

Д.Ю.ПУШКАРЬ, П.И.РАСНЕР

**ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ
ЛОКАЛИЗОВАННОГО
РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ
ЖЕЛЕЗЫ**



Москва
«МЕДпресс-информ»
2008

УДК 616.65-002-006:616-07/-08

ББК 55.6:56.9

П91

Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в любой форме и любыми средствами без письменного разрешения владельцев авторских прав.

Авторы и издательство приложили все усилия, чтобы обеспечить точность приведенных в данной книге показаний, побочных реакций, рекомендуемых доз лекарств. Однако эти сведения могут изменяться.

Внимательно изучайте сопроводительные инструкции изготовителя по применению лекарственных средств.

Авторы выражают благодарность профессору М.Резнику за разрешение использовать некоторые иллюстрации.

Пушкарь Д.Ю.

П91 Диагностика и лечение локализованного рака предстательной железы / Д.Ю.Пушкарь, П.И.Раснер. — М. : МЕДпресс-информ, 2008. — 320 с. : ил.
ISBN 5-98322-442-5

Монография посвящена вопросам диагностики и лечения локализованного рака предстательной железы. В ней рассматриваются показания, техника выполнения и осложнения радикальной простатэктомии, а также современные малоинвазивные методики, такие как брахитерапия, криотерапия и высокоинтенсивный сфокусированный ультразвук. Значительный раздел книги посвящен ранней диагностике рака предстательной железы с помощью простатспецифического антигена и мультифокальной биопсии предстательной железы.

Книга рассчитана на урологов, онкологов и будет полезна широкому кругу врачей общего профиля.

УДК 616.65-002-006:616-07/-08

ББК 56.6:56.9

ISBN 5-98322-442-85

© Пушкарь Д.Ю., Раснер П.И., 2008

© Оформление, оригинал-макет. Издательство
«МЕДпресс-информ», 2008

Всем нашим детям,
которые видели нас чуть реже
во время данной работы

ОГЛАВЛЕНИЕ

Глава 1. Скрининг рака предстательной железы (в соавт. с А.В.Бормотиным)	11
1.1. Актуальность проблемы рака предстательной железы.	11
1.2. Выявляемость рака предстательной железы — дополнительные факторы	14
1.3. Проблемы диагностики рака предстательной железы.	15
1.4. Скрининг рака предстательной железы	16
1.5. Пальцевое ректальное исследование	18
1.6. Методы визуализации	19
<i>Литература</i>	24
Глава 2. Роль простатспецифического антигена в диагностике рака предстательной железы (в соавт. с А.В.Бормотиным).	27
2.1. Ген простатспецифического антигена.	27
2.2. Функции белка	28
2.3. Молекулярные формы простатспецифического антигена	28
2.4. Простатспецифический антиген внепростатического происхождения	32
2.5. Нормальные показатели простатспецифического антигена.	33
2.6. Причины повышения уровня простатспецифического антигена	35
2.7. Производные простатспецифического антигена и их клиническое значение.	41
<i>Литература</i>	50
Глава 3. Трансректальная биопсия предстательной железы (в соавт. с А.В.Говоровым)	56
3.1. Введение.	56
3.2. Значение простатспецифического антигена и его форм при биопсии простаты.	58
3.3. Роль пальцевого ректального исследования при биопсии простаты	60
3.4. Первичная биопсия простаты	60
3.5. Профилактическая антибактериальная терапия при трансректальной биопсии предстательной железы	74
3.6. Особенности трансректальной биопсии предстательной железы у мужчин старше 70 лет	77
3.7. Осложнения трансректальной биопсии предстательной железы.	80
3.8. Повторная биопсия предстательной железы.	83
3.9. Повторная биопсия простаты: опыт клиники урологии МГМСУ	87
3.10. Заключение	94
<i>Литература</i>	94

Глава 4. Подготовка больных к радикальной простатэктомии и дополнительная информация	100
4.1. Важность точного знания стадии опухоли	100
4.2. Мероприятия по обнаружению отдаленных метастазов	101
4.3. Исследование регионарных лимфатических узлов	101
4.4. Неоадьювантная гормональная терапия	102
4.5. Предоперационная подготовка пациента	102
4.6. Профилактика тромбоэмболических осложнений	103
4.7. Использование антибиотиков в предоперационной подготовке пациентов	104
<i>Литература</i>	104
Глава 5. Тазовая лимфаденэктомия	106
5.1. Введение	106
5.2. Показания к тазовой лимфаденэктомии	111
5.3. Техника выполнения тазовой лимфаденэктомии	112
5.4. Заключение	116
<i>Литература</i>	116
Глава 6. Лапароскопическая тазовая лимфаденэктомия	119
А. Чрезбрюшинный доступ для выполнения лапароскопической тазовой лимфаденэктомии	119
6.1. Дооперационная подготовка	120
6.2. Техника операции. Создание «рабочего места»	120
6.3. Лапароскопическая тазовая лимфаденэктомия в области запирающего нерва	121
6.4. Техника выделения семенных пузырьков	123
6.5. Заключение	124
Б. Забрюшинный доступ для выполнения лапароскопической тазовой лимфаденэктомии	124
6.6. История внебрюшинной лимфаденэктомии	124
6.7. Противопоказания к использованию внебрюшинного доступа для выполнения тазовой лимфаденэктомии	125
6.8. Дооперационная подготовка	126
6.9. Техника лапароскопической тазовой лимфаденэктомии из забрюшинного доступа	126
6.10. Послеоперационное ведение	129
6.11. Комментарии	129
<i>Литература</i>	130
Глава 7. Радикальная позадилонная простатэктомия	133
А. Нервосохраняющая методика	133
7.1. История радикальной позадилонной простатэктомии	133
7.2. Анатомия таза	134
7.3. Показания к операции	138
7.4. Техника операции	140
7.5. Послеоперационный период	148

