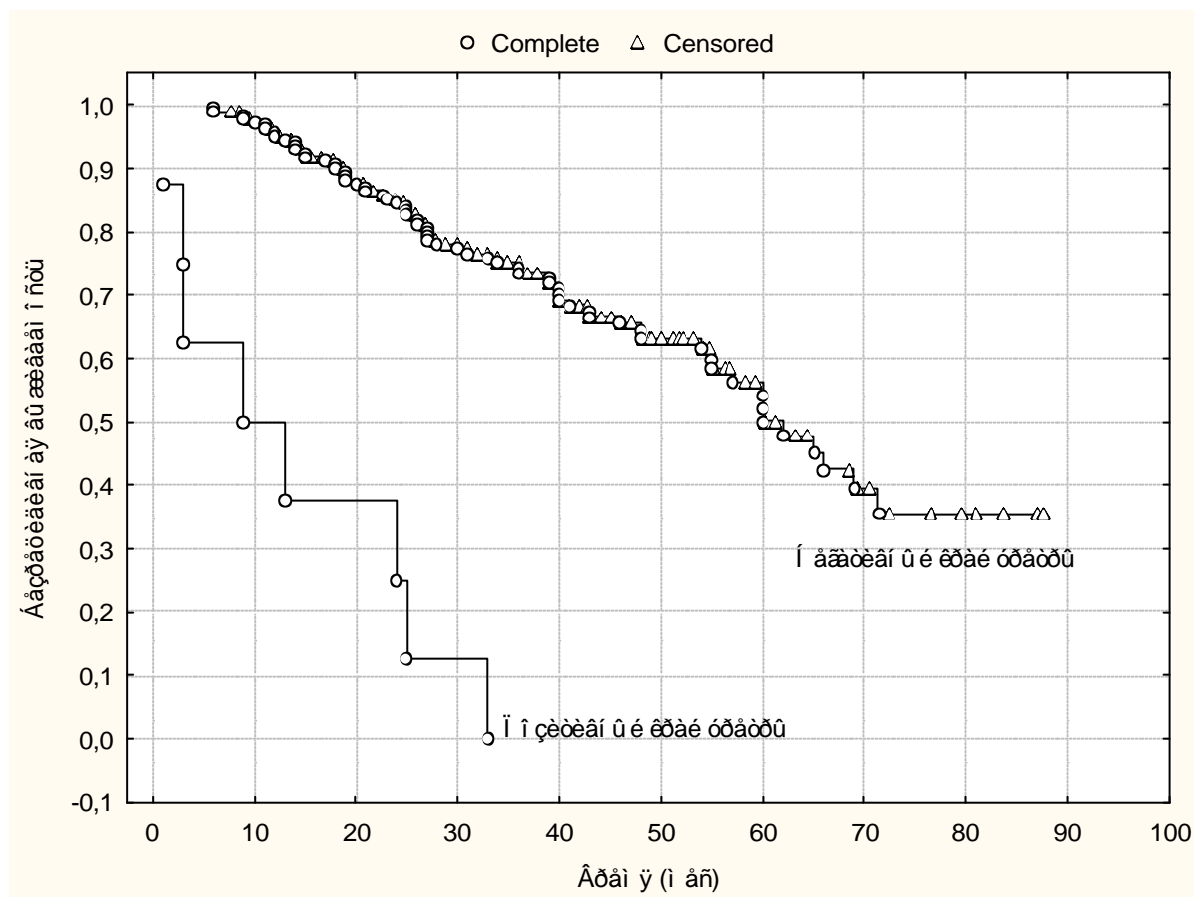


Рис. 4. Функция выживаемости без биохимического рецидива в зависимости от состояния хирургического края уретры.

В группе больных, которые были оперированы лапароскопическим способом, опухоль в хирургическом крае шейки мочевого пузыря обнаружена в одном случае, что составило 2,5%.

Наличие опухоли в хирургическом крае шейки мочевого пузыря при открытой радикальной простатэктомии обнаружена у 7 больных, что составило 3,5%. К 18 месяцам у всех этих больных уже развился биохимический рецидив (рис. 5). У 123 (64,7%) (из 190) больных с отсутствием опухоли в хирургическом крае рецидив не развился при наблюдении в течение 60 месяцев.

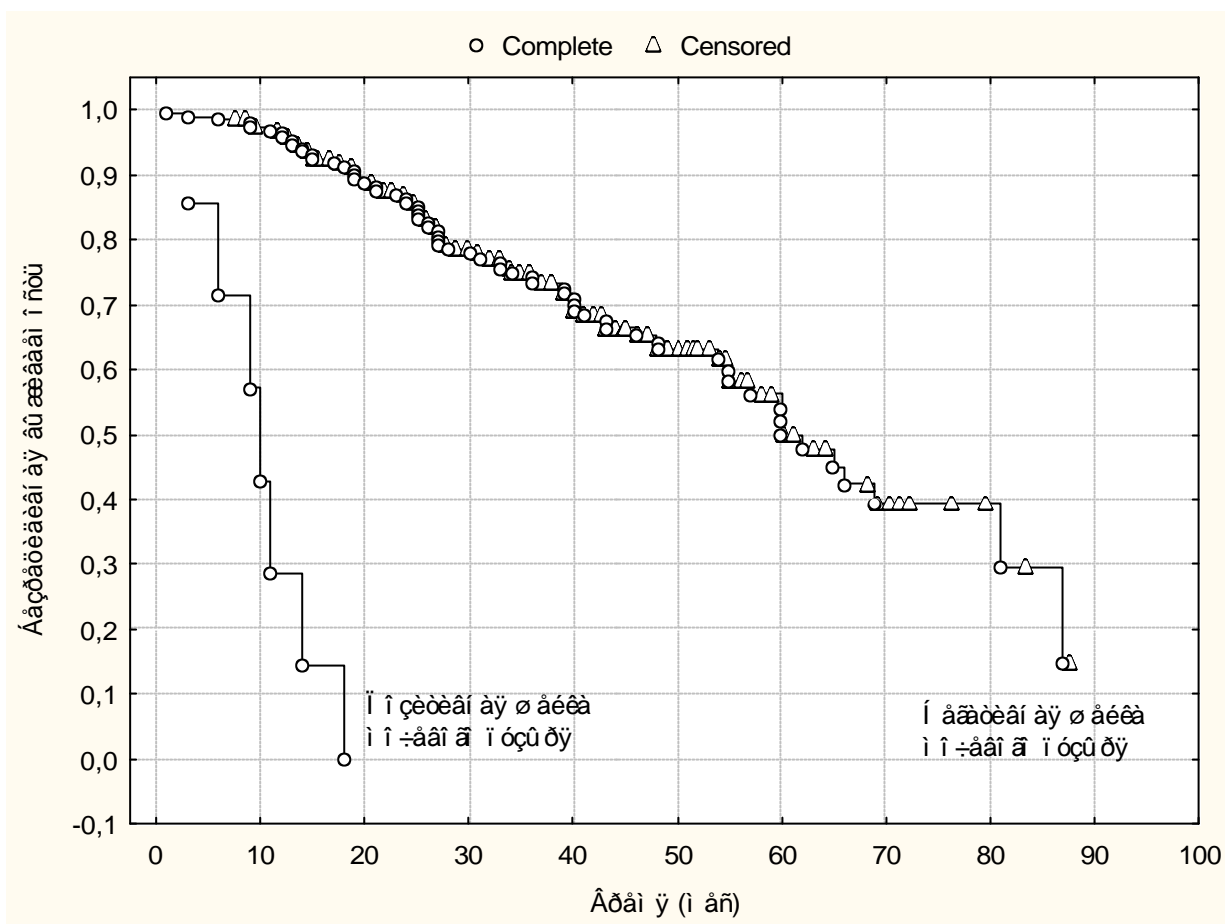


Рис. 5. Функция выживаемости без биохимического рецидива в зависимости от состояния хирургического края шейки мочевого пузыря.

