

Стадирование рака предстательной железы: обзор современных данных. Практические рекомендации по применению различных диагностических методов при раке предстательной железы.

Б. Я. Алексеев, И. Г. Русаков, К. М. Ньюшко
МНИОИ им. П. А. Герцена

Стадирование рака предстательной железы (РПЖ) включает комплекс методов, направленных на определение первичной распространённости опухоли, состояния регионарных лимфатических узлов, а также выявление отдаленных метастазов. От точности стадирования РПЖ зависит выбор рациональной тактики лечения больного, а также определение прогноза заболевания. Максимально правильное установление клинической стадии РПЖ является актуальной задачей онкоурологии и подразумевает комплексное использование основных методов диагностики: клинических (пальцевое ректальное исследование, общий осмотр), лабораторных (определение уровня ПСА сыворотки, биохимический анализ крови), а также методов визуализации (трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ), КТ, МРТ, ПЭТ, сцинтиграфия костей и лимфатических узлов).

Пальцевое ректальное исследование (ПРИ) является самым простым и безопасным методом диагностики и стадирования РПЖ [1]. Несмотря на малую информативность и субъективный характер данных, качество интерпретации которых во многом зависит от опыта врача, проводящего исследование, данный метод является начальным этапом диагностики РПЖ и определения клинической стадии процесса. При проведении ПРИ обращают внимание на контуры железы, её консистенцию, подвижность, наличие узловых образований, выраженность междолевой бороздки, смещаемость слизистой прямой кишки. Подозрительные данные ПРИ являются показанием к проведению дальнейшего детального обследования больного. Чувствительность метода при определении клинической стадии РПЖ не превышает 30% [1].

Определение концентрации ПСА сыворотки не утратило своей актуальности на сегодняшний день. Несмотря на результаты проведенных клинических исследований, показавших снижение эффективности ПСА-диагностики, ПСА остается значимым маркером как в случае диагностики РПЖ, так и при определении клинической стадии процесса. В 2004 году Thompson IM с соавт. [2] опубликовали результаты многоцентрового рандомизированного плацебоконтролируемого исследования по изучению возможности профилактики РПЖ финастеридом (РСРТ), включившее 18882 больных РПЖ. 9459 (50%) испытуемых получили плацебо. У 2950 из 9459 (31,2%) пациентов, получавших плацебо, уровень ПСА составлял менее 4 нг/мл, а данные ПРИ и ТРУЗИ не отличались от нормы. Медиана наблюдения составила 7 лет. Всем испытуемым в конце исследования выполняли биопсию предстательной железы (ПЖ) под контролем трансректального ультразвукового исследования (ТРУЗИ). Исследование показало, что у 449 (15,2%) больных из 2950 с ПСА < 4 нг/мл, нормальными данными ПРИ и ТРУЗИ обнаружен РПЖ при биопсии. Вероятность выявления РПЖ при биопсии в зависимости от уровня ПСА по данным РСРТ представлена в таблице:

Уровень ПСА	до 0,5 нг/мл	0,6-1 нг/мл	1,1-2 нг/мл	2,1-3 нг/мл	3,1-4 нг/мл
% РПЖ при биопсии (от 449 больных)	6,6%	10,1%	17,0%	23,9%	26,9%

Средний уровень ПСА у 2501 испытуемого без РПЖ составил $1,34 \pm 0,86$ нг/мл, а у 449 больных с выявленным РПЖ - $1,78 \pm 0,92$ нг/мл ($p < 0,001$). Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о необходимости снижения предельного значения ПСА [2] с 4 нг/мл до 1,4 нг/мл у мужчин до 60 лет (чувствительность – 74%; специфичность – 79%) и до 2,1 нг/мл у мужчин старше 60 лет (чувствительность – 68%; специфичность – 70%). Тем не менее, нет определённого общего дискриминационного уровня ПСА с оптимальными результатами чувствительности и специфичности для всех мужчин (необходима стратификация по возрасту, расе). Вероятность выявления РПЖ, включая низкодифференцированные опухоли, а также местно-распространённый процесс достаточно высока во всех группах с любым уровнем ПСА [2]. Однако, у больных РПЖ, верифицированном при биопсии, при уровне ПСА до 10 нг/мл онкологический процесс с большей вероятностью окажется локализованным. При уровне ПСА 10-20 нг/мл – местно-распространённым. У больных с уровнем ПСА сыворотки более 20 нг/мл необходимо исключить метастатическое поражение лимфатических узлов, а более 50 нг/мл – наличие отдалённых метастазов. Отношение свободного ПСА к общему, плотность ПСА, скорость прироста играют немаловажную роль в диагностике РПЖ. В оценке распространённости процесса их значение менее важно.

