

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ЛОКАЛИЗОВАННОГО РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ДИРЕКТОРА
РОССИЙСКОГО
НАУЧНОГО ЦЕНТРА
РЕНТГЕНРАДИОЛОГИИ,
ДОКТОР МЕДИЦИНСКИХ
НАУК, ПРОФЕССОР

Андрей Дмитриевич
Каприн



В настоящее время рак предстательной железы (РПЖ) является одной из самых актуальных проблем онкоурологии. Быстрые темпы увеличения заболеваемости, особенно у мужчин пожилого возраста, вызывают неослабевающий интерес специалистов к этой проблеме.

Рак предстательной железы является одной из наиболее распространенных форм злокачественных новообразований у мужчин и вместе с тем важной проблемой мирового здравоохранения и одной из самых частых причин смерти в развитых странах мира; частота рака предстательной железы (РПЖ) неуклонно растет.

Экскурс в статистику показывает, что в большинстве развитых стран рак предстательной железы стабильно занимает второе место в структуре онкологической заболеваемости у мужчин, составляя 23,4% от всех онкологических и 67,9% от онкоурологических заболеваний.

В структуре онкологических заболеваний ряда стран РПЖ занимает прочное 2–3-е место после рака легких и желудка.

В России РПЖ составляет 2,9% от всех онкологических и 36% от онкоурологических заболеваний. Заболеваемость РПЖ составляет 9,4 на 100 000 населения, рост заболеваемости за прошедшие 6 лет составил 46%, а по Москве – 9,6 на 100 000 населения. В России РПЖ как причина смерти в структуре смертности мужчин занимает 10-е место (2,8%). Смертность от РПЖ составляет 7,1 на 100 000 населения и за последние 12 лет возросла на 42%.

В США РПЖ вышел на 1-е место. Это объясняют всеобщей тенденцией старения населения и увеличения продолжительности жизни в экономически развитых странах.

Стандартизованный показатель заболеваемости в России в 1996 году составил 11,3 на 100 000 населения. По величине прироста (темпа роста – 31,4%) РПЖ в России занимает 2-е место (рис. 1).

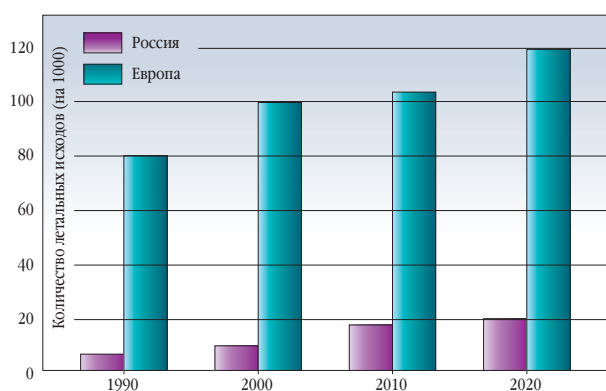
В структуре смертности от злокачественных новообразований его доля в нашей стране достигла 3,4%. Стандартизованный показатель смертности в России по сравнению с 1980 годом увеличился на 50% и составил 7,5 на 100 000 населения.

Возраст – это один из главных факторов, оказывающих большое влияние на развитие рака предстательной железы. Общеизвестно, что заболевание с клиническими проявлениями редко возникает у мужчин до 50 лет, и вместе с увеличением возраста резко возрастает заболеваемость. Микроскопические очаги рака предстательной железы находят у 30% мужчин от 50 до 60 лет (рис. 2).

С конца 80-х годов, когда в клинической практике получил широкое распространение тест на определение простатического специфического антигена в сыворотке крови, отмечается не только рост общей заболеваемости РПЖ, но и значительное увеличение числа больных с локализованным (интракапсулярным) опухолевым процессом. Если в 70-х годах локализованный РПЖ выявлялся только у 30% больных, то в настоящее время у 90% больных опухоли, диагностированные в результате скрининга, не выходят за пределы капсулы предстательной железы. В России также отмечается увеличение количества выявляемых больных с локализованными формами РПЖ от 29,7 до 31,5%.