Экстрапростатическая инвазия при открытой и лапароскопической радикальной простатэктомии. Вращение опухоли в капсулу предстательной железы еще является органограничным процессом. Однако прорастание опухоли сквозь капсулу означает инвазию опухоли за пределы предстательной железы и является клинически значимым.

Таблица 7.

Экстрапростатическая инвазии

Характер поражения	ОРПЭ		ЛРПЭ	
	Абс.	%	Абс.	%
Экстрапростатическая инвазия	35	17,8	4	10

Примечание: ОРПЭ – открытая радикальная простатэктомия;

ЛРПЭ – лапароскопическая радикальная простатэктомия.

Наши наблюдения в отношении экстрапростатической инвазии (табл. 7) демонстрируют лучшие результаты при лапароскопической радикальной простатэктомии, (10% случаев против 17,8% при открытой). При изучении безрецидивной выживаемости в группах

больных с экстрапростатической инвазией, подвергнутых открытой и лапароскопической радикальной простатэктомии, были получены следующие результаты (рис. 6).

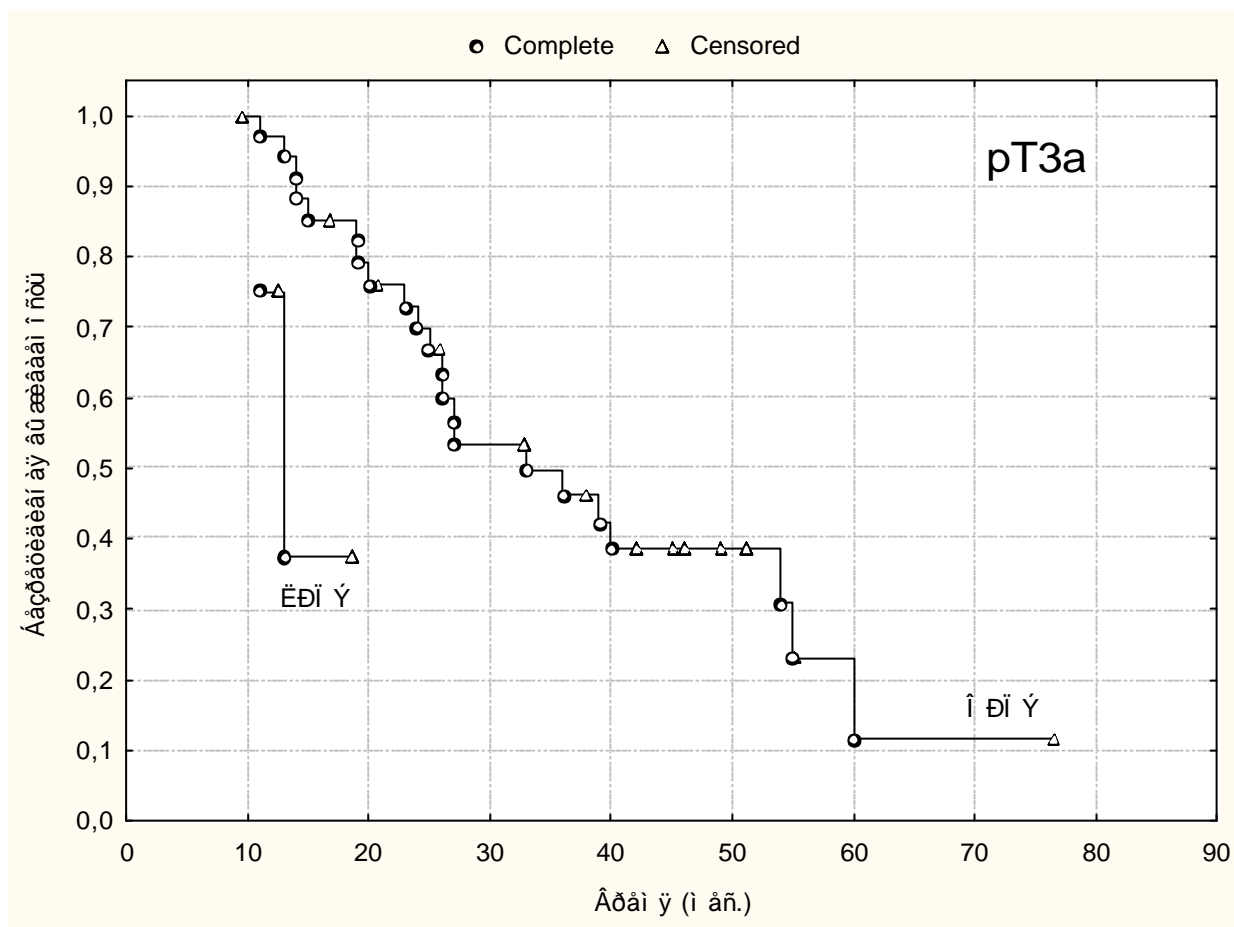


Рис. 6. Функция выживаемости без биохимического рецидива у больных со стадией pT3a, оперированных открытым и лапароскопическим способом.

Примечание: ОРПЭ – открытая радикальная простатэктомия;

ЛРПЭ – лапароскопическая радикальная простатэктомия.

Проращение опухоли в семенные пузырьки при открытой и лапароскопической радикальной простатэктомии. Проращение опухоли в семенные пузырьки является независимым прогностическим признаком, характеризуется по классификации TNM (1997) как T3b и часто ассоциируется с биохимическим рецидивом заболевания.

Таблица 8.

Инвазия в семенные пузырьки

Характер поражения	ОРПЭ (n = 197)		ЛРПЭ (n = 40)	
	Абс.	%	Абс.	%
Инвазия в семенные пузырьки	47	23,9	1	2,5

Примечание:ОРПЭ – открытая радикальная простатэктомия;
ЛРПЭ – лапароскопическая радикальная простатэктомия.

Инвазия опухоли в семенные пузырьки (табл. 8) в группе больных, перенесших лапароскопической радикальной простатэктомии значительно меньше. Безрецидивная выживаемость больных с инвазией опухоли в семенные пузырьки одинакова, независимо от метода оперативного лечения. Максимальное количество рецидивов после открытой радикальной простатэктомии при инвазии опухоли в семенные пузырьки возникло в период с 6 до 47 месяцев. А единственный рецидив при лапароскопической радикальной простатэктомии возник через 19 месяцев.

Индекс Глисона при открытой и лапароскопической радикальной простатэктомии.

Результаты показывают, что в 70–75% случаев у обеих групп пациентов индекс Глисона был одинаковым как до, так и после операции. Также примерно одинаково в обеих группах число несовпадений до и после операционного индекса Глисона. Причем изменения последнего отмечалось как в сторону увеличения (24,5% и 20%), так и в сторону уменьшения (5,5% и 5%).

При оценке безрецидивной выживаемости после радикальной простатэктомии были выделены группы больных в зависимости от степени дифференцировки опухоли: 1 группа – индекс Глисона 2–4 (18 человек), 2 группа – индекс Глисона 5–7 (137 человек) и 3 группа – индекс Глисона 8–10 (42 человек). Лучшие результаты безрецидивной выживаемости (рис. 7) были в первой группе у больных с высокодифференцированными опухолями. В течение 60 месяцев у 94,5% больных не отмечено биохимического рецидива.