Определённое значение в оценке распространённости процесса играют рутинные лабораторные анализы. Так, повышение уровня щелочной фосфатазы у больного РПЖ более 1000 ЕД/л по данным биохимического анализа крови практически в 100% случаев свидетельствует о наличии костных метастазов (3-5). Wang ZL с соавт. (5) считают, что сканирование костей следует выполнять всем больным верифицированным РПЖ с уровнем щелочной фосфатазы более 90 ЕД/л.

ТРУЗИ и биопсия ПЖ являются третьим основным этапом диагностики и стадирования РПЖ. ТРУЗИ позволяет не только визуализировать опухолевый узел в ПЖ, но и оценить его размер, а также отношение к капсуле железы и семенным пузырькам. Недостатком метода является существенная зависимость его информативности от квалификации специалиста, проводящего исследование. Чувствительность методики при стадировании РПЖ составляет 20-30% [1]. Цифровое доплеровское картирование позволяет повысить диагностическую чувствительность и информативность метода при определении экстракапсулярной инвазии,

а также инвазии семенных пузырьков.

Биопсия ПЖ должна выполняться только трансректально и под контролем УЗИ. На информативность метода существенно влияет количество взятого на исследование материала. Чем больше точек, из которых выполняется биопсия, тем больше материала для исследования и достовернее результат. Так, по данным Terris MK с соавт. [6] точность биопсии при установлении клинической стадии РПЖ возрастала с 22% при выполнении 6-точковой биопсии до 37-45% (в зависимости от объема железы и количества биопсийных столбиков) при расширенной биопсии более чем из 12 точек. Определение дифференцировки опухоли по шкале Глисона, объем низкодифференцированных опухолей (с градацией 4 и выше), процент рака в биоптате и его длина в биопсийном столбике, а также оценка периневральной инвазии и инвазии семенных пузырьков являются основными прогностическими факторами, которые должны учитываться при оценке распространенности процесса и могут быть получены при биопсии. Периневральная инвазия в биопсийном столбике, как правило, свидетельствует о наличии экстракапсулярной инвазии опухоли.

Низкодифференцированные опухоли с суммой баллов ≥ 7 по шкале Глисона, объем опухолей с градацией 4 и более $\geq 50\%$ от всего объема опухоли в биоптате свидетельствуют о наличии агрессивного РПЖ, который с большей вероятностью окажется местно-распространенным или лимфогенно-диссеминированным. Объем опухоли $\geq 50\%$ от общего объема ткани в биопсийном столбике также характеризует распространенную опухоль предстательной железы с большей вероятностью с нарушением целостности капсулы [26].

