

Д.Ю.ПУШКАРЬ

РАДИКАЛЬНАЯ ПРОСТАТЭКТОМИЯ

2-е издание, без изменений



Москва
«МЕДпресс-информ»
2004

ГЛАВА 1. ОБСЛЕДОВАНИЕ БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Рак предстательной железы (РПЖ) — часто встречающееся злокачественное новообразование у мужчин. Значительно возрос интерес к проблеме РПЖ, которая стала крайне важной в социальном отношении. Согласно данным статистики, в 1996 г. в США рак предстательной железы был диагностирован у 317 100 пациентов. Подсчитано, что в 1996 г. 41400 больных РПЖ умерли в результате прогрессирования основного заболевания, что составило 14% общей смертности от злокачественных опухолей различной локализации за этот период. По данным прогноза на 2001 г., общее количество новых случаев заболевания РПЖ составило 198 000. При этом предполагаемое число случаев смерти от этого заболевания приблизится к 32000.

Вероятность обнаружения РПЖ у мужчин в возрасте от 40 до 59 лет составляет 1 на 78 (1,28%), в возрасте от 60 до 79 — 1 на 6 (15,6%). В целом, около 3% мужчин имеют шанс умереть от РПЖ. Рак предстательной железы занимает второе место по уровню смертности среди всех злокачественных опухолей в России и США, и показатель этот неуклонно растет.

Обилие статистических данных о США в этой книге не случайно. Многими исследованиями доказана тождественность уровня заболеваемости раком простаты в США и России. Это объясняется схожестью климатических условий, сравнимой численностью населения и многими другими факторами.

Уровень статистической службы США позволяет оперировать большим количеством достоверных цифр, которые при отсутствии отечественных данных по этому вопросу мы и будем предлагать вашему вниманию.

В последние годы пересмотрена морфологическая классификация РПЖ, знание которой определяет тактику лечения и позволяет прогнозировать его отдаленные результаты. Современная классификация приведена в таблице 1.

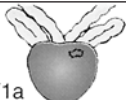



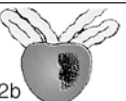
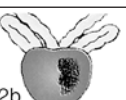

Несколько факторов влияет на подход урологов к диагностике и лечению РПЖ. Ниже мы остановимся на обязательных методах обследования, позволяющих с высокой точностью установить наличие заболевания, определить его стадию, а также выбрать наиболее эффективное лечение.

Трудно преувеличить значение раннего выявления онкологических заболеваний. Открытие простат-специфического антигена (ПСА) как наиболее специфического онкомаркера РПЖ позволяет выявлять это заболевание в ранних стадиях, когда отсутствует экстракапсулярная опухолевая инвазия и имеется реальная возможность излечения больного путем радикальной простатэктоми (далее — радикальная простатэктомия).


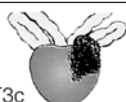
К сожалению, в нашей стране РПЖ у подавляющего большинства пациентов диагностируется в стадии клинических проявлений, когда уже имеется генерализация опухолевого процесса. В России до сих пор отсутствует система наблюде-

Таблица 1

Классификация рака предстательной железы по системе TNM

Основная опухоль (T)		N+ (%)	Пальпируемая опухоль (%)	ПСА (%)
Tx	Первичная опухоль не определяется			
T0	Отсутствие рака простаты			
T1	Опухоль не проявляется клинически, отсутствует по данным ПРИ 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 не более половины доли предстательной железы	18	30	40
T2b	 Объем опухоли более половины доли предстательной железы, но поражена только одна доля	35		
T2b	 Злокачественные изменения определяются в обеих долях простаты			
T3	Опухоль прорастает капсулу предстательной железы			
T3a	 Односторонняя экстракапсулярная инвазия	50	45	70

Окончание табл. 1

Основная опухоль (T)		N+ (%)	Пальпируемая опухоль (%)	ПСА (%)
	Двусторонняя экстракапсулярная инвазия	80	45	70
	Инвазия опухоли в семенные пузырьки			
T4 Опухоль фиксирована или прорастает в другие органы				
T4a	Опухоль прорастает наружный сфинктер или шейку мочевого пузыря, прямую кишку			
T4b	Опухоль прорастает мышцы, поднимающие задний проход, и/или фиксирована к стенкам таза			
Регионарные лимфоузлы (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	Отдаленные метастазы имеются			
M1a	Метастазы в отдаленные лимфатические узлы			
M1b	Метастазы в кости			
M1c	Метастазы в другие органы			

ния за мужчинами старше 50 лет с ежегодными скрининговыми исследованиями, включающими определение уровня ПСА сыворотки крови, пальцевое ректальное исследование, трансректальную ультразвуковую и, при показаниях, биопсию простаты с правильной интерпретацией полученных результатов, радионуклидное сканирование костей скелета, компьютерную и магнитно-резонансную томографию таза и забрюшинного пространства.