7.6. Результаты наблюдения больных после радикальной простатэктомии, выполненной позадилобным доступом	150
7.7. Осложнения радикальной позадилобной простатэктомии	151
7.8. Заключение	158
Б. Радикальная простатэктомия без сохранения сосудисто-нервного пучка	158
7.9. Показания к операции.	158
7.10. Положение пациента на операционном столе	159
7.11. Техника радикальной позадилобной простатэктомии без сохранения сосудисто-нервного пучка	159
В. Антеградный метод радикальной позадилобной простатэктомии	162
7.12. История антеградной радикальной простатэктомии	162
7.13. Предоперационная подготовка	163
7.14. Техника антеградной радикальной простатэктомии	163
7.15. Преимущества антеградного доступа для выполнения радикальной простатэктомии.	166
7.16. Заключение	167
<i>Литература</i>	167
Глава 8. Радикальная простатэктомия из лапароскопического доступа.	172
8.1. История лапароскопической радикальной простатэктомии	172
8.2. Предоперационная подготовка	173
8.3. Техника лапароскопической чрезбрюшинной радикальной простатэктомии.	173
8.4. Дополнительные особенности операции	179
8.5. Техника лапароскопической внебрюшинной радикальной простатэктомии.	180
8.6. Особенности послеоперационного ведения больных после лапароскопической радикальной простатэктомии	182
8.7. Осложнения лапароскопической радикальной простатэктомии.	182
8.8. Конверсия лапароскопической операции в открытую	184
8.9. Онкологические результаты	185
8.10. Вопросы овладения методом	186
8.11. Робот-ассистированные операции	187
8.12. Заключение	188
<i>Литература</i>	189
Глава 9. Радикальная простатэктомия промежностным доступом	192
А. Позднее выделение семенных пузырьков	192
9.1 История промежностной простатэктомии с поздним выделением семенных пузырьков	192
9.2. Показания к операции.	193
9.3. Анатомия промежности и таза	194
9.4. Подготовка к операции	195
9.5. Техника промежностной радикальной простатэктомии с поздним выделением семенных пузырьков	196
9.6. Послеоперационное наблюдение	200

Б. Методика раннего выделения семенных пузырьков	201
9.7. Преимущества и недостатки промежностного доступа. Отбор пациентов на операцию.	201
9.8. Техника промежностной радикальной простатэктомии с ранним выделением семенных пузырьков	202
9.9. Осложнения перинеальной радикальной простатэктомии.	205
9.10. Результаты операции	208
9.11. Заключение	209
<i>Литература</i>	209
Глава 10. Послеоперационное ведение больных, перенесших радикальную простатэктомию	211
10.1. Ведение больного в раннем послеоперационном периоде	211
10.2. Диета и восстановление активности кишечника	213
10.3. Страховые дренажные трубки и уретральный катетер.	213
10.4. Принципы ведения больного в позднем послеоперационном периоде	214
10.5. Дополнительный уход	215
<i>Литература</i>	216
Глава 11. Осложнения радикальной простатэктомии.	218
11.1. Интраоперационные осложнения	218
11.2. Ранние послеоперационные осложнения	223
11.3. Поздние послеоперационные осложнения	225
<i>Литература</i>	228
Глава 12. Рак предстательной железы глазами морфолога. Стадирование и факторы прогноза (в соавт. с М.В.Ковылиной).	230
12.1. Патоморфологическое исследование биоптатов предстательной железы	230
12.2. Морфологическое исследование препаратов после радикальной простатэктомии	234
12.3. Морфологические факторы прогноза течения рака предстательной железы	236
<i>Литература</i>	238
Глава 13. Динамическое наблюдение за пациентами после операции. Мониторинг простатспецифического антигена (в соавт. с А.В.Бормотиньм)	240
13.1. Простатспецифический антиген после радикальной простатэктомии.	240
13.2. Прогноз рецидива заболевания	240
13.3. Периодичность контрольных обследований	241
13.4. Определение локализации рецидива	241
13.5. Обследование пациентов с высоким или повышающимся уровнем простатспецифического антигена после радикальной простатэктомии.	242

13.6. Целесообразность проведения адъювантной лучевой терапии у больных, перенесших радикальную простатэктомию и имеющих повышенный уровень простатспецифического антигена	243
13.7. Заключение	244
<i>Литература</i>	244
Глава 14. Криотерапия локализованного рака предстательной железы (в соавт. с А.В.Говоровым)	246
14.1. История криотерапии рака простаты	246
14.2. Криобиология	247
14.3. Оборудование, используемое для криотерапии простаты.	249
14.4. Отбор пациентов для криотерапии	251
14.5. Противопоказания к криоабляции простаты	252
14.6. Особенности техники проведения криоабляции простаты.	252
14.7. Первичная криоабляция простаты: результаты лечения	255
14.8. Сальважная криоабляция простаты: результаты лечения	255
14.9. Осложнения криоабляции простаты.	256
14.10. Нервосберегающая криоабляция простаты	258
14.11. Сравнение криоабляции простаты и других минимально-инвазивных методов лечения рака предстательной железы	259
14.12. Заключение	260
<i>Литература</i>	260
Глава 15. Применение брахитерапии в лечении больных раком предстательной железы (в соавт. с J.J.M.C.H. de la Rosette, Th.M. de Reijke, N.Naderi)	263
15.1. История развития внутритканевой (интракорпоральной) брахитерапии.	263
15.2. Общие принципы лучевой терапии.	264
15.3. Анатомия простаты	265
15.4. Различные методики брахитерапии	266
15.5. Разделения пациентов на группы в зависимости от предполагаемой эффективности брахитерапии	266
15.6. Рекомендации по техническому оснащению	268
15.7. Дооперационная подготовка	269
15.8. Осложнения и побочные эффекты при использовании постоянных имплантатов в лечении рака простаты.	270
15.9. Дозиметрия после имплантации	270
15.10. Периодичность контрольных обследований	271
15.11. Интерпретация уровня простатспецифического антигена в послеоперационном периоде.	271
15.12. Брахитерапия высокими дозами (использование высокодозных источников ионизирующего излучения).	271
15.13. Рекомендации ESTRO/EAU по проведению брахитерапии высокими дозами	272
15.14. Осложнения высокодозной брахитерапии.	272
15.15. Сравнительные результаты эффективности брахитерапии и других методов лечения больных раком простаты	273
<i>Литература</i>	275