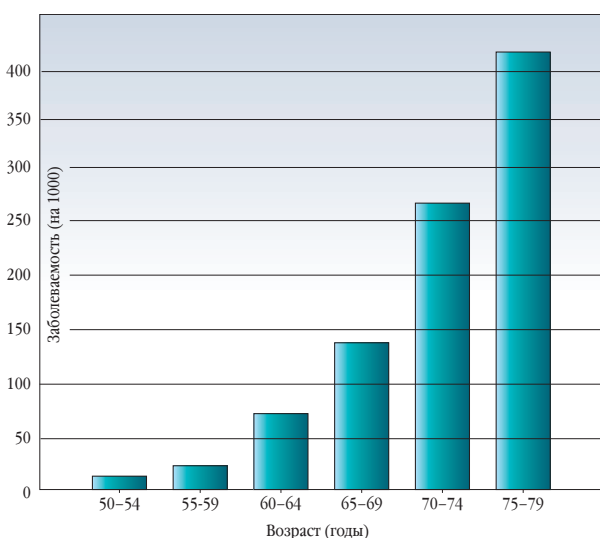
Высокие показатели летальности при РПЖ обусловлены длительным скрытым и бессимптомным развитием опухолевого процесса. При этом уже при первом обращении от 60 до 80% больных РПЖ имеют отдаленные метастазы.

1



ПРОГНОЗ РОСТА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ РПЖ

2



РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ПО ВОЗРАСТНЫМ ГРУППАМ

Для лучшего понимания прогноза следует отметить, что в большинстве случаев РПЖ является мультифокальным и мультицентрическим процессом. При этом различные очаги могут находиться на разной степени дифференцировки. Это обстоятельство является важной причиной больших расхождений между стадией заболевания, определенной в ходе первичного обследования и установленной патоморфологически при оперативном лечении.

Для правильного выбора метода лечения и определения прогноза РПЖ существенно важно установить гистологические особенности роста и степень дифференцировки опухолевых клеток. Низкодифференцированный РПЖ обладает более агрессивным характером течения. В диагностике РПЖ решающее значение имеет биопсия, позволяющая определить гистологический тип опухоли. В 90–95% случаев первичные опухоли ПЖ представляют аденокарциному, и только 5–10% приходится на другие виды рака.

На ранних стадиях РПЖ длительное время протекает, как известно, бессимптомно. Клинические сим-

птомы обычно появляются при значительном местном распространении опухоли или появлении метастазов. Симптомокомплекс РПЖ имеет множество различных проявлений и связан на первых этапах с инфравезикальной обструкцией (в редких случаях – острая задержка мочеиспускания). В России около 70% больных РПЖ обращаются к врачам уже в 3–4-й стадии заболевания, при наличии метастазов. Основным симптом, который заставляет больного обращаться к врачу, – это боли, которые появляются при метастазах в кости. В некоторых случаях клинические проявления РПЖ определяются метастазами в лимфатические узлы. В первую очередь увеличиваются заперательные и внутренние подвздошные лимфатические узлы. Диссеминация опухоли может привести к поражению практически любой группы лимфатических узлов: шейных, паховых, надключичных. Клиническое проявление болезни определяется степенью вовлечения систем и органов в опухолевый процесс.

На современном этапе основные диагностические программы РПЖ базируются на сочетании использования триады методов: пальпации ПЖ через прямую кишку, анализа крови на ПСА и ТРУЗИ с биопсией и последующей морфологической верификацией.

С появлением исследований, посвященных генетическим повреждениям клетки, приводящим к ее малигнизации, все большее внимание уделяют молекулярно-генетическим маркерам. Для РПЖ в настоящее время их число растет (до 7), но только один ПСА стабильно вошел в рутинную клиническую практику, и его определение является обязательным в программе обследования больных РПЖ.