Многими исследованиями подтверждено, что программы ранней диагностики РПЖ, которые включают тщательное пальцевое ректальное исследование (ПРИ) и определение уровня ПСА, значительно улучшают выявляемость данного заболевания в начальной стадии.

Не случайно на V Международном совещании по вопросам гиперплазии простаты (Париж, 2000), проводившемся под эгидой ВОЗ, определение ПСА предложено в качестве одного из обязательных методов исследования. Именно этот метод в сочетании с ПРИ – необходимые первичные тесты, на основании которых решается вопрос о дальнейшем углубленном обследовании пациента с симптомами нарушения мочеиспускания, предполагающими наличие инфравезикальной обструкции.

КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПСА

Простат-специфический антиген – наиболее ценный опухолевый маркер, исследование которого в сыворотке крови необходимо для диагностики и наблюдения за течением гиперплазии и рака предстательной железы.

Впервые простат-специфический антиген был выделен R.Nara из семенной жидкости в 1979 г. Тогда же Z.Wang установил его наличие в ткани предстательной железы. Начиная с 1987 г. определе-

ние ПСА широко используется в диагностике РПЖ, при установлении стадии процесса, оценке эффективности лечения и т.д.

По своей природе ПСА – это гликопротеин, вырабатываемый секреторным эпителием предстательной железы (ПЖ). Установлено, что при РПЖ уровень его в сыворотке крови может значительно повышаться. Исследованиями H.Lerog (1993) доказано, что 1 г ткани предстательной железы при ее доброкачественной гиперплазии секретирует 0,35 нг/мл ПСА, в то время как при РПЖ этот показатель возрастает в 10 раз и составляет 3,5 нг/мл. В связи с этим при малом объеме ракового поражения в предстательной железе небольших размеров повышение уровня ПСА может быть таким же, как и у больного с доброкачественной гиперплазией простаты (ДГП) большого размера.

Причинами повышения уровня ПСА могут быть:

- рак простаты;
- воспалительный или инфекционный процесс в простате;
- ДГП;
- ишемия или инфаркт простаты;
- эякуляция накануне исследования.

У больных с ДГП в 50% случаев обнаруживается хронический простатит. При этом уровень ПСА может быть значительно повышен.

Таким образом, повышение уровня ПСА в крови не всегда свидетельствует о наличии злокачественного процесса.

М.К. Brawer с соавт. (1992) исследовали ткань предстательной железы у 81 больного, перенесшего трансуретральную резекцию или открытую простатэктомию при ДГП. До операции у 36 пациентов уровень ПСА превышал 4 нг/мл. При морфологическом исследовании ткани предстательной железы этих больных аденокарцинома выявлена у 11, интраэпителиальная неоплазия

простаты (предраковое поражение) — у 13 и признаки простатита — у 11 больных. Эти данные позволили автору сделать вывод, что ДГП редко сопровождается повышением уровня ПСА.

Клиническая ценность ПСА значительно возрастает при определении различных его форм, соотношение которых соответствует характеру патологического процесса, протекающего в предстательной железе. В 1996 г. очередной съезд Американской урологической ассоциации пришел к выводу о необходимости измерения фракций ПСА с целью дифференциальной диагностики рака и доброкачественной гиперплазии простаты.

ФОРМЫ ПСА

В сыворотке крови ПСА находится в двух формах: свободной и связанной с различными антипротеазами. Содержание свободной формы составляет около 10% от общего количества антигена. Большая часть ПСА (до 90%), лабораторное определение которой возможно, находится в комплексе с α_1 -антихимотрипсином (АХТ). Незначительная часть ПСА, связанная с α_2 -макроглобулином, недоступна для определения обычными иммунологическими методами, так как молекула ПСА находится внутри комплекса. Для выявления этой фракции требуются специальные, более сложные методы лабораторной диагностики.

Поэтому, говоря о ПСА, мы имеем в виду определение двух его форм: свободного ПСА и связанного с АХТ. Понятием «общий» ПСА обозначается сумма концентраций свободного ПСА и связанного с АХТ. При РПЖ увеличивается количество связанной и снижается содержание свободной фракции ПСА при увеличении общей концентрации этого антигена. Показано, что содержание свободной фракции ПСА в сыворотке крови при РПЖ значительно ниже по сравнению с

концентрацией свободного ПСА при доброкачественном процессе ($p < 0,0001$). Именно на этой особенности основан принцип дифференциальной диагностики рака и гиперплазии простаты с использованием показателя ПСА.

Сущность исследования заключается в параллельном определении общего ПСА и свободной фракции ПСА и расчете процента их соотношения — «свободный ПСА/общий ПСА».