Глава 16. Абляция простаты при помощи высокоинтенсивного сфокусированного ультразвука при локализованном раке предстательной железы (в соавт. с А.В.Говоровым)	276
16.1. Механизм действия высокоинтенсивного сфокусированного ультразвука на ткани	276
16.2. Показания к HIFU-терапии	278
16.3. Противопоказания к HIFU-терапии	278
16.4. Оборудование, используемое для ультразвуковой абляции простаты, и описание хода лечения	279
16.5. Влияние ультразвуковой абляции простаты на уровень простатспецифического антигена	282
16.6. Влияние HIFU-терапии на ткань предстательной железы	282
16.7. Влияние HIFU-абляции простаты на выживаемость	285
16.8. Осложнения HIFU-терапии	286
16.9. Сальважная ультразвуковая абляция простаты	287
<i>Литература</i>	289
Глава 17. Медицинская этика в проблеме хирургического лечения больных раком предстательной железы	291
<i>Литература</i>	294
Приложения	
<i>Приложение 1.</i> Информация для пациентов, которым предстоит радикальная простатэктомия	296
<i>Приложение 2.</i> Информация для пациентов, которым предстоит трансректальная биопсия предстательной железы в амбулаторных условиях или в стационаре	300
<i>Приложение 3.</i> Использование номограмм для определения прогноза течения рака предстательной железы	302
<i>Приложение 4.</i> Этапы радикальной позадилоной простатэктомии	310
<i>Приложение 5.</i> Информация для пациентов, перенесших радикальную простатэктомию позадилоным доступом	310

1

СКРИНИНГ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

глава

1.1. АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Рак предстательной железы (РПЖ) — одно из наиболее часто встречающихся злокачественных новообразований у мужчин среднего и пожилого возраста. За период с конца 70-х до начала 90-х годов XX в. частота раковых заболеваний предстательной железы почти удвоилась. В настоящее время во многих развитых странах РПЖ занимает 2-е место среди причин смерти от раковых заболеваний у мужчин. Выявляемость РПЖ по сравнению с любыми другими онкологическими заболеваниями прогрессивно увеличивается с возрастом. В структуре онкологических заболеваний в ряде стран РПЖ выходит на 2–3-е место после рака легкого и желудка, а в США и Швеции — на 1-е место. В США ежегодно диагностируется около 232 000 новых случаев РПЖ, в Европе — около 238 000. Ежегодно от этого заболевания умирают около 30 350 американцев и 85 200 европейцев.

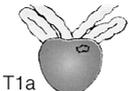
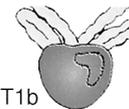
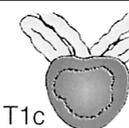
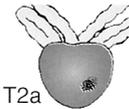
По величине прироста в России (темп прироста — 31,4%) РПЖ занимает 2-е место после меланомы кожи (35,0%) и значительно превосходит злокачественные заболевания легких (5,0%) и желудка (10,2%). Внимание исследователей к проблеме РПЖ связано не только с увеличением общего количества больных, но и с ростом смертности от него. Однако при анализе заболеваемости РПЖ в России выясняется, что почти у 70% больных он впервые выявляется в III–IV стадии. Из этого становится совершенно

очевидным, что заболеваемость раком простаты в России намного выше за счет невыявленного локализованного рака.

Столь широкое распространение РПЖ ставит его в ряд наиболее важных социальных проблем современности. Болезнь практически не возникает в возрасте менее 40 лет и становится все более частой с каждым последующим десятилетием жизни. Существует настоятельная необходимость в разработке методов, которые могли бы обеспечить раннее выявление заболевания и значительно повысить эффективность его лечения. Однако, несмотря на многие усилия, к сожалению, не приходится ожидать полного предотвращения развития рака или радикальных шагов в борьбе с этой болезнью на распространенных стадиях, по крайней мере, в ближайшем будущем. Способов полного излечения распространенного рака простаты пока не существует. Ряд исследований показал, что, несмотря на успехи фармакологии в разработке антиандрогенных препаратов, за последние 50 лет применения гормональной терапии не было отмечено выраженного снижения смертности от рака простаты. Надежды сократить число смертей от рака простаты основаны на двух тактиках — ранней диагностике и эффективном лечении болезни в ее начальной стадии.

Современная классификация рака простаты приведена на рисунке 1.1.

В настоящее время рак простаты является предметом тщательного изучения: ведутся работы по уточнению

Основная опухоль (T)		N+ (%)	Пальпирующаяся опухоль, %	ПСА, %	
Tx	Первичная опухоль не определяется				
T0	Отсутствие рака простаты				
T1	Опухоль не проявляется клинически, отсутствует по данным пальцевого ректального исследования и объективных методов исследования				
	 T1a	Рак обнаружен в 5% удаленной ткани	2	12	20
	 T1b	Рак обнаружен более чем в 5% удаленной ткани	23		
 T1c	Рак обнаружен в результате биопсии, выполненной в связи с повышением уровня ПСА				
T2	Опухоль не выходит за пределы предстательной железы				
	 T2a	Объем опухоли составляет не более половины доли предстательной железы	18	30	40
	 T2b	Объем опухоли составляет более половины доли предстательной железы, но поражена только одна доля	35		
 T2c	Злокачественные изменения определяются в обеих долях простаты				
T3	Опухоль прорастает капсулу предстательной железы				
	 T3a	Односторонняя экстракапсулярная инвазия	50	45	70