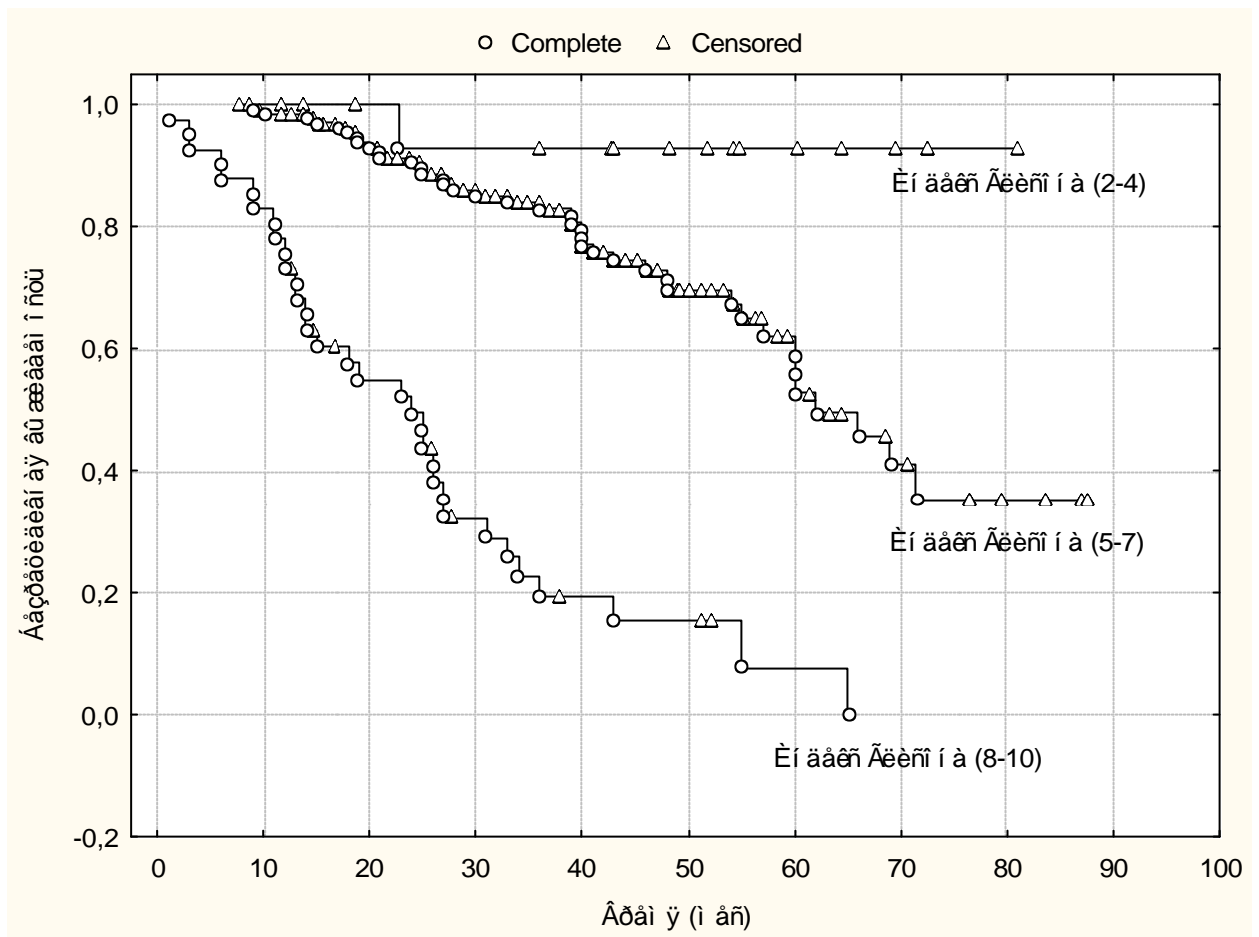


Рис. 7. Функция выживаемости без биохимического рецидива в зависимости от индекса Глисона.

Во второй группе через 60 месяцев только у 40 человек (29,2%) возник биохимический рецидив. Наиболее быстрая прогрессия наблюдалась в группе больных с суммой Глисона больше 8, и к 60 месяцам 78,6% пациентов имели биохимические рецидивы. Индекс Глисона у больных, перенесших радикальную простатэктомию, имеет основное прогностическое значение в определении быстроты наступления рецидива. Наше достаточно продолжительное наблюдение указывает на недолгий безрецидивный период. Очевиден и тот факт, что пациенты с низкодифференцированными опухолями являются малоперспективными кандидатами для нервосохраняющей операции и радикальной простатэктомии в качестве монотерапии. Некоторые исследователи не рекомендуют выполнение радикальной простатэктомии в тех случаях, если низкая дифференцировка установлена уже при биопсии предстательной железы. Однако при раннем обнаружении мы можем среди таких больных выделить группу пациентов, которые будут иметь хорошие результаты после радикальной простатэктомии, в частности, долгую безрецидивную выживаемость.

Одним из критериев отбора больных может явиться иммуногистохимическое определение иммунофенотипа опухоли.

Считается, что шкала Глисона является независимым прогностическим признаком в предсказании частоты наступления рецидива. Вместе с тем, результаты иммуноморфологических исследований позволяют считать, что срок наступления рецидива при одном и том же индексе Глисона может быть различным, в зависимости от иммунофенотипа опухолевых клеток. Последний может явиться немаловажным дополнительным критерием в отборе больных для лечения.

Следует отметить, что значения индекса Глисона, максимально проявляют свое влияние на течение онкологического процесса в срок до 24–28 месяцев после операции.

Обнаружение метастазов опухоли в лимфатические узлы при открытой и лапароскопической радикальной простатэктомии. Из 237 больных 156 пациентам была выполнена лимфаденэктомия, что составило 65,8%. При открытой радикальной простатэктомии лимфаденэктомия сделана 148 больным (из 197 чел.), что составило 75,1%. При этом, метастазы в лимфатические узлы обнаружены у 12 больных (8,1%).

При лапароскопической радикальной простатэктомии лимфаденэктомия была проведена 8 больным (из 40 чел.), что составило 20%. При этом, метастазы в лимфатические узлы не обнаружены ни в одном случае.

Выживаемость без биохимического рецидива у больных после открытой радикальной простатэктомии с наличием или отсутствием метастазов в лимфатические узлы представлена на рисунке 8.

У всех пациентов с наличием метастазов опухоли в лимфатические узлы до 27 месяцев наблюдался биохимический рецидив. У больных с отсутствием метастазов в лимфатические узлы к 60 месяцам наблюдался биохимический рецидив в 44,2% случаев.

Из 49 больных, которым не выполнялась лимфаденэктомия, у одного больного к 22 месяцам развился биохимический рецидив. У остальных больных за время наблюдения биохимический рецидив не обнаружен.