Достаточное количество материала, взятого при биопсии – основа точной диагностики и адекватного стадирования процесса. Так, по данным Elabbady A. A. с соавт. [26] расхождения между послеоперационным и биопсийным патологоанатомическими заключениями в определении дифференцировки опухоли по шкале Глисона при выполнении 6-точковой биопсии составляют 50%, а при 12-точковой – только 14,8%. Таким образом, разногласия в установлении градации опухоли, и, как следствие, возможные ошибки при установлении клинической стадии РПЖ при выполнении 6-точковой биопсии возникают на 35,2% чаще, чем при 12-точковой. Объем ПЖ также должен учитываться при выполнении биопсии (чем больше объем железы, тем больше количество точек, из которых необходимо брать биопсию). Terris с соавт. [6] показали, что 6-точковая биопсия позволяет адекватно установить распространенность процесса у 38 % больных с объемом ПЖ менее 50 см³ и только у 23 % больных с объемом железы более 50 см³. Таким образом, количество точек при выполнении биопсии ПЖ должно быть не менее 6 (оптимальное количество – 12). Диаметр игл для биопсии должен быть не менее 18 Гауджи, а длина столбика ткани – не менее 15-17 мм. По данным Scardino с соавт. [7] чувствительность стандартной 12-точковой биопсии при оценке распространенности РПЖ составляет 84 %. Таким образом, чем больше материала взято на исследование, тем точнее прогнозируемый результат. Однако увеличение количества точек при выполнении биопсии повышает вероятность возникновения осложнений. Наиболее распространенными осложнениями трансректальной биопсии предстательной железы являются ректальное кровотечение, макрогематурия вследствие повреждения мочевого пузыря или уретры, гемоспермия, развитие абсцесса предстательной железы, эпидидимит, а также острая задержка мочи. Макрогематурия является наиболее частым осложнением, она наблюдается в 9-47 % случаев [6] и, как правило, не носит выраженного характера. Вероятность других осложнений крайне мала. Для прогнозирования распространенности процесса на основании данных ПРИ, ТРУЗИ, дифференцировки опухоли по данным биопсии, а также концентрации ПСА сыворотки Partin с соавт. [8-10] разработаны таблицы, показавшие свою эффективность у больных РПЖ. Их использование высоко информативно при определении вероятности локализованного или местно-распространенного процесса, а также оценке вероятности опухолевой инвазии семенных пузырьков и наличия метастазов в лимфатические узлы. Так, по данным Partin с соавт. [10] вероятность выявления местно-распространенного процесса при уровне ПСА менее 2,5 нг/мл и дифференцировке опухоли по шкале Глисона 2-4 бала составляет 1-11% при T1c клинической стадии процесса, а при T2c – 3-29%. При дифференцировке опухоли 8-10 баллов и уровне ПСА до 2,5 нг/мл вероятность выявления pT3a стадии при плановом морфологическом исследовании составляет 20-38% при клинической стадии T1c и 21-48% при T2c. Вероятность обнаружения pT3b стадии составляет соответственно 1-10% и 2-19%. Средняя вероятность обнаружения метастазов в лимфатических узлах составляет 1% и 10% соответственно. Комплексное использование основных прогностических факторов (ПСА, данных ПРИ, ТРУЗИ и биопсии) позволяет определить клиническую стадию с точностью до 70-85%. Так, по данным Briganti A. и соавт. [27] номограммы, разработанные на основании комплексного использования в качестве прогностических факторов клинической стадии процесса, уровня ПСА сыворотки, а также дифференцировки опухоли, количества позитивных биоптатов, процента опухолевой ткани в биоптате и объема низкодифференцированных опухолей по данным биопсии обладают 76% точностью. В исследование включено 602 больных клинически локализованным и местно-распространенным РПЖ, которым выполнили радикальную простатэктомию и расширенную лимфаденэктомию. После морфологического исследования препаратов с использованием регрессионного анализа определили прогностическую значимость данных факторов в отдельности и при комплексном их использовании для определения клинической стадии процесса. Моновариантный анализ прогностического значения уровня ПСА, клинической стадии и данных биопсии в отдельности показал диагностическую эффективность в определении стадии РПЖ 63%, 58% и 73% соответственно.

Для уточнения стадии РПЖ широко используются различные методы визуализации: КТ, МРТ и др. МРТ с эндоректальной катушкой и магнитно-резонансная спектроскопия (МРС) обладают большей разрешающей способностью, чем КТ и являются методом выбора у больных РПЖ. Так, в исследовании Hasumi с соавт. [11] диагностическая эффективность МРС составила 84,2% при диагностической чувствительности 81,3% и специфичности 100%, что сопоставимо с диагностической эффективностью МРТ с применением эндоректальной катушки. МРТ и МРС могут быть рекомендованы для уточняющей диагностики экстракапсулярного распространения опухоли, а также метастатического поражения лимфатических узлов у больных РПЖ с высоким риском локо-регионарного распространения или метастазирования.

На сегодняшний день разработаны новые перспективные методы диагностики распространенности процесса

у больных РПЖ. Среди них наиболее широкое распространение получили методики, основанные на применении радиофармпрепаратов (РФП). Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) применяется для диагностики РПЖ относительно недавно. Метод основан на повышенном накоплении глюкозы, меченной радиоизотопом, в клетках опухоли, в том числе и у больных РПЖ. Как правило, используется радиоизотоп ^{11}C -холин, где в качестве радиоактивной метки используется атом углерода ^{11}C . По данным Picchio с соавт. [12] ПЭТ с использованием 1-флуоро-2-дезоксиглюкозы в качестве радиометки может быть полезна для диагностики отдаленных метастазов и метастазов в лимфатических узлах, а также уточнения местного распространения процесса. ПЭТ с использованием ^{11}C -холина позволяет выявить отдаленные метастазы в 50% случаев. Недостатками ПЭТ являются высокая стоимость оборудования и реактивов.

Сцинтиграфия с использованием антител к компонентам мембраны раковых клеток, меченных изотопом ^{111}In (препарата ПростаСцинта или ^{111}In sarcogab pentetide), является альтернативой ^{11}C -холиновой ПЭТ. Простасцинт – мышинные антитела, меченные ^{111}In , избирательно фиксируются на мембране клеток РПЖ, а радиоактивность от метки регистрируется при выполнении радиоизотопного сканирования. Чувствительность сцинтиграфии с использованием ПростаСцинта по данным Brassell SA с соавт. [13] составляет 75%, специфичность – 86%, а эффективность – 81%.