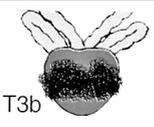
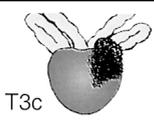
		Двусторонняя экстракапсулярная инвазия	80		
		Инвазия опухоли в семенные пузырьки			
T4	Опухоль фиксирована или прорастает в другие органы				
T4a	Опухоль прорастает в наружный сфинктер или шейку мочевого пузыря, прямую кишку				
T4b	Опухоль прорастает в мышцы, поднимающие задний проход, и/или фиксирована к стенкам таза				
Регионарные лимфатические узлы (N)					
Nx	Регионарные лимфоузлы не определяются				
N0	Отсутствие метастазов в регионарные лимфоузлы				
N1	Единичные метастазы в регионарные лимфоузлы диаметром до 2 см				
N2	Единичные метастазы в регионарные лимфоузлы диаметром более 2 см, множественные метастазы в регионарные лимфоузлы, лимфоузлы диаметром более 5 см				
N3	Метастазы в регионарные лимфоузлы диаметром более 5 см				
Отдаленные метастазы (M)					
Mx	Отдаленные метастазы не определяются				
M0	Отдаленные метастазы отсутствуют				
M1	Имеются отдаленные метастазы				
	M1a	Метастазы в отдаленные лимфатические узлы			
	M1b	Метастазы в кости			
	M1c	Метастазы в другие органы			

Рис. 1.1. Современная классификация рака предстательной железы.

его этиологии и механизмов развития. Активно осуществляется поиск методов раннего обнаружения и определения стадии заболевания с помощью клинических, молекулярных и радиографических методов исследования. Многими исследованиями подтверждено, что выявляемость заболевания в начальной стадии значительно улучшается при использовании программ ранней диагностики и скрининга рака простаты, включающих пальцевое ректальное исследование (ПРИ), трансректальное ультразвуковое исследование простаты (ТРУЗИ) и определение уровня простат-специфического антигена (ПСА).

1.2. ВЫЯВЛЯЕМОСТЬ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ – ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ

Возраст

По данным исследований, проведенных в разных странах, установлено, что рак простаты редко встречается у мужчин младше 50 лет. С возрастом отмечается постепенный рост выявляемости РПЖ, достигая максимума к 80 годам. У мужчин старше 75 лет частота развития РПЖ по сравнению с мужчинами возрастной категории от 50 до 54 лет выше в 20–83 раза. Согласно данным Национального института рака США, наибольший рост выявляемости РПЖ после внедрения ПСА-скрининга отмечен у мужчин в возрасте от 50 до 59 лет, в то время как у пациентов старше 60 лет, начиная с 1992 г., благодаря активному скринингу отмечается постепенное снижение выявляемости РПЖ.

Региональная зависимость заболеваемости РПЖ

РПЖ – одно из немногих онкологических заболеваний, выявляемость которого различается в разных регионах земного шара. A.W.Hsing и соавт. выделили зависимость заболеваемости РПЖ 15 в странах. В группу стран высокого риска

вошли США, Канада, Швеция, Австралия и Франция. Средний риск развития РПЖ отмечен в большинстве других западноевропейских стран, а к странам низкого риска были отнесены государства азиатского региона. За период с 1988 по 1992 г., когда происходило широкое внедрение ПСА как метода скрининга РПЖ, выявляемость рака простаты в странах высокого риска составляла 48,1–137 случаев, а в странах низкого риска – 2,3–9,8 случая на 100 000 населения в год.

Генетические факторы

В США среди различных этнических групп наибольшая заболеваемость РПЖ отмечается у афроамериканцев, а затем по убывающей у белокожего населения, латиноамериканцев и выходцев из стран Азии. Региональные и этнические различия заболеваемости РПЖ обусловлены генетическими факторами и факторами внешней среды. Генетические факторы включают различия в генетической восприимчивости или в метаболизме у групп высокого и низкого риска развития РПЖ. Имеются данные, доказывающие, что расовые/этнические различия влияют на риск развития РПЖ отчасти из-за разницы в секреции андрогенов и их метаболизме. Активность 5 α -редуктазы наиболее важна для превращения тестостерона в дегидротестостерон, который является основным андрогеном предстательной железы. R.K.Ross и соавт. выявили различия в активности 5 α -редуктазы у западных и азиатских мужчин. N.M.Makridakis и соавт. связывают высокий риск развития как локализованного, так и распространенного рака простаты у афроамериканцев и латиноамериканцев с заместительной мутацией гена SRD5A2, который кодирует 5 α -редуктазу. Также отмечено, что у афроамериканцев по сравнению с белокожим населением значительно преобладает повторяемость короткой последовательности нуклеотидов CAG в андрогенных рецепторах. Доказано, что наличие варианта гена CYP3A4 (запус-

кающего оксидацию тестостерона) сочетается с высокой вероятностью обнаружения агрессивного РПЖ на поздних стадиях, с высокой степенью дифференцировки по Глиссону и высокими показателями ПСА. Наиболее важной является частота встречаемости варианта гена с аллелем G, которая различается в разных расовых и этнических группах; наиболее часто он обнаруживается у афроамериканцев.