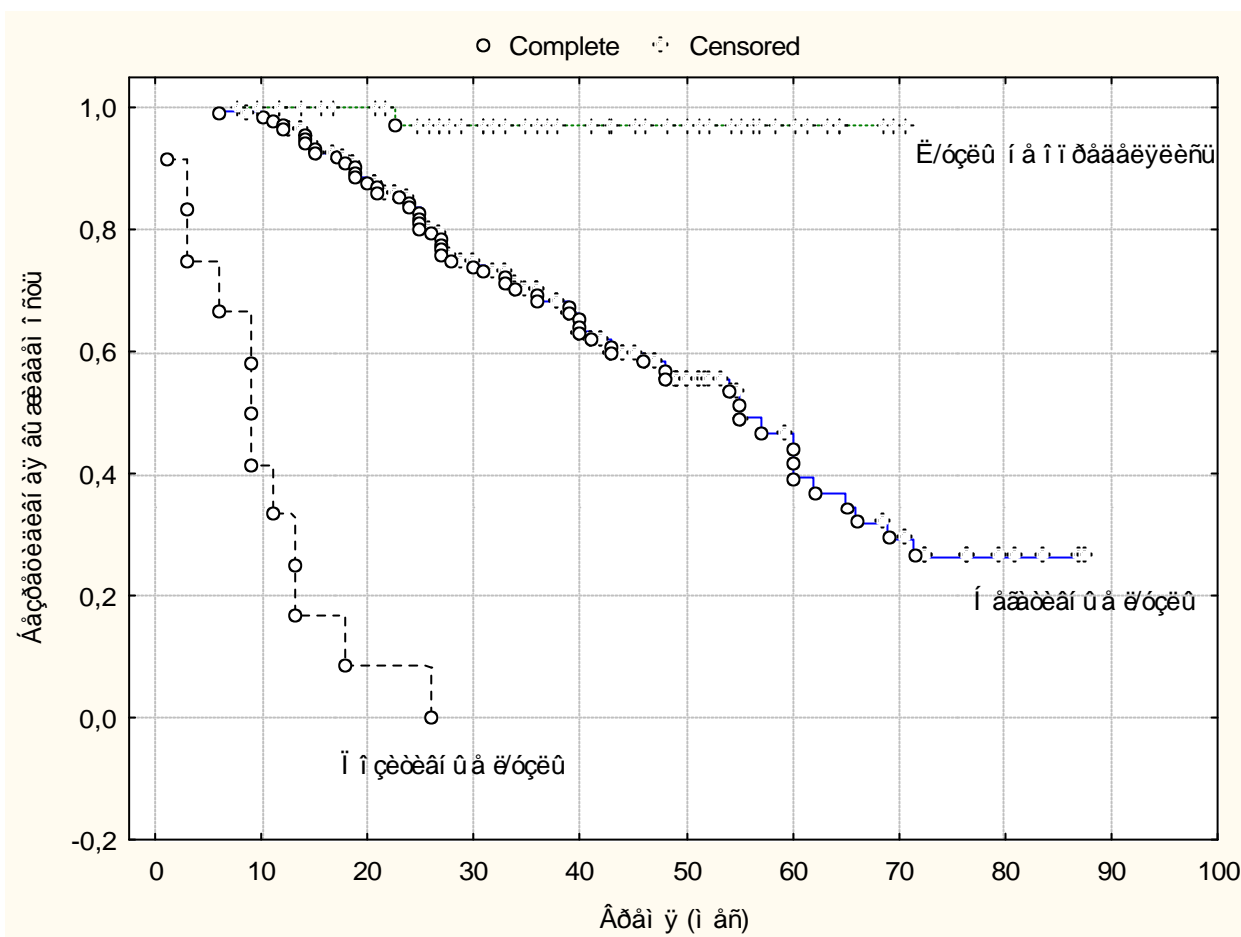


Рис. 8. Функция выживаемости без биохимического рецидива в зависимости от наличия метастазов в лимфатические узлы.

Определение стадии рака предстательной железы после открытой и лапароскопической радикальной простатэктомии. Лапароскопическая радикальная простатэктомия при правильном отборе больных позволяет добиться хороших результатов 10– и 15–летней специфической выживаемости у 90 и 82% соответственно (Zincke H. et al., 1994). Важнейшими прогностическими факторами, влияющими на отбор и исход радикальной простатэктомии, является стадия T. Вместе с тем, из многочисленных публикаций известно, что дооперационная и послеоперационная T не всегда совпадают.

Установлено (табл. 9), что локализованная форма рака до операции выявлена у 177 больных (89,8%). После открытой радикальной простатэктомии локализованный рак выявлен только у 109 больных (55,3%). Стадия T3 была у 20 больных (10,1%) до операции и после операции pT3 диагностирована у 82 больных (41,6%). До операции ни у одного больного не была диагностирована 4 стадия болезни, а после операции pT4 выявлена у 6 больных (3,1%).

Таблица 9.

Стадия и распространенность процесса у больных, перенесших открытую радикальную простатэктомию

Стадия рака	Количество	Распространенность
-------------	------------	--------------------

предстательной железы	больных	процесса
рТ2а	15 (7,6%)	Локализованный
рТ2в	94 (47,7%)	
Всего	109 (55,3%)	
рТ3а	35 (17,7%)	Местно – распространенный
рТ3в	47 (23,8%)	
Всего	82 (41,6%)	
рТ4	6 (3,1%)	Запущенный местно – распространенный
Всего	197 (100%)	

Таблица 10.

Стадия и распространенность процесса у больных, перенесших лапароскопическую радикальную простатэктомию

Стадия рака предстательной железы	Количество больных	Распространенность процесса
рТ2а	2 (5%)	Локальный
рТ2в	32 (80%)	
Всего	34 (85%)	
рТ3а	4 (10%)	Местно – распространенный
рТ3в	2 (5%)	
Всего	6 (15%)	
Всего	40 (100%)	

У всех больных (табл. 10), которым выполнена лапароскопической радикальной простатэктомии, до операции была диагностирована локализованная форма рака. После операции локализованный рак оказался только у 34 человек, что составило 85%, а местно – распространенный процесс был выявлен у 6 человек, т.е. 15%.

При оценке безрецидивной выживаемости в группе больных, оперированных открытым способом, из 15 человек, отнесенных к группе рТ2а, биохимический рецидив выявлен только у одного больного через 24 месяца (рис. 9). При стадии рТ2в биохимический рецидив выявлен у 10 человек и безрецидивная выживаемость составила 89,3% при наблюдении за больными до 60 месяцев. Таким образом, локализованные формы рака предстательной железы даже в более тяжелых вариантах обеспечивают безрецидивную выживаемость не менее чем 89,9% (у 98 больных из 109).

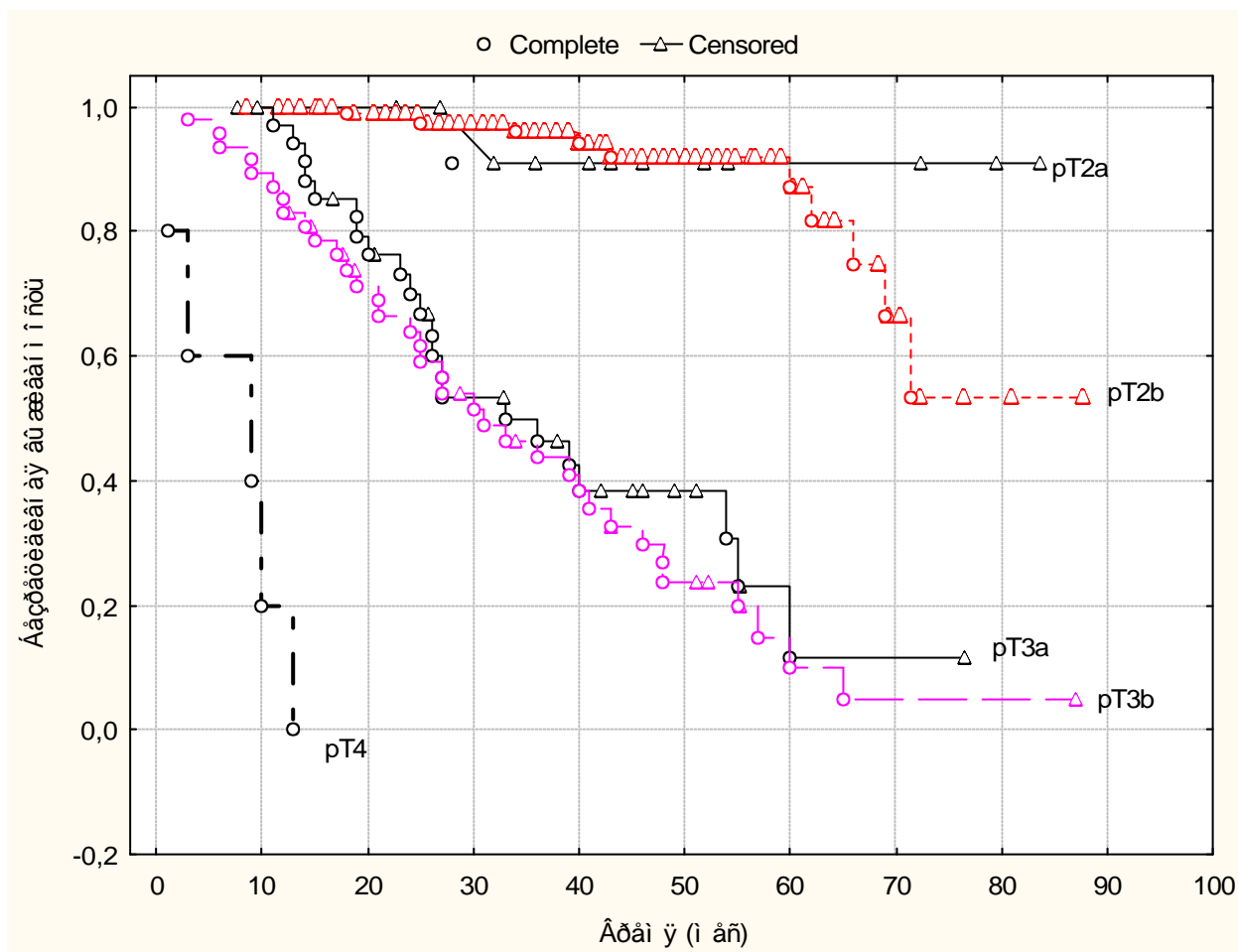


Рис. 9. Функция выживаемости без биохимического рецидива в зависимости от стадии.