По общему мнению, пункционная биопсия простаты является самым ответственным и решающим этапом диагностики.

Мировой коллективный опыт выработал некий алгоритм для диагностики, определения объема лечебных мероприятий и прогноза дальнейшего развития РПЖ, в контексте которого следует учитывать следующие клинко-патоморфологические признаки:

- гистологический тип опухоли;
- патологоанатомическая стадия;
- вовлечение региональных лимфатических узлов;
- экстрапростатическое распространение (семенные пузырьки, шейка мочевого пузыря);
- наличие или отсутствие отдаленных метастазов;
- градация по Глиссону.

Сцинтиграфическая диагностика РПЖ составляет одну из наиболее острых проблем радионуклидной диагностики в онкологии. Это в первую очередь вызвано первенством РПЖ в общей структуре онкологической смертности. До последнего времени возможности сцинтиграфических методов исследования в онкоурологии ограничивались выявлением метастазов в кости и в паренхиматозные органы, тогда как выявление первичной опухоли представляло и представляет большие сложности.

Из инструментальных методов в диагностике заболеваний ПЖ в последние годы весьма ценным стало трансабдоминальное УЗИ, которое позволяет определять ее размеры, а при РПЖ прорастание опухоли





ДИАГНОСТИКА



ОБРАБОТКА ДАННЫХ

в окружающие органы или метастатические изменения в региональных лимфатических узлах, что в целом обеспечивает достаточно точное определение стадии опухолевого процесса. В вопросах ранней диагностики РПЖ в настоящее время наиболее широкое распространение получил трансректальный ультразвуковой метод. Благодаря внедрению специальных полостных датчиков появилась возможность получать качественные изображения продольных и поперечных эхотомограмм, на основании которых производят оценку объема железы, состояния ее капсулы и структуры паренхимы. Известно, что наиболее ранними УЗИ-признаками злокачественного перерождения железы являются очаговые изменения ее эхоструктуры. В большинстве случаев локализованного РПЖ наблюдается появление гипоэхогенных участков паренхимы как результат пониженной акустической плотности канцероматозных очагов. Характерным является отсутствие четких границ между различными по форме и размерам участками с измененной эхоструктурой и окружающей их паренхимой. У большинства больных с РПЖ в начальной стадии заболевания при ТРУЗИ в периферических зонах определяются мелкие эхонегативные участки от 0,5 до 1,5 см в диаметре на фоне паренхимы с нормальной или повышенной акустической плотностью. Однако существует еще целая группа опухолей ПЖ с частотой до 30%, обладающих изоэхогенными свойствами или имеющих картину чередования гипоэхогенных и изоэхогенных участков различных размеров.

ТРУЗИ позволяет отчетливо выявлять прорастание РПЖ в окружающие органы и обеспечивает детальное изображение нижних отделов мочевого пузыря, стенка которого может быть деформирована за счет доброкачественной гиперплазии предстательной железы или опухолевого процесса. При отсутствии изменений акустической сопротивляемости косвенными УЗИ-признаками РПЖ должно служить увеличение размеров и деформация простаты, а также нарушение целостности ее капсулы и патологические изменения семенных пузырьков, прежде всего связанные с их асимметрией. Как трансабдоминальное, так и трансректальное УЗИ обладают малой чувствительностью в вы-

явлении опухолей передней поверхности железы. Это связано с тем, что паренхима центральной части в норме обладает пониженной акустической сопротивляемостью. В связи с этим даже наиболее часто встречающиеся гипоэхогенные канцероматозные очаги на их фоне могут не визуализироваться.