Факторы окружающей среды

Факторы окружающей среды, особенно различия в рационе питания, также играют важную роль в риске развития рака простаты. Высокое содержание в пище жиров животного происхождения в западных странах является фактором риска развития РПЖ. В то же время доказано, что азиатская диета, богатая соей, морепродуктами, рисом, грибами шиитаки, рыбой и зеленым чаем, оказывает некоторый защитный эффект и предотвращает развитие РПЖ. Роль диеты в развитии РПЖ подтверждается рядом наблюдений за китайцами и японцами, постоянно проживающими в США, у которых уровень заболеваемости РПЖ гораздо выше, чем у коренных жителей Китая и Японии. Новые исследования подтверждают влияние факторов окружающей среды на рост заболеваемости РПЖ в странах низкого риска, где не проводится агрессивного скрининга, но отмечается влияние западного образа жизни в виде повышения потребления животных жиров с одновременным уменьшением физической активности.

Ожирение является еще одним из факторов риска развития рака простаты, зачастую с более неблагоприятным прогнозом течения болезни. По данным долгосрочного исследования, выявлено, что у мужчин, страдающих ожирением, чаще диагностируется метастатический рак простаты. Ученые пришли к выводу, что ожирение препятствует своевременной диагностике РПЖ. В этом исследовании участвовали 2144 мужчины из

США, у которых за период с 1982 по 2003 г. был диагностирован рак простаты. Результаты исследования показали, что даже если РПЖ распознавался на ранних стадиях, у мужчин с избыточной массой тела или страдающих ожирением в 2 раза больший риск смерти от рака простаты по сравнению с пациентами с нормальной массой тела, что доказывает связь между агрессивностью РПЖ и ожирением.

1.3. ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Радикальное оперативное лечение или лучевая терапия являются наиболее предпочтительными методами лечения, но только локализованных форм РПЖ, поэтому весьма актуальны вопросы ранней диагностики РПЖ.

Ни один из методов диагностики, существующих в настоящее время, не способен точно определить стадию РПЖ. Неточность клинического стадирования такова, что примерно в 30% случаев рака простаты стадия опухоли, определенная как T1/T2, на самом деле является T3/T4. Позитивный хирургический край (ПХК) обнаруживается в 10–20% случаев, клинически стадированных как T1, и в 30–60% случаев, классифицированных как T2. В течение 5 лет после оперативного вмешательства у пациентов с негативным хирургическим краем (НХК) имеется 20% вероятность прогрессии заболевания (по уровню ПСА и клинически), в то время как у пациентов с ПХК она составляет от 40 до 60%.

Данные, полученные с помощью методов визуализации, таких как ТРУЗИ, компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), не являются однозначными и не позволяют установить клиническую стадию РПЖ. Определение уровня ПСА в сыворотке крови и пальцевое ректальное исследование (ПРИ) являются базовыми методами диагностики и скрининга РПЖ. Но ПРИ обладает низкой чувствительностью в диагностике и стадировании

РПЖ, также отмечается незначительная корреляция результатов ПРИ с локализацией и степенью распространения рака простаты.

С начала использования определения ПСА этот метод зарекомендовал себя как наиболее точный в диагностике, стадировании и осуществлении динамического мониторинга РПЖ. В 1997 г. по результатам исследования ERSPC (European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer) было определено, что биопсия простаты необходима всем мужчинам с уровнем ПСА ≥ 3 нг/мл, независимо от результатов ТРУЗИ и ПРИ. Многими мультицентровыми рандомизированными исследованиями доказано, что у мужчин с ПСА, находящимся в пределах от 4 до 10 нг/мл, в случае диагностики РПЖ опухоль не выходила за пределы органа, что позволяло провести радикальное лечение. Тем не менее, только у каждого 4-го мужчины с уровнем ПСА, находящимся в пределах от 4 до 10 нг/мл, диагностируется РПЖ, частота негативных биопсий составляет 70–80%. Низкая специфичность показателя ПСА свидетельствует о том, что его повышение может быть связано также с наличием доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) или простатита. С момента внедрения ПСА в широкую практику рак простаты стал выявляться у пациентов с отсутствием какой-либо симптоматики, особенно в относительно молодом возрасте. Это зачастую приводит к диагностированию клинически незначимого рака простаты, не угрожающего жизни и поэтому не требующего лечения. Эпидемиологические исследования показали, что РПЖ является медленно прогрессирующим заболеванием. Подсчитано, что только 1 из 8 пациентов, выявленных в ходе скрининга, умирает от РПЖ при отсутствии специфического лечения. Гипердиагностика клинически незначимого РПЖ приводит к «ненужному» лечению, что грозит развитием инконтиненции, импотенции как побочных эффектов хирургического лечения и лучевой тера-

пии и негативно отражается на качестве жизни пациентов. Более того, скрининг с использованием ПСА в ряде случаев может привести к пропуску агрессивных форм РПЖ, которые могли быть излечены в случае их своевременной диагностики. Все это говорит о том, что необходим поиск и внедрение новых биомаркеров, которые помогут точнее выявлять рак простаты на ранних стадиях.

1.4. СКРИНИНГ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Программы скрининга РПЖ получили широкое распространение, так как РПЖ является наиболее часто встречающимся онкологическим заболеванием у мужчин в США и Европе. Целью скрининга является выявление пациентов с ранними стадиями рака простаты и отсутствием клинических проявлений, которым показано радикальное лечение. Появление ПСА в 1980-е годы привело к революции в ранней диагностике РПЖ. Тем не менее, скрининг рака простаты имеет как много сторонников, так и противников. В некоторых странах скрининг РПЖ – стандартная процедура. Например, в США, где каждый мужчина, начиная с 50 лет (лица с наследственной предрасположенностью или афроамериканцы – с 40 лет), сдает анализ крови на ПСА и обследуется ректально 1 раз в год до тех пор, пока ожидаемая продолжительность жизни не окажется менее 10 лет. В скандинавских странах, а также в Великобритании, Австрии, Нидерландах нет агрессивной политики скрининга вследствие того, что недостаточно серьезных доказательств влияния скрининга на снижение смертности от РПЖ. Различия в системе здравоохранения и экономические факторы в разных странах также могут влиять на возможность проведения скрининга РПЖ. В ряде стран, где отсутствует политика скрининга РПЖ (например, в Великобритании), в последние годы отмечено снижение смертности от этого заболевания. Причем уровень снижения

Таблица 1.1

Морфологические характеристики рака простаты, выявленного в ходе скрининга по результатам радикальной простатэктомии

Уровень ПСА, нг/мл	n	Пациенты, %		
		шкала Глисона ≥ 7	стадия $\geq pT3$	объем опухоли $< 0,2$ мл
$\leq 2,9$	32	47	19	34
3,0–3,9	18	50	11	17
$\geq 4,0$	166	56	39	10

смертности оказался сопоставимым с таковым в США, где проводится активная политика скрининга РПЖ.