Далее следовала группа с pT3. В эту группу включены больные со стадиями pT3a и pT3b, т.е. это самая неоднородная группа с различными значениями индекса Глисона, наличием опухоли в хирургическом крае, с экстрапростатической инвазией, включая все возможные ее варианты, а так же с наличием инвазии опухоли в семенные пузырьки. Она тем более не могла претендовать на однородность, потому, что вклад каждого из морфологических параметров также являлся неравнозначным. Безрецидивная выживаемость в обеих группах к 60 месяцам была следующей: 37,1% у больных с pT3a и 23,4% у больных с pT3b.

У 6 больных со стадией pT4 к 12 месяцам отмечался биохимический рецидив и эта группа имела самый неблагоприятный прогноз.

Исследование гистограмм частоты биохимических рецидивов у больных с открытой радикальной простатэктомии позволяет оценить количество биохимических рецидивов в течение определенного периода времени по каждой стадии в отдельности.

Интересно было оценить общую выживаемость у больных после открытой радикальной простатэктомии.

За 60 месяцев умерло 5 больных (2,5%). Причиной смерти в одном случае явился инфаркт миокарда через 4 года. Второй больной умер от ишемической болезни сердца через

3 года и 4 месяца. Третий больной умер через 2 года и 10 месяцев от геморрагического инсульта. Двое больных умерли от метастатического рака предстательной железы и прогрессии болезни через 3 года и 6 месяцев и 3 года и 4 месяца. Общая выживаемость 97,5%, канцероспецифическая выживаемость 99%. Все больные, оперированные лапароскопическим способом живы в течение времени наблюдения.

Несомненно, что наиболее чувствительным маркером ранней диагностики рака предстательной железы по-прежнему является определение сывороточного простатического специфического антигена. Нами установлено, что низкодифференцированные формы рака чаще сочетаются с высоким содержанием сывороточного простатического специфического антигена, низким иммуногистохимическим окрашиванием опухолевого секреторного эпителия и большой частотой окрашивания стромы предстательной железы. Диффузия простатического специфического антигена в строму предстательной железы, обнаруженная при иммуногистохимическом исследовании биоптатов простаты сопровождается увеличением частоты возникновения биохимического рецидива после лапароскопической радикальной простатэктомии. У больных с низкодифференцированной аденокарциномой и позитивной стромой мы наблюдали уменьшение времени выживания по сравнению с пациентами, у которых была низкодифференцированная аденокарцинома и негативная строма. Полученные факты в некоторой степени помогают понять причины отдельных диагностических ошибок. С одной стороны, слаболожительная иммуногистохимическая реакция при средне- и низкодифференцированных аденокарциномах предстательной железы может дезинформировать исследователя в отношении прогноза заболелания и позволит думать о низкой агрессивности опухоли. С другой стороны, сывороточный уровень простатического специфического антигена может не превышать 3–5 нг/мл, хотя иммуногистохимически в это время обнаруживается интенсивное скопление в эпителии и строме предстательной железы этого антигена, что может быть связано как с продукцией последнего опухолевыми клетками, так и со стромальными перестройками. Возможно, исследование уровня экспрессии простатического специфического антигена в ткани имеет значение в выявлении быстро прогрессирующих форм рака: снижение его экспрессии в опухолях с индексом Глисона 2–6 свидетельствует о процессе дедифференцировки, а появление окрашивания стромы также является неблагоприятным прогностическим признаком, поскольку оба эти явления, по нашим данным отчетливо прослеживаются при низкодифференцированных аденокарциномах. Появление же этих признаков при высоко- и среднедифференцированных аденокарциномах может быть связано с прогрессией опухоли, несмотря на относительно благоприятный индекс Глисона 2–6.

Таким образом, диагностическая значимость сывороточного и тканевого простатического специфического антигена возрастает при их комплексном исследовании и по-

зволяет более достоверно трактовать события, происходящие в ткани предстательной железы при развитии злокачественной опухоли.

Известно, что эффективность лечения пациентов с раком предстательной железы во многом зависит от индивидуальной биологической агрессивности опухоли, определяемой ее гистогенезом. Разнообразие гистологических вариантов рака обусловлено существованием разных типов клеток, составляющих ткань предстательной железы. Опухоли с различным гистогенезом имеют различный прогноз. Полученные нами данные позволяют заключить, что определение гистологического типа опухоли повышает возможности выявления опухолей с более выраженным злокачественным потенциалом и должно учитываться в диагностике рака предстательной железы. Уротелиальные, базальноклеточные, нейроэндокринные и слизеобразующие опухоли составляют только 6 %, но имеют неблагоприятный прогноз. В связи с этим, выбор тактики лечения не может быть основан лишь на определении степени дифференцировки опухолевого процесса по Глиссону и возможен только после установления гистогенеза.

При установлении степени злокачественности опухолей, помимо определения гистологических типов, оказалось, не менее важным изучение иммунофенотипических особенностей опухолевых клеток. Результаты показали, что различные гистологические типы рака предстательной железы имеют определенную иммунофенотипическую характеристику. Вместе с тем, при одном и том же гистологическом типе опухоли иммунофенотип опухолевых клеток может быть различным, что, несомненно, влияет на выбор тактики и эффективность лечения.

Наши исследования позволили выявить несколько иммунофенотипических вариантов опухолевых клеток, определяющих чувствительность опухоли к антиандрогенной терапии. Несмотря на то, что большую часть всех опухолей составляют AR-позитивные формы, они являются неоднородными как по иммунофенотипу, так и по чувствительности к гормонотерапии. Это во многом меняет представление о том, что андрогенорезистентность связана только с генетически обусловленными дефектами белка рецептора андрогенов; гормонорезистентный фенотип опухолевых клеток, вероятно, достигается за счет различных путей ингибиции апоптоза, в частности, Bcl-2 – и p53 – опосредованные варианты. Кроме того, развитие гормонорезистентного рака через 1,5–3 года после начала гормональной терапии также связано с изменениями иммунофенотипа опухолевых клеток. Они становятся Bcl-2 и/или p53-позитивными, а часть из них утрачивает рецепторы к андрогенам.

Проведенные исследования, а также данные литературы свидетельствуют о том, что прогноз заболевания и эффективность гормонального лечения во многом зависят от гистологического типа опухоли и иммунофенотипа опухолевых клеток. Выявленные иммунофенотипические особенности опухолевых клеток гормонорезистентной и гормоночув-

ствительной форм рака позволили сформулировать 7 иммуноморфологических типов рака предстательной железы. Причем, только один иммунофенотипический вариант (составляющий 65% всех злокачественных эпителиальных опухолей предстательной железы) демонстрирует положительный терапевтический эффект на проводимую гормональную терапию. Клетки этих опухолей имеют рецепторы к андрогенам и негативны с Vcl-2 и p53 маркерами. К сожалению 4% раков с аналогичным иммунофенотипом все же остаются гормонорезистентными, так же как и те формы, при которых опухолевые клетки утратили рецепторы к андрогенам и/или экспрессируют Vcl-2 и p53 гены. Таким образом, установление иммунофенотипа опухолевых клеток позволяет выявить гормонорезистентные формы заболевания и определить тактику лечения.