К новейшим диагностическим возможностям в диагностике РПЖ следует отнести ультразвуковую ангиографию или цветное доплеровское картирование (ЦДК), энергетическое картирование (ЭК), трехмерную реконструкцию сосудов и ряд других методик. Методика ЭК обладает высокой чувствительностью и точностью в визуализации ангиогенеза, мелких сосудов ПЖ и ее капсулы. Принципиальное отличие ЭК от других доплеровских методик заключается в том, что в ее основе лежит оценка не частотного сдвига, а амплитуды эхосигнала, которая отражает плотность эритроцитов в заданном объеме. Для опухолевых сосудов характерно патологическое ветвление, различный калибр, извитой ход, слепые карманы вместо концевых артериол. Наличие патологической васкуляризации при неопластических процессах позволяет проводить дифференциальную диагностику патологических изменений в различных органах и тканях.

Новые компьютерные технологии могут обеспечивать панорамные изображения сосудов. Наиболее перспективной методикой визуализации всей сосудистой системы ПЖ является трехмерная ангиография. Трехмерная реконструкция в режиме ЭК позволяет оценить как капсулярные так и уретральные сосуды ПЖ в целом, выявлять зоны асимметрии сосудистого рисунка и степень васкуляризации патологического очага.

В последние годы тактика оказания помощи пациентам, страдающим раком простаты, изменилась в пользу более активного отбора больных, подлежащих радикальному хирургическому лечению. В то же время сдержанное отношение многих урологов к радикальной простатэктомии (РПЭ) объясняется технической сложностью операции и сравнительно высокой частотой послеоперационных осложнений которые обусловлены прежде всего анатомическими особенностями предстательной железы. В связи с этим актуальным является



вопрос о выборе наиболее оптимального операционного доступа к простате (позадилонного, промежностного или транскоксигеального) в зависимости от типа телосложения пациента, анатомической конфигурации таза и планируемого объема оперативного вмешательства.

Большой интерес у специалистов вызывает успешное применение метода высокофокусированной УЗ-абляции. Многие из современных методов хирургического лечения РПЖ, несмотря на эффективность, несут риск интраоперационных, ранних и поздних послеоперационных осложнений. Кроме того, большой объем операционного вмешательства противопоказан широкой группе больных с отягощенным соматическим статусом и старших возрастов. Среди новых направлений особое место занимают термальные, неэндоскопические методы, основанные на воздействии тепловой энергии. Одним из них является трансректальная высокофокусированная ультразвуковая термоабляция простаты (ВФУТП).

Криоабляция признана эффективным средством радикального лечения РПЖ, особенно после внедрения в клинику третьего поколения криоаппаратуры. Кроме того, именно на опыте криохирургии была испытана эффективность мониторинга при лечении рака предстательной железы в 1960-е годы. Паллиативная криодеструкция ПЖ первоначально выполнялась на открытом мочевом пузыре, затем была предложена открытая промежностная криопростатэктомия. Ряд авторов допускают возможность выполнения паллиативных криогенных вмешательств на предстательной железе, указывая на возможный эффект стимуляции противоопухолевой иммунной защиты.

Несмотря на значительный прогресс, достигнутый за последнее время в области экспериментальной и клинической онкологии, во всем мире ведется поиск новых методов и подходов, позволяющих повысить эффективность традиционных, уже проверенных и апробированных методик противоопухолевой терапии. В процессе решения данной задачи было разработано и обосновано применение большого числа различных модифицирующих воздействий, направленных на усиление терапевтического эффекта лучевой и химиотерапии, либо на закрепление полученного результата. Само многообразие предлагаемых способов радио- и химиомодификации свидетельствует о постоянно продолжающемся научном поиске и востребованности эффективного в клиническом плане, достаточно простого в применении и экологически обоснованного метода.

В настоящее время существуют определенные стандарты в лечении больных с различными стадиями РПЖ. В большинстве случаев в зависимости от стадии процесса и степени дифференцировки опухоли больным назначается гормональная терапия (в том числе и эстрогенами) и выполняется кастрация. Вместе с тем для выбора оптимального метода лечения больных РПЖ необходимо четко представлять агрессивность дальнейшего проведения этого лечения.

Так, статистически достоверного преимущества максимальной андрогенной блокады (МАБ) по срав-

нению с хирургической или медикаментозной кастрацией в общей и безрецидивной выживаемости при распространенном РПЖ не выявлено, МАБ не имеет преимуществ перед хирургической или медикаментозной кастрацией в переносимости.

Назначение неадекватной гормональной терапии может приводить к отсутствию положительного терапевтического эффекта, большим экономическим затратам и потере времени. Более того, такое лечение может вызвать быстрое прогрессирование заболевания. Так, назначение эстрогенов приводит к пролиферации и гиперплазии базальных клеток, что в случае базально-клеточного рака усугубляет тяжесть патологического процесса. Также не обоснована и андрогенная депривация при андрогенрезистентных формах заболевания, к которым относятся все необычные и часть обычных аденокарцином ПЖ.

До настоящего времени терапия метастазирующего РПЖ остается трудной проблемой. Медиана выживаемости составляет от 24 до 36 месяцев. Подавление андрогенной активности посредством хирургической кастрации и с помощью агонистов рилизинг гормона ЛТГ совместно с антиандрогенами или без них рассматривается в качестве наиболее адекватной терапии первой линии, но она эффективна лишь у 70–80% больных, и медиана ремиссии не превышает 12–24 месяцев. Использование альтернативной гормонотерапии (кортикостероиды, аминоклутетимид, кетоконазол, мегестерол ацетат и тамоксифен), а также моно- или полихимиотерапии различными цитотоксическими агентами, не внесло существенного вклада в увеличение выживаемости. Единственную надежду возлагают на новую специфическую стратегию терапии, учитывающую молекулярные особенности РПЖ.

Сегодня общепризнанным и единственно эффективным способом уменьшения смертности от РПЖ остаются ранняя диагностика заболевания и раннее начало лечения. Несмотря на более чем 10-летний активный опыт в области ранней диагностики, существуют две различные точки зрения по данной проблеме. Приверженцы первой считают эффективность скрининга рака простаты отнюдь не очевидной; сторонники же второй уверены, что ранняя диагностика и своевременное лечение позволяют спасти жизнь многим пациентам. К первым относится, например, весьма авторитетная Американская служба решения профилактических задач (US Preventive Services Task Force – USPSTF), которая в настоящее время не рекомендует определение уровня ПСА или проведение пальцевого ректального исследования даже мужчинам с повышенным риском развития простаты. Среди вторых, считающих указанные диагностические тесты обязательными, – не менее авторитетные Американское общество по изучению рака (American Cancer Society – ACS) и Американское общество урологов (American Urological Association – AUA). Для представителей USPSTF лишь абсолютно достоверные данные (результаты рандомизированных, проспективных, контролируемых исследований) могут привести к рекомендации какого-либо превентивного



вмешательства. С другой стороны, AUA и ACS для формулировки своих выводов использовали полученные в США сведения о выявляемости рака или динамике исходов заболевания (Cookson, 2001).

Заключение отечественных специалистов склоняется больше в сторону второй группы исследователей. Программы ранней диагностики РПЖ оправдывают стоящую перед ними цель: выявлять клинически значимые опухоли, которые могут быть излечены. Клинически незначимые злокачественные новообразования в подавляющем большинстве случаев не обнаруживаются имеющимися диагностическими тестами. Использование скрининга в сочетании с последующим эффективным лечением, риск от проведения которого с каждым годом снижается, кажется наилучшим объяснением факта уменьшения смертности от рака простаты в тех странах и регионах, где ранняя диагностика практикуется в течение последних нескольких лет. Применение скрининга позволяет спасти от смерти многих больных и показано всем мужчинам старше 50 лет при ожидаемой продолжительности жизни не менее 10 лет. Пациенты же из группы риска (с отягощенным анамнезом) должны подвергаться ежегодному скрининговому обследованию и в более молодом возрасте.

В литературе последних лет утвердилось мнение о том, что лучевая терапия является хорошей альтернативой радикальной ПЭ при ранних стадиях (T_1 – T_2) рака предстательной железы. При локализованных формах и местно распространенном РПЖ высокая доза или комбинированная лучевая терапия более эффективны, чем радикальное оперативное вмешательство в плане снижения частоты осложнений, рецидивов и смертности.

Лучевая терапия является одним из основных методов лечения рака предстательной железы, особенно при процессе, вышедшем за пределы капсулы предстательной железы при отсутствии отдаленных метастазов. При увеличении размеров первичной опухоли с T_2 до T_4 частота местных рецидивов после лучевого лечения увеличивается в среднем с 8 до 30%. Это является одной из главных причин уменьшения продолжительности и качества жизни.

Брахитерапия как важный способ лучевой терапии РПЖ широко распространена. Брахитерапия J_{125} является современным, высокотехнологичным, эффективным, сравнительно безопасным и легко воспроизводимым методом лечения РПЖ. Применение метода сопровождается низким уровнем осложнений и смертности, его отдаленные результаты сопоставимы с другими видами лечения локализованного РПЖ, в связи с чем он рассматривается в качестве реальной альтернативы. Его результативность во многом определяется правильным отбором пациентов и тщательностью планирования процедуры по результатам предварительной волюметрии.

Брахитерапия простаты, как правило, не предлагается пациентам с большими железами из-за риска задержки мочи, из-за того, что мешает лонная дуга, и невысокого качества результатов имплантации. Терк

и соавторы доказали, что если индекс AUA выше 19, то у 29% пациентов имеет место задержка мочеиспускания. При снижении международного индекса симптомов простаты (IPSS) меньше 10 риск задержки может быть снижен до величины менее 2%, что достигается применением аденоблокатора перед имплантацией.

Неоадьювантная гормональная терапия уменьшает размер простаты на 35–40%, давая возможность имплантировать капсулы пациентам, имеющим размер железы более 50 мм. После начала гормональной терапии следует выждать 3 месяца, поскольку железа уменьшается в размерах. У пациентов с большой железой и симптомами, связанными с задержкой мочи, и у которых показатель AUA больше 15, применяется комбинация неоадьювантной гормональной терапии и аденоблокатора, что позволяет снизить риск постимплантационного осложнения.

Экскурс в историю показывает, что первое предложение использовать протоны в лечении раковой болезни связано с именем физика Robert Wilso, который в 1946 году признал колоссальные перспективы мощного воздействия пучка протонной энергии на опухоль при сведении к минимуму воздействия его на нормальные ткани.

К настоящему времени определены роль и место бурно развивающегося в последнее десятилетие важнейшего направления лучевой терапии – протонной. В наши дни все еще требуется, несмотря на известные успехи, совершенствование методики лучевой терапии: удастся выявить до 70% больных раком еще до появления метастазов. При этом показатель может быть увеличен при условии улучшения ранней диагностики.

Для этой категории больных локальный контроль и излечение первичной опухоли почти гарантированы за счет активного применения хирургических методов и лучевой терапии. Неудача в лечении первичной опухоли приводит к ее дальнейшему прогрессирующему росту, отдаленным метастазам и в конечном счете, к фатальному исходу.

В последние годы решены многие технические и организационные трудности, в результате чего сфера применения протонной лучевой терапии существенно расширилась, что позволило распространить ее влияние и на область онкоурологии, в первую очередь, на лечение рака предстательной железы в рамках концепции экономического и безопасного реактора малой мощности для нейтронной терапии.

Таким образом, рак предстательной железы является не только важной медицинской, но большой социальной и экономической проблемой для всех развитых стран. Повсеместное внедрение и применение современных методов диагностики и лечения локализованного рака предстательной железы позволит добиться улучшения качества лечения и жизни пациентов данной категории, оптимизировать экономические затраты на организацию медицинской помощи для них в масштабах всего государства.