Национальный институт рака США провел оценку данных выявляемости РПЖ за период с 1973 по 1999 г. Этот промежуток времени был разделен на две эры: «pre-ПСА» и «post-ПСА», которая началась в 1980-х годах. До внедрения исследования ПСА постепенный рост выявляемости РПЖ был связан с увеличением количества трансуретральных резекций простаты (ТУРП). После того, как ТУРП стала рутинной операцией, выявляемость РПЖ стабилизировалась приблизительно на одном уровне. Значительный рост выявляемости РПЖ произошел после широкого внедрения ПСА в качестве метода скрининга в конце 1980-х годов. Пик был достигнут в 1992 г., когда диагностировалось 237 случаев рака простаты на 100 000 населения в год. До 1995 г. отмечался постепенный спад выявляемости РПЖ, и, начиная с 1996 г., она находится примерно на одном уровне, который, тем не менее, выше уровня эры «pre-ПСА».

Ранняя диагностика рака простаты основывается на определении ПСА сыворотки крови. Тем не менее, значимый рак простаты может быть выявлен в случае низкого уровня ПСА (≤ 3 нг/мл). В исследовании ERSPC процентное соотношение пациентов с выявленным в ходе скрининга раком простаты со степенью дифференцировки по Глисона ≥ 7 в образцах ткани, полученной в результате простатэктомии, было сходным, независимо от уровня ПСА (табл. 1.1). Более того, у около 20% пациентов

с уровнем ПСА $\leq 2,9$ нг/мл имелась опухоль, вышедшая за пределы простаты. Основным отличием между группами пациентов являлся объем опухолевого поражения: при уровне ПСА $\leq 2,9$ нг/мл объем опухоли составлял 0,2 мл.

Гипердиагностика также является проблемой скрининга РПЖ, что может не зависеть от уровня ПСА, однако чаще встречается при низких его значениях (< 3 нг/мл). Например, в исследовании ERSPC приблизительно у 15% мужчин с уровнем ПСА от 3,0 до 3,9 нг/мл, вероятно, имелась клинически незначимая опухоль, критериями которой являются объем опухолевого узла $< 0,5$ мл и сумма баллов по шкале Глисона от 4 до 5.

Другой проблемной стороной скрининга РПЖ является его диагностика на поздних стадиях. Например, по результатам Канадского рандомизированного исследования выявлено, что примерно у 25% пациентов, подвергшихся скринингу, имелся метастатический рак простаты в стадии T3–T4. Эти исследования наталкивают на мысль, что необходимы новые скрининговые тесты, обладающие большей специфичностью, с помощью которых можно было бы точнее диагностировать клинически значимый рак простаты.

Еще одним недостатком скрининга является то, что секстантная биопсия простаты может привести к необнаружению до 25% случаев РПЖ, являющегося клинически значимым. Например, по результатам одного из исследований, частота выявления рака простаты по данным повторной биопсии составила 10% у пациентов с уровнем ПСА от 4

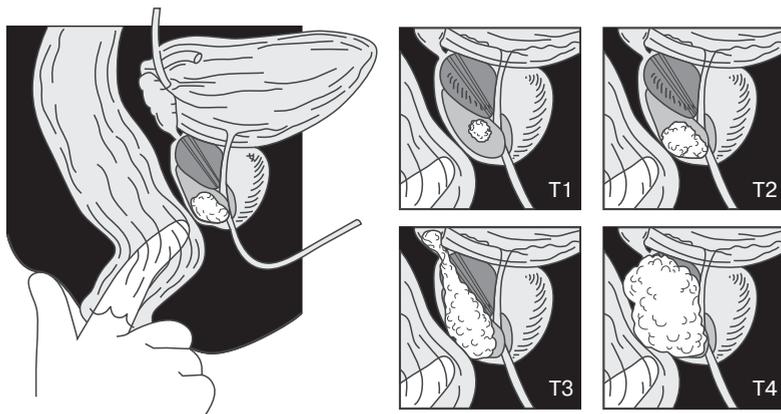


Рис. 1.2. Пальцевое ректальное исследование при разных стадиях РПЖ.

до 10 нг/мл. При этом патоморфологические показатели оказались сходными при сравнении с опухолями, удаленными по результатам первичной биопсии. И только опухоли, выявленные по результатам 3-й биопсии, имели более низкую сумму баллов по Глисон, меньший объем поражения по сравнению с опухолями, распознанными в ходе первичной или повторной биопсии.

В настоящее время уровень ПСА сыворотки крови, данные ПРИ и ТРУЗИ являются показанием для биопсии простаты с целью диагностики и стадирования РПЖ. Согласно последним представлениям, ПРИ и ТРУЗИ не являются обязательными методами скрининга РПЖ. В исследовании ERSPC изначально уровень ПСА ≥ 4 нг/мл и изменения, обнаруженные по результатам ПРИ и/или ТРУЗИ, являлись показаниями для биопсии простаты. Однако оказалось, что изменения по результатам ПРИ при уровне ПСА ≤ 1 нг/мл приводили к диагностированию РПЖ только в 2% случаев. В связи с этим данные ПРИ перестали учитываться в протоколе, а биопсии простаты стали выполняться всем пациентам с уровнем ПСА ≥ 3 нг/мл. Согласно данным этого исследования, включавшего около 8000 мужчин, выяснено, что частота выявляемости РПЖ оказалась идентичной как в группе с пороговым значением ПСА = 3 нг/мл,

так и в группе с порогом нормы – 4 нг/мл. Более того, морфологические характеристики рака простаты, выявленные у пациентов с порогом нормы 3 нг/мл, оказались сходными с морфологическими характеристиками больных, выявленных с помощью первоначальных критериев протокола (ПСА ≥ 4 нг/мл, изменения по данным ПРИ и/или ТРУЗИ).