Для оценки значимости признаков прогрессии и метастазирования мы исследовали основные факторы межклеточного взаимодействия. Прежде всего, были выявлены некоторые отличия нормальной стромы предстательной железы от стромы, формируемой опухолью. В морфологически нормальной ткани предстательной железы преобладает экспрессия коллагена IV типа, ламинина и кадгеринов по сравнению с другими белками. Уже при высокодифференцированных аденокарциномах усиливается экспрессия ламинина и коллагена IV типа, а при среднедифференцированных аденокарциномах уменьшается экспрессия кадгеринов. При низкодифференцированных аденокарциномах наблюдается слабая экспрессия изучаемых молекул, усиливается экспрессия тенастина. Иммунофенотипический профиль рака предстательной железы демонстрирует наибольшую значимость в прогностическом смысле таких молекул, как ламинина, кадгеринов, тенастина.

Таким образом, были обнаружены следующие иммунофенотипические особенности опухолевой ткани, свидетельствующие об ее агрессивности и сочетающиеся с низкой степенью дифференцировки и неблагоприятным прогнозом: снижение экспрессии простатического специфического антигена клетками опухоли; окрашивание стромы опухоли с антителами к простатическому специфическому антигену; экспрессия Vcl-2 клетками опухоли; экспрессия мутантного p53 клетками опухоли; отсутствие/снижение экспрессии белка рецепторов андрогенов; снижение экспрессии кадгеринов и ламинина; усиление экспрессии тенастина. Появление подобного иммунофенотипа при высоко- и среднедифференцированных аденокарциномах, несомненно, свидетельствует о более злокачественном течении заболевания и является основанием для хирургического лечения. Тактика отсроченного лечения у таких больных не целесообразна. Вместе с тем, отсутствие выше перечисленных иммунофенотипических признаков при индексе Глисона 8–10 может служить основанием для хирургического лечения.

Лапароскопическая радикальная простатэктомия является оптимальным видом лечения пациентов с локальным раком и ожидаемой продолжительностью жизни более 10 лет. При этом иммуноморфологическая характеристика опухолевой ткани может оказать

существенную помощь, как в выборе лечения, так и в прогнозировании его результатов. Успех открытой радикальной простатэктомии, как и лапароскопической радикальной простатэктомии во многом зависит от отбора пациентов и от хирургической техники. Лапароскопическая операция является технически сложным вмешательством, связанным с рядом мануальных приемов. По нашим данным частота кровотечений из дорсального венозного комплекса у больных во время лапароскопической радикальной простатэктомии значительно меньше, чем у пациентов во время открытой радикальной простатэктомии (7,5% против 18,2%). Лапароскопическое вмешательство проводится практически на бескровном операционном поле, что не только улучшает общий обзор всех деталей, но и значительно снижает необходимость трансфузии и риск связанных с ней осложнений. Сравнительные данные ранних и поздних послеоперационных осложнений также демонстрируют преимущества лапароскопической радикальной простатэктомии. У этих больных не было таких осложнений, как кровотечение по дренажам, лимфореи длительностью более 5 суток, гематурии, лимфоцеле, стриктуры анастомоза, стриктуры уретры, послеоперационных грыж.

Совершенно очевидно, что независимо от открытого или лапароскопического доступов радикальной простатэктомии должна преследовать три важнейшие цели: удаление опухоли, сохранение континенции и сохранение потенции. Онкологический контроль является важнейшим критерием в оценке клинической эффективности лапароскопической радикальной простатэктомии в сравнении с открытой оперативной техникой. Результаты исследований показали, что опухоль в хирургическом крае при лапароскопической радикальной простатэктомии обнаруживалась лишь в 2,5%, а при открытой радикальной простатэктомии – в 7,6% случаев. Наблюдения в отношении экстрапростатической инвазии также показывают лучшие результаты при лапароскопической радикальной простатэктомии.

Другим объектом функциональной оценки лапароскопической радикальной простатэктомии является такой показатель, как недержание мочи. Анализ наших результатов показал, что лапароскопический доступ имеет явные преимущества, поскольку ни в одном случае мы не наблюдали тотального недержания мочи, через 3 месяца половина больных полностью удерживала мочу, а через год 95% больных имели хорошие результаты.

В вопросе сохранения потенции имеются принципиальные разногласия сторонников открытой и последователей лапароскопической техники. Первые считают, что только в условиях открытого вмешательства можно безошибочно отделить сосудисто-нервные пучки в области верхушки предстательной железы. Сторонники лапароскопической радикальной простатэктомии говорят о преимуществах видеоассистирующего препарирования тканей с многократным увеличением, что создает идеальные условия для сохранения сосудисто-нервных пучков с одной или двух сторон. Наши исследования показали, что

эректильная дисфункция чаще развивалась у пациентов, перенесших открытую радикальную простатэктомию (73,8% против 66,7%).

При анализе безрецидивной выживаемости больных со стадией pT2b после открытой и лапароскопической радикальной простатэктомии обнаружено, что 3-летняя выживаемость в обеих группах больных одинакова, что позволяет говорить о хороших онкологических результатах этих методов лечения.

Вместе с тем, усовершенствование техники открытой и лапароскопической радикальной простатэктомии при раке предстательной железы позволило сократить количество как интраоперационных, так и послеоперационных осложнений. Так, при открытой радикальной простатэктомии дозированное пересечение сухожилий прямых мышц живота позволило улучшить визуализацию операционной раны при анатомически узком и глубоком тазе. При больших размерах предстательной железы для обработки дорсального комплекса и выделения верхушки простаты мы применили держалку, проведенную под уретру, что значительно облегчило обработку дорсального венозного комплекса. Использование аппарата LigaSure позволило быстро и надежно обеспечить гемостаз из дорсального венозного комплекса. При мобилизации семенных пузырьков и семявыносящих протоков мы вскрывали брюшинно-промежностную фасцию в виде трапеции, что позволяло анатомично выделить семенные пузырьки и достичь хорошего гемостаза в этой области. При наложении цистоуретроанастомоза мы всегда стремились к укреплению задней полуокружности анастомоза. Данный прием позволял сократить количество осложнений в послеоперационном периоде, связанных с негерметичностью швов в зоне анастомоза. При несостоятельности швов цистоуретроанастомоза и истечение мочи по страховому дренажу мы вырезали овальное отверстие проксимальнее баллона катетера Фолея. В дальнейшем мы, не дожидаясь осложнений, во всех случаях использовали этот прием, как при открытой радикальной простатэктомии, так и при лапароскопической радикальной простатэктомии.

Для быстрого обнаружения семявыносящих протоков при лапароскопической радикальной простатэктомии мы начинали их выделение в тазовой части, где они хорошо прослеживаются под брюшиной. Вскрытие брюшинно-промежностной фасции и отделение предстательной железы по задней поверхности до ее верхушки позволяло в дальнейшем легко мобилизовать простату и хорошо визуализировать сосудисто-нервные пучки. Это предупреждало повреждение прямой кишки при диссекции простаты. Использование аппарата LigaSure, как и в открытой хирургии, позволяло добиться хорошего гемостаза при обработке дорсального венозного комплекса. При ретроградном выделении предстательной железы для облегчения ее мобилизации мы сохраняли дистальную часть катетера Фолея с наполненным баллоном, как и при открытой радикальной простатэктомии, что позволяло атравматично удалить предстательную железу. Для удобства наложе-

ния цистоуретроанастомоза и улучшения визуализации края уретры нами использовался буж с торцевым углублением и продольными прорезями, которые выполняют функцию направляющих полос для иглы и ограничивают ее повышенную подвижность. Углубление в торцевой части бу́жа облегчает заведение иглы в уретру при ее прошивании из просвета наружу. В последующем этот буж мы стали применять и при открытой радикальной простатэктомии. В зависимости от способа обработки шейки мочевого пузыря мы использовали различные способы наложения швов при создании цистоуретроанастомоза, что способствовало хорошей адаптации краев раны, уплотняло края шейки и предотвращало прорезывание швов.