Сканирование костей с использованием РФП, меченного $^{99\text{m}}\text{Tc}$, широко используется для диагностики костных метастазов у больных РПЖ. РФП способен избирательно накапливаться в зонах деструкции и повышенного синтеза костной ткани, что регистрируется при проведении сканирования на гамма-камере. Метастатические очаги регистрируются в виде «горячих» зон, накопивших РФП. Выполнение радиоизотопного сканирования костей показано больным РПЖ с уровнем ПСА более 20 нг/мл. При уровне ПСА менее 10 нг/мл вероятность наличия отдаленных метастазов составляет менее 1% и выполнение сцинтиграфии костей является необязательным [10, 14, 15].

Основную роль в определении лимфогенного метастазирования у больных РПЖ играет тазовая лимфаденэктомия (ТЛАЭ). Метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов (ЛУ) является важным прогностическим признаком при стадировании РПЖ и требует назначения немедленной гормональной терапии. Стандартная ТЛАЭ подразумевает удаление клетчатки с ЛУ по ходу наружных подвздошных сосудов от пахово-бедренного нерва латерально далее вглубь по стенке малого таза до obturatorного нерва, каудально до бедренного канала и краниально до бифуркации общей подвздошной артерии, из развилки которой удаляются ЛУ. Стандартная лимфодиссекция не предполагает удаление клетчатки с ЛУ по ходу внутренней подвздошной артерии, а также из пресакральных зон. Однако, как показывает ряд исследований, гиподиагностика метастатического поражения тазовых ЛУ возникает именно вследствие ограничения объема лимфодиссекции вышеуказанными зонами. По данным ряда авторов диагностическая эффективность стандартной ТЛАЭ снижается на 15-26% по сравнению с расширенной ТЛАЭ, при которой в блок удаляемых тканей включают внутреннюю подвздошную и пресакральную клетчатку [16, 17, 20]. Чувствительность стандартной ТЛАЭ составляет 50-80 %, специфичность – 80-90%. Расширенная ТЛАЭ обладает значительно большей диагностической эффективностью. Чувствительность метода составляет 80-95%, специфичность – 85-97% [16, 17]. Однако расширенная ТЛАЭ ассоциирована с большей вероятностью возникновения осложнений, среди которых основными являются интраоперационное кровотечение и развитие лимфорей в послеоперационном периоде. Так, вероятность интраоперационного кровотечения при выполнении расширенной ТЛАЭ составляет 10-27%, стандартной – 0-2%. Длительная лимфорей в послеоперационном периоде и формирование лимфокист, требующих дренирования наблюдается у 5-10% больных после расширенной ТЛАЭ и только у 2-7% после выполнения стандартной ТЛАЭ [17, 20].

С целью улучшения диагностических результатов ТЛАЭ и снижения возможных осложнений в последнее время разработан ряд перспективных методик, среди которых наибольшее распространение получила ТЛАЭ с выполнением радиоизотопной лимфосцинтиграфии (РЛСГ). Методика используется для уточняющей диагностики метастатического поражения регионарных ЛУ у больных РПЖ. РЛСГ применяется для выявления так называемых «сторожевых» лимфатических узлов (СЛУ) – лимфоузлов в определенном для данного органа бассейне, которые являются первым барьером на пути миграции опухолевых клеток от первичной опухоли. В СЛУ в первую очередь осуществляется отток лимфы от данной опухоли. У больных РПЖ с целью определения СЛУ при радиоизотопной лимфосцинтиграфии используют лимфотропный РФП (Nanociss), способный к избирательному накоплению в лимфатических узлах [16-21]. Определение СЛУ посредством РЛСГ позволяет существенно оптимизировать диагностические результаты лимфаденэктомии. По данным ряда авторов [16-21] диагностическая чувствительность РЛСГ составляет 80-90%, специфичность – 90-100%, а диагностическая эффективность – 97%. По данным МНИОИ им. П. А. Герцена чувствительность РЛСГ составляет 83%, специфичность – 87%, диагностическая эффективность – 85%. РЛСГ с определением СЛУ целесообразно выполнять больным РПЖ с высоким риском наличия лимфогенных метастазов (уровень ПСА > 10 нг/мл, дифференцировка опухоли по Глиссону ≥ 5 баллов, клиническая стадия процесса T1b и выше). До предполагаемой лимфодиссекции РФП вводят под капсулу ПЖ и оценивают его распределение в лимфатических узлах через 1,5-2 часа после введения посредством сканирования на гамма-томографе. Определяют ориентировочное расположение СЛУ, которые визуализируются как «горячие» участки, накопившие РФП. Затем приступают к этапу операции. Во время лимфаденэктомии СЛУ определяют при помощи портативного гамма-сканера. Обнаруженные СЛУ подлежат удалению во время диагностической лимфаденэктомии.

Определение молекулярно-генетических маркеров является