1.5. ПАЛЬЦЕВОЕ РЕКТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Пальцевое ректальное исследование (ПРИ) – самый простой, дешевый и безопасный метод диагностики РПЖ (рис. 1.2). Однако результаты этого исследования во многом определяются размерами опухоли и ее локализацией. Данные, полученные при пальпации, не всегда легко интерпретировать, но малейшее подозрение является веским основанием для дальнейшего обследования больного. В среднем только в 1/3 случаев пальпируемые узлы предстательной железы впоследствии морфологически верифицируются как рак простаты.

Прогностическая ценность ПРИ довольно низкая. В 1984 г. G.W.Chodak и H.W.Schoenberg обследовали 811 случайно отобранных пациентов в возрасте 50–80 лет, которым выполнялось ПРИ. 38 из 43 пациентов, у которых были обнаружены изменения при ПРИ, вы-

полнялась биопсия простаты. РПЖ был выявлен у 29% обследованных (11 из 38). В большинстве подобных исследований установлен 25% уровень выявления рака простаты по результатам биопсии, проведенной в связи с обнаружением подозрительных участков при ПРИ. 68% всех выявленных опухолей расценивались как клинически локализованные, однако только около 30% оказывались ограниченными пределами простаты после радикальной простатэктомии. По данным Z. Wajzman и T.M. Chu, даже при ежегодном выполнении ПРИ только в 20% случаев по результатам радикальной простатэктомии выявляются локализованные стадии РПЖ. I.M. Thompson и соавт. показали, что у 25% мужчин с распространенным раком простаты не имелось изменений по данным ПРИ. Таким образом, было определено, что чувствительность ПРИ составляет от 55 до 69%, специфичность — от 89 до 97%.

Правильность интерпретации результатов ПРИ во многом зависит от квалификации и опыта исследователя. Часто имеет место недооценка стадии, поскольку небольшие, расположенные в передних отделах железы опухоли, как правило, не пальпируются; ложноположительные результаты наблюдаются у больных с гиперплазией предстательной железы и простатитом. Этот метод, однако, позволяет выявить рак простаты, когда уровень ПСА остается в пределах нормы, и представляет хотя неточные, но полезные данные о стадии заболевания. Результаты ПРИ необходимо оценивать в комплексе с определением уровня ПСА и данными ТРУЗИ.

1.6. МЕТОДЫ ВИЗУАЛИЗАЦИИ

Методы визуализации нашли широкое применение в скрининге РПЖ. Визуализация простаты возможна с помощью ультразвука, особенно при использовании ректального датчика, а также компьютерной томографии (КТ), магнитно-резонансной томографии (МРТ) и радиоизотопного метода. Каждый из

этих методов имеет свои достоинства и недостатки в выявлении различных особенностей РПЖ.

Ультразвуковое исследование

Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза получило широкое распространение, поэтому заслуживает наибольшего внимания. Около половины опухолей диаметром более 1 см выявляется с помощью ультразвука. Особенно возрос интерес к исследованию с внедрением, начиная с 1968 г., ТРУЗИ, позволяющего точнее оценивать состояние простаты, а также определять ее объем (см. рис. 1.3). С 1988 г. повсеместно стала внедряться методика трансректальной биопсии простаты под контролем ректального ультразвукового датчика, что позволило получать образцы тканей из подозрительных участков предстательной железы. Тем не менее, применение ТРУЗИ в качестве метода ранней диагностики РПЖ вызывает множество дискуссий ввиду его низкой специфичности и чувствительности. На основании опыта, суммированного R.L. Waterhouse и M.I. Resnick, было выявлено, что ТРУЗИ имеет низкую чувствительность и специфичность при скрининге. Чувствительность метода оказалась в пределах 71–92% для РПЖ и 60–85% — для субклинических стадий болезни, специфичность колебалась в пределах 49–79%. Исследование имело прогностическое значение в 30% случаев. Чувствительность и прогностическая значимость ТРУЗИ как самостоятельного метода были выше по сравнению с ПРИ. Частота выявления рака среди ТРУЗИ-позитивных пациентов, у которых не выявлено изменений по данным ПРИ и исследования уровня ПСА, значительно ниже. В связи с низкой специфичностью и чувствительностью ТРУЗИ отведена роль вспомогательного диагностического метода, используемого при наличии изменений в скрининговых тестах.

Научные и технические разработки последних лет привели к появле-

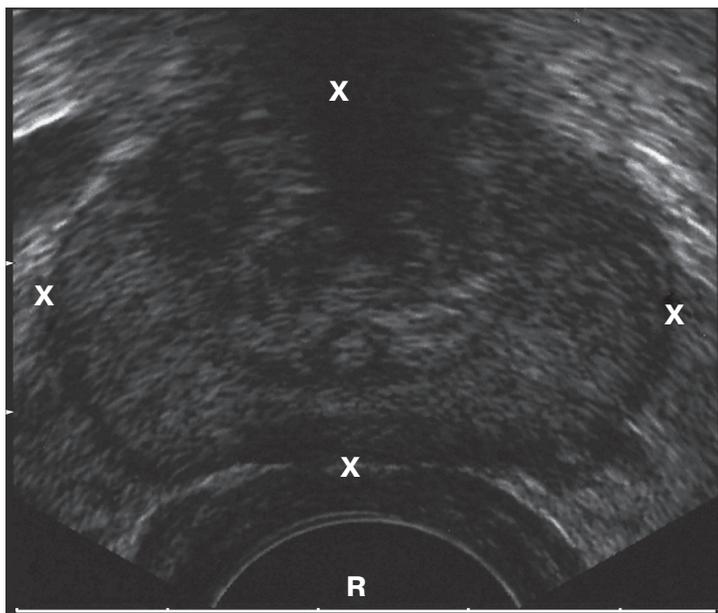


Рис. 1.3. Трансректальное УЗИ.