Вышеописанные усовершенствования техники классических методик позволяют хирургу выбрать наиболее оптимальные и безопасные приемы удаления железы при различных стадиях рака предстательной железы, конституции больного, размеров простаты.

Несомненно, открытая радикальная простатэктомия является пока золотым стандартом относительно контроля за ростом опухоли и функциональными результатами в лечении клинически локализованного рака предстательной железы. Вместе с тем, базируясь на не продолжительном собственном опыте и данных литературы, мы можем подчеркнуть преимущества лапароскопического способа.

ВЫВОДЫ

1. Интенсивность иммуногистохимической окраски с антителами к простатическому специфическому антигену эпителия опухолевых желез простаты достоверно не связана со степенью дифференцировки опухолевой ткани и уровнем сывороточного простатического специфического антигена. Однако отмечена отчетливая тенденция к снижению экспрессии простатического специфического антигена опухолевыми клетками при низкой степени дифференцировки рака.

2. Интенсивность и частота окраски стромы простаты с антителами к простатическому специфическому антигену коррелирует со степенью дифференцировки опухоли. Наиболее частое и интенсивное окрашивание стромы выявляется при низкодифференцированных раках. Окрашивание стромы простаты с антителами к простатическому специфическому антигену сопряжено с возрастанием частоты биохимического рецидива после радикальной простатэктомии и уменьшением продолжительности жизни при низкодифференцированном раке.

3. Световая микроскопия позволяет установить гистогенез опухолевых клеток простаты в 94% наблюдений. Определение иммунофенотипа опухоли повышает возможность выявления опухолей различного злокачественного потенциала.

4. Опухолевые клетки гормоночувствительной и гормонорезистентной форм рака предстательной железы имеют различные варианты иммунофенотипа, что предопределяет использование последнего в качестве прогностического признака и является фактором

выбора программы лечения рака предстательной железы.

5. Показания к радикальной простатэктомии должны основываться на стадии процесса с учетом иммунофенотипических признаков «агрессивности» опухоли, что является дополнительным основанием для выбора оперативного лечения рака предстательной железы.

6. Онкологическая эффективность радикальной простатэктомии (5-летняя биохимическая безрецидивная выживаемость) зависит не только от предоперационного уровня простатического специфического антигена крови, стадии опухолевого процесса, индекса Глисона и объема опухоли, но также от иммуногистохимических характеристик опухоли.

7. Технические усовершенствования отдельных этапов открытой и лапароскопической радикальной простатэктомии позволяют сократить длительность операции, снизить объем кровопотери, уменьшить морбидность в послеоперационном периоде и сроки пребывания больного в стационаре, улучшить функциональные результаты оперативного лечения.

8. Лапароскопическая радикальная простатэктомия по кратковременным (3 года) онкологическим результатам сопоставима с эффективностью открытой операции, но отличается лучшей послеоперационной переносимостью и функцией удержания мочи.

Практические рекомендации

1. С целью сокращения длительности операции и снижения риска интра- и послеоперационных осложнений целесообразно использовать следующие технические приемы выполнения открытой радикальной простатэктомии:

а) экономное пересечение сухожилий прямых мышц живота в месте их прикрепления к лону – улучшает обзор операционного поля.

б) наложение на перепончатый отдел уретры держалки – манипулятора для атравматичных тракций простаты – ускоряет отделение от окружающих тканей верхушки простаты при больших (>60 см?) объемах простаты.

в) коагуляция дорсального венозного комплекса аппаратом LigaSure – предотвращает кровотечение и ускоряет операцию.

г) широкое в виде трапеции вскрытие фасции Денонвилье – ускоряет мобилизацию семенных пузырьков.

д) использование модифицированного уретрального бужа с бороздками на конце – ускоряет наложение нитей на перепончатый отдел уретры.

е) использование модифицированного уретрального катетера Фолея (дополнительное отверстие дистальнее баллона) – снижает риск утечки мочи через уретроцистоанастомоз.

2. С целью сокращения длительности операции и снижения риска интраоперационных осложнений целесообразно использовать следующие технические приемы выполнения лапароскопической радикальной простатэктомии:

а) чрезбрюшинное выделение проксимальных концов семявыносящих протоков – облегчает визуализацию и мобилизацию семенных пузырьков.

б) рассечение фасции Денонвилье после мобилизации семенных пузырьков и последующее разделение простаты и прямой кишки – предотвращает повреждение прямой кишки.

в) коагуляция дорсального венозного комплекса аппаратом LigaSure – предотвращает кровотечение.

г) наложение гемостатических клипс на простатические сосуды посредством клиппатора с изменяющейся геометрией головки – предотвращает повреждение сосудисто-нервных пучков, идущих к половому члену.

д) сочетанное применение элементов анте- и ретроградной мобилизации простаты – ускоряет полное выделение простаты от окружающих тканей.

3. Выявление «агрессивного» иммунофенотипа (по данным биопсии) при высоко- и среднедифференцированных аденокарциномах простаты диктует выбор наиболее радикальных программ лечения – радикальной простатэктомии или дистанционной лучевой терапии.

4. Иммунофенотипическая диагностика рака предстательной железы обнаруживает первичные гормонорезистентные аденокарциномы, что делает необоснованной андрогенную депривацию (частичную и полную) и определяет целесообразность применения иных методов лечения.

5. Для определения гормонорезистентности рака предстательной железы необходимо исследовать в опухоли рецепторы к андрогенам, Vcl-2 и p53.

6. Через 1–1,5 года после начала гормонотерапии рака предстательной железы T3–4No–1 Mo–1 следует повторить исследование иммунофенотипа опухоли с тем, чтобы вовремя выявить Vcl-2 и p53 позитивные трансформации и вследствие этого изменить терапевтическую программу.

7. При низкодифференцированных аденокарциномах целесообразно исследовать простатический специфический антиген в строме опухоли, так как его обнаружение свидетельствует о худшем прогнозе течения опухолевого процесса.

8. Иммуногистохимическое исследование опухолей простаты должно включать в себя: цитокератин 7, высокомолекулярные цитокератины (34? E12), хромогранин А (и/или синаптофизин, нейронспецифическая энолаза), рецепторы к андрогенам, прогестерону, эстрогену, Vcl-2, p53, кадгерин, ламинин, тенаascin.

9. Определение гистологического типа опухоли, а также ее иммунофенотипа повышает возможности выявления опухолей с наибольшим потенциалом злокачественности.

Список опубликованных работ по теме диссертации

1. Целесообразность включения биопсии переходной зоны и семенных пузырьков в схему многофокусной биопсии предстательной железы под трансректальным ультразвуковым контролем (соавт. Коган М.И., Якимчук Т.П., Мационис А.Э. и др.) // Материалы пленума правления Российского общества урологов – Омск, 1999, – С. 70–71.
2. Иммуногистохимические диагностические маркеры рака предстательной железы (соавт. Мационис А.Э., Медведева Л.А.) // Материалы пленума правления Российского общества урологов – Омск, 1999, – С. 114–115.
3. Морфологические признаки интраэпителиальной неоплазии предстательной железы (соавт. Мационис А.Э., Резникова Г.Л.) // Материалы пленума правления Российского общества урологов – Омск, 1999. – С. 113–114.
4. Современные подходы к выявлению группы гормонорезистентных злокачественных эпителиальных опухолей предстательной железы (соавт. Плужникова Г.Э., Мационис А.Э.) // Материалы пленума правления Российского общества урологов – Омск, 1999, – С. 123–124.
5. Диагностическое и прогностическое значение экспрессии иммуногистохимических маркеров (PSA, PSAP, цитокератинов) при раке простаты (соавт. Резникова Г.Л., Мационис А.Э.) // Материалы пленума правления Российского общества урологов – Омск, 1999, – С. 128.
6. О роли некоторых прогностических факторов рака предстательной железы // В сб. «Успехи теоретической и клинической медицины», – М., 1999, – Вып.3 –С. 367.
7. Чувствительность и специфичность PSA в диагностике рака предстательной железы // В сб. «Успехи теоретической и клинической медицины», – М., 1999 – Вып. 3 – С. 367–368.
8. Specificity of PSA in Diagnostics of Prostate Cancer //European Urology. – 2000 – V. 38 – № 4. In The Abstracts of the 15th ESUR Congress – Istanbul, Turkey – October 2000. – P. 506.
9. Математическое моделирование опухолей (соавт. Мационис А.Э., Самсоненко Г.И., Литвиненко А.Н.) // Материалы 5-го Всероссийского съезда онкологов «Высокие технологии в онкологии» – Казань – 2000, – Т. 1 – С. 192–194.
10. Роль комбинированного исследования экспрессии генов Rb и p53 при раке предстательной железы // Материалы 5-го Всероссийского съезда онкологов «Высокие технологии в онкологии» – Казань, 2000, – Т. 3 – С. 155–157.
11. Экспрессия E-кадгерина при раке предстательной железы //Материалы 5-го Все-