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ОПРЕДЕЛЕНИЯ УРОВНЯ ПСА

Большое значение имеет правильная интерпретация полученных значений общего ПСА, от которой зависит дальнейшая тактика исследований. При интерпретации полученных результатов необходимо осторожно подходить к оценке нормы данного теста. До сих пор не существует единого мнения о верхней границе нормы ПСА. В скрининговых программах, как правило, уровень пограничного значения принимается равным 4 нг/мл, основываясь на том, что только у 0,5% мужчин с уровнем ПСА < 4 нг/мл может быть подтвержден диагноз РПЖ. Так как цифра эта незначительна, то экономически нецелесообразно проводить таким пациентам УЗИ и биопсию предстательной железы, учитывая при этом, что условия скрининга предполагают повторное обследование таких мужчин через год.

С другой стороны, установлено, что до 20% больных с морфологически подтвержденным диагнозом РПЖ имеют уровень ПСА до 4 нг/мл. Поэтому более оправдана оценка уровня нормы для каждого обследуемого в соответствии с возрастным диапазоном, что повышает специфичность и чувствительность данного маркера (табл. 2).

Учет диапазона нормы для лиц различных возрастных групп делает ПСА

Таблица 2

Возрастные нормы ПСА в сыворотке крови

Возраст	Среднее значение, нг/мл	Предел нормы, нг/мл
Менее 35 лет	0,75	0–1,54
36–45	0,84	0–1,92
46–55	0,95	0–3,09
56–66	1,135	0–5,36

более селективным опухолевым маркером, благодаря чему, с одной стороны, появляется возможность диагностики РПЖ на самых ранних, курабельных стадиях, а с другой стороны, исчезает необходимость в проведении таких исследований, как трансректальное УЗИ и биопсия простаты.

Другими критериями оценки патологического процесса в простате, которые мы считаем необходимым упомянуть, хотя они и не находят широкого клинического применения, являются расчет плотности ПСА (ПСА D) и оценка изменения уровня антигена с течением времени (ПСА V).

Расчет ПСА D производится простым делением уровня ПСА на объем предстательной железы, измеряемый при ректальном ультразвуковом исследовании. Результат деления, не превышающий 0,15 нг/мл, свидетельствует о доброкачественном процессе в железе. Показатели ПСА D зависят от размеров железы и позволяют отказаться от биопсии, продолжив наблюдение за больным. По заключению Olmsten Country (1994), увеличение показателя ПСА D происходит с каждым десятилетием, и у пациентов в возрасте 70–79 лет он приближается к 0,13 нг/мл.

В то же время повышение уровня ПСА обусловлено не только объемом предстательной железы, но и другими патологическими изменениями в ней, а ре-

зультаты измерения объема железы зависят от методики исследования и опыта специалиста. По справедливому замечанию A.W.Partin (1996), необходимы дополнительные исследования клинического значения расчета ПСА D в дифференциальной диагностике рака простаты.

Уровень ПСА в динамике увеличивается быстрее у больных РПЖ, что объясняется большей скоростью роста ткани злокачественной опухоли. Это позволило вычислить изменение уровня ПСА с течением времени и сравнить эти показатели с таковыми у больных с ДГП. Определение ПСА V является ценным диагностическим тестом для раннего обнаружения РПЖ и определения показаний к биопсии простаты. Из таблицы 3 очевидно, что наилучшие результаты получены при периодичности выполнения контрольных анализов ПСА сыворотки крови один раз в 1,5–2 года.

Критической точкой прироста ПСА в год, выше которой шансы обнаружения РПЖ значительно возрастают, признана 0,75 нг/мл в год. По данным статистики, лишь у 5% пациентов, не страдающих РПЖ, ПСА V выше этого показателя. У 70% больных раком простаты ПСА V превышает 0,75 нг/мл в год. Приведенные данные убеждают в необходимости определения ПСА V у пациентов с различными заболеваниями простаты и у всех пациентов, которым проводится скрининговое обследование. Увеличе-

Таблица 3

Чувствительность и специфичность ПСА V в зависимости от периодичности контрольных исследований

Время (годы)	Чувствительность (%)	Специфичность (%)
0,5	63	71
1,0	67	83
1,5	67	90
2,0	66	93
3,0	63	97
4,0	—	98

ние уровня ПСА при нормальных данных ПРИ является высокоспецифичным только при очень больших значениях (около 20 нг/мл и выше).

Поэтому при высоких цифрах общего ПСА биопсия предстательной железы должна проводиться в обязательном порядке, не дожидаясь результатов исследования уровня свободного ПСА.

Уровень общего ПСА более 50 нг/мл указывает на экстракапсулярную инвазию в 80% случаев и поражение региональных лимфатических узлов у 66% больных (Stamey T.A., 1990).

Исследованиями J.Rana (1992) показано, что результаты ПСА более 100 нг/мл указывают на наличие метастазов (региональных или отдаленных) в 100% случаев.

Корреляция уровня ПСА и степени злокачественности РПЖ по шкале Глисона при микроскопическом исследовании изучалась различными учеными. T.A.Stamey (1994) выявил корреляцию между уровнем ПСА и степенью злокачественности опухоли. В настоящее время считается, что увеличение ПСА до 15 нг/мл и более вместе с низкодифференцированным типом опухоли (5 баллов или выше по шкале Глисона) в 50% случаев указывает на экстракапсулярную инвазию. Это обстоятельство долж-

но приниматься во внимание при определении показаний к радикальной простатэктомии.

Наибольшие трудности возникают при интерпретации значений общего ПСА в диапазоне от верхней границы нормы до 10–20 нг/мл.

Проведенные исследования свидетельствуют о том, что частота РПЖ у пациентов с концентрацией общего ПСА от 4 до 15 нг/мл и нормальными результатами ПРИ достигает, по разным данным, от 27 до 37%.

Основным для клинициста является осознание возможности выявления с помощью исследования ПСА субклинических форм РПЖ без признаков экстракапсулярной инвазии (стадии T1 и T2), когда возможна радикальная простатэктомия. По данным J.Myrtle (1986), показатели общего ПСА в сыворотке больше 4 нг/мл наблюдались у 63% больных РПЖ в стадии T1 и у 71% больных – в стадии T2. При экстракапсулярных поражениях (стадии T3 и T4) повышение уровня ПСА наблюдалось в 88% случаях. С целью более точной интерпретации повышенных значений общего ПСА необходимы исследование концентрации свободного ПСА и расчет соотношения «свободный ПСА/общий ПСА».

Определение различных фракций ПСА и расчет их соотношения делают этот маркер максимально специфичным с точки зрения дифференциальной диагностики рака и гиперплазии железы, давая возможность более дифференцированно определять показания для углубленного обследования больных группы риска.

При значении этого соотношения ниже 15% требуется проведение УЗИ и биопсии. Если этот показатель превышает 15%, необходимо наблюдение и повторное обследование через 6 мес.

Показатель 15% является общепринятой границей при дифференциальной диагностике гиперплазии и рака предстательной железы.

Измерение ПСА в сочетании с ПРИ и трансректальной ультрасонографией позволяет значительно улучшить диагностику РПЖ. Расчет соотношения свободного и общего ПСА должен применяться у всех больных при необходимости дифференциального диагноза ДГП и РПЖ.

ПОКАЗАНИЯ К ИССЛЕДОВАНИЮ УРОВНЯ ОБЩЕГО И СВОБОДНОГО ПСА

Возможность определения специфических форм ПСА в сыворотке крови позволила нам, опираясь на данные литературы и используя результаты собственных исследований, разработать алгоритм дифференциальной диагностики злокачественных и доброкачественных заболеваний предстательной железы.

Предлагаемый алгоритм принципиально одинаков как для урологических больных на начальном этапе их обследования, так и при организации скрининговых программ, когда первичными методами обследования здоровых мужчин являются только ПРИ и ПСА (см. схему).

Показания для обследования здоровых мужчин:

- а) лица старше 50 лет, а в случаях отягощенного семейного анамнеза — старше 40 лет;
- б) предполагаемая продолжительность жизни более 10 лет;
- в) возможность проведения терапевтических мероприятий.

Пальцевое ректальное исследование является простым, доступным и дешевым методом исследования ПЖ. При проведении этой процедуры опытным врачом правильный диагноз обычно может быть установлен не более чем в 30% случаев. Как любой субъективный метод он недостаточен для постановки диагноза и тем более для установления стадии процесса.

В настоящее время показано, что уровень показателя ПСА коррелирует с частотой выявления РПЖ, поэтому данный показатель признается важнейшей составной частью любой программы раннего выявления РПЖ.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПОКАЗАТЕЛЯ ПСА У БОЛЬНЫХ ВО ВРЕМЯ КОНСЕРВАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ РПЖ И ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ РЕЦИДИВОВ ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОЙ ПРОСТАТЭКТОМИИ И ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

В связи с тем, что секреция ПСА непосредственно зависит от объема опухоли и прямо пропорциональна ее росту, определение ПСА используется у больных, подвергшихся радикальной простатэктомии, а также лучевой или гормональной терапии. Измерение уровня ПСА прежде всего необходимо для контроля эффективности проведенного лечения и возможности раннего выявления рецидива РПЖ.

После радикальной простатэктомии при отсутствии экстракапсулярной инвазии в организме больного не остается