Символами «X» отмечены границы предстательной железы, символом «R» — ультразвуковой датчик в прямой кишке.

нию новых технологий в ультразвуковой диагностике и, как следствие, современных ультразвуковых аппаратов с возможностью применения цветового эффекта Доплера, получения трехмерного изображения. При необходимости эффект Доплера может быть усилен введением контрастных средств. Новые возможности ультразвука до конца не изучены. В настоящее время имеются данные ряда исследований по этой проблеме.

Хотя ТРУЗИ стало стандартной методикой визуализации при заболеваниях предстательной железы, специфичность и чувствительность этого исследования в диагностике РПЖ все еще низкая, особенно в тех случаях, когда отсутствуют ярко выраженные гипоехогенные участки. Техническое совершенствование стандартной методики ТРУЗИ стало возможным благодаря внедрению новых компьютерных технологий, программного обеспечения, развития микроэлектроники, что позволило создавать компактные ультразвуковые датчики с

возможностями «искусственного интеллекта». Оценка так называемых «серых зон» предстательной железы может быть облегчена с повышением рабочей частоты датчиков.

Создание трехмерного изображения простаты по результатам ТРУЗИ или даже в режиме реального времени является другим перспективным направлением УЗИ. Область применения трехмерного УЗИ предстательной железы обширна. Оно используется для точного измерения объема простаты, избирательного взятия образцов железы во время биопсии, стадирования рака простаты и как метод контроля терапии РПЖ. Ценность трехмерного сканирования может быть повышена при совместном контрастном усилении или доплерографии простаты.

Дополнительная информация о васкуляризации тканей предстательной железы может повысить выявляемость РПЖ. Как известно, участки, пораженные опухолью, отличаются гиперваску-

ляризации. Одним из дополнительных факторов прогноза РПЖ является плотность микрососудов в биоптатах простаты, пораженных раком. В результате нарушения кровоснабжения и кровотока происходит нарушение структуры ткани железы. Эти изменения могут регистрироваться с помощью доплеровской ультразвукографии, что повышает диагностические возможности ТРУЗИ. Доплеровская ультразвукография в зависимости от типа сканирования может быть цветовой и усиленной. **Цветовая доплеровская ультразвукография** позволяет визуализировать кровоток в режиме реального времени. Эта методика дает возможность оценить локальную васкуляризацию и выявить участки с нарушенным кровоснабжением. **Усиленная доплеровская ультразвукография** (рис. 1.4, см. цв. вкл.) является наиболее современным методом ультразвуковой диагностики. При использовании этого метода мельчайшие нюансы яркости цветового сигнала преобразуются в энергию доплеровского сигнала, который зависит от количества эритроцитов, активированных доплеровским эффектом. Усиленная доплеровская ультразвукография обладает большей чувствительностью в диагностике РПЖ. Тем не менее, любые методики доплеровской ультразвукографии малоэффективны при

оценке органов с низким кровотоком или органов, кровоснабжающихся сосудами небольшого диаметра. Эти факторы лимитируют широкое применение доплеровской ультразвукографии в диагностике РПЖ.

Возможно, внедрение ультразвуковых контрастных средств приведет к улучшению визуализации кровоснабжения простаты как органа с низкой скоростью кровотока. Это позволит повысить информативность описанных выше методик ТРУЗИ.

Компьютерная томография

Компьютерная томография (КТ) малого таза не является методом ранней диагностики РПЖ в связи с ее низкими специфичностью и чувствительностью. Это объясняется незначительной разницей в плотности опухолевой и неизменной ткани предстательной железы. Согласно рекомендациям Европейской урологической ассоциации, КТ малого таза показана пациентам с диагностированным РПЖ при уровне ПСА >25 нг/мл. Наибольшую ценность КТ имеет для распознавания метастазов РПЖ в регионарные лимфатические узлы после установления морфологического диагноза (см. рис. 1.5). Подозрение на наличие этих метастазов основывается только



Рис. 1.5. Компьютерная томограмма малого таза. Карандашом указана предстательная железа.

Дмитрий Юрьевич Пушкарь, Павел Ильич Раснер

**ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ
ЛОКАЛИЗОВАННОГО РАКА
ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

Главный редактор: *В.Ю.Кульбакин*

Ответственный редактор: *Е.Г.Чернышова*

Редактор: *М.Н.Ланцман*

Корректоры: *Е.А.Бакаева, О.А.Эктова*

Компьютерный набор и верстка: *Д.В.Давыдов, А.Ю.Кишканов*

ISBN 5-98322-442-5



9 785983 224421

Лицензия ИД №04317 от 20.04.01 г.

Подписано в печать 17.07.08. Формат 70×100/16.

Бумага офсетная. Печать офсетная. Объем 20 п.л.

Гарнитура Таймс. Тираж 1500 экз. Заказ №1834

Издательство «МЕДпресс-информ».

119992, Москва, Комсомольский пр-т, д. 42, стр. 3

Для корреспонденции: 105062, Москва, а/я 63

E-mail: office@med-press.ru

www.med-press.ru

Отпечатано с готовых диапозитивов

в ОАО «Типография «Новости»

105005, Москва, ул. Фр. Энгельса, 46