- российского съезда онкологов «Высокие технологии в онкологии» – Казань, 2000, – Т. 3 – С. 154–155.
12. Диагностика нейрогенных, веногенных и миогенных изменений при эректильной дисфункции (соавт. Ануфриенко В.Ф., Шорников П.В., Зайцева С.Я.) // Материалы ежегодной конференции ДиаМА «Современные подходы в функциональной диагностике» – Тула, 2001. – С. 79.
 13. Недержание мочи после радикальной позадилоной простатэктомии (соавт. Коган М.И., Волдохин А.В.) // Материалы правления российского общества урологов – Москва (Ярославль), 2001, – С. 272–273.
 14. Иммуногистохимическое исследование опухолевых клеток гормонрезистентного рака предстательной железы (соавт. Мационис А.Э.) // Тезисы VIII научной конференции "Новые методы и разработки в онкоморфологии" – Москва, 2001, – С. 50–51.
 15. Гормонрезистентный эпителиальный рак предстательной железы // Урология – Москва – 2001. – № 4. – С. 29–33.
 16. Лапароскопическая радикальная простатэктомия (соавт. Коган М.И., Костюков С.И., Стрионов С.И., Вакуленко И.Т.) // Тезисы научных трудов 1-ого конгресса Профессиональной Ассоциации Андрологов России – Москва (Кисловодск), 2001, – С. 47.
 17. Новая технология в хирургии рака предстательной железы (соавт. Костюков С.И., Вакуленко И.Т., Стрионов С.И.) // Материалы Всероссийской научно–практической конференции «Современные возможности и новые направления в диагностике и лечении рака почек, мочевого пузыря и предстательной железы» – Уфа, 2001, – С. 72–74.
 18. К вопросу о базальноклеточной карциноме предстательной железы (соавт. Мационис А.Э., Медведева Л.А.) // Тезисы научных трудов 1-ого конгресса Профессиональной Ассоциации Андрологов России – М. (Кисловодск), 2001, – С. 49.
 19. Лапароскопическая радиальная простатэктомия: первоначальный опыт и первые впечатления (соавт. Коган М.И., Костюков С.И., Стрионов С.И., Вакуленко И.Т.) // Эндоскопическая хирургия (Тезисы докладов IV Всероссийского съезда по эндоскопической хирургии) – МедиаСфера – 2001. – № 2. – С. 32–33.
 20. Expression of Molecules of Intercellular Interaction in Prostate Cancer // In The Abstracts of the 3rd International Consultation on Prostate Cancer «New Treatment Modalities». – Paris, The France – 2002. – P. 187.
 21. Changes of immunophenotype of tumoral cells in the patients with the hormone-resistant form of prostate cancer developed after hormonal therapy (Matsionis A.E., Medvedeva L.A.) // Histopathology. – 2002 – V. 41 – № 1. In The Abstracts of the XXIth International Congress of the International Academy of Pathology – Amsterdam, The Netherlands – October 2002 – P. 102.
 22. Лапароскопия в урологии (соавт. Коган М.И., Абоян И.А., Костюков С.И. и др.) // Мате–

- риалы X Российского съезда урологов – М. – 2002. – С. 742.
23. Тазовая лимфаденэктомия при раке предстательной железы (соавт. Коган М.И., Перепечай В.А.) // Материалы X Российского съезда урологов – М. – 2002. – С. 436–437.
 24. Нейрофизиологическая диагностика эректильной дисфункции (соавт. Коган М.И., Шорников П.В., Сизякин Д.В. и др.) // Пособие для врачей. РостГМУ – Ростов–на–Дону, 2002. – 15 с.
 25. Иммунофенотип опухолевых клеток в обосновании хирургического лечения рака предстательной железы // Военно–медицинский журнал – М.: – Красная звезда – 2002. – № 10 – (СССXXXIII). – С. 49–51.
 26. Лапароскопическая радикальная простатэктомия // Военно–медицинский журнал – М.: – Красная звезда – 2002. – № 11 – (СССXXXIII). – С. 35–40.
 27. Диагностика рака простаты у больных с расстройствами мочеиспускания (соавт. Костюков С.И., Вакуленко И.Т., Трусов П.В.) // Материалы ежегодной конференции ДиаМА «Актуальные проблемы деятельности диагностических центров» – Екатеринбург, 2002. – С. 124.
 28. Диагностика рака простаты у больных с расстройствами мочеиспускания (соавт. Костюков С.И., Вакуленко И.Т., Будник Н.В., Трусов П.В.) // Дальневосточный медицинский журнал – Хабаровск – 2002. – № 2. – С.30.
 29. Цитологический экспресс–анализ тазовых лимфоузлов при радикальных цист– и простатэктомиях (соавт. Матвеев А.А., Мационис А.Э., Ягубянц Ю.Т., Коган М.И. и др.) // Дальневосточный медицинский журнал – Хабаровск – 2002. – № 2. – С.32–33
 30. Лапароскопия в урологии (соавт. Коган М.И., Абоян И.А., Ширанов А.Б. и др.) // Эндоскопическая хирургия (Тезисы докладов IV Всероссийского съезда по эндоскопической хирургии) – МедиаСфера – 2003. – Приложение. – С. 65.
 31. Лапароскопическая радикальная простатэктомия (соавт. Коган М.И., Костюков С.И., Стрионов С.И. и др.) // Эндоскопическая хирургия (Тезисы докладов IV Всероссийского съезда по эндоскопической хирургии) – МедиаСфера – 2003. – Приложение. – С. 65.
 32. Сравнительный анализ открытой и лапароскопической радикальной простатэктомии в лечении рака предстательной железы // Тезисы докладов Третьего международного урологического симпозиума «Диагностика и лечение рака предстательной железы» – Н. Новгород – 2003 – С. 25–27.
 33. Клиническое значение гистологических типов рака предстательной железы (соавт. Мационис А.Э., Медведева Л.А.) // Урология, М.: – 2003. – № 6. – С. 10–14.
 34. Особенности экспрессии адгезивных молекул в ткани предстательной железы (соавт. Медведева Л.А.) // Материалы Всероссийской конференции «Мужское здоровье» – М. – 2003. – С. 110–111.
 35. К вопросу о патоморфологических вариантах рака предстательной железы // Военно–

- медицинский журнал – М.: – Красная звезда – 2003. – № 12 – (СССХХIV). – С. 51–53.
36. О состоянии проблемы диагностики и лечения рака предстательной железы в Ростовской области (соавт. Лебедев С.А., Поляничко М.Ф., Пронин В.А. и др.) // В сб. «Актуальные проблемы медицины Дона» – Ростов–на–Дону – 2003. – С. 100–102.
37. Диагностическое значение сывороточного и тканевого простатического специфического антигена при раке предстательной железы // Военно–медицинский журнал – М.: – Красная звезда – 2004. – № 2 – (СССХХIV). – С. 39–42.

Кандидатская диссертация на тему «Пептиды сосудистой стенки в патогенезе острого экспериментального панкреатита» защищена в 1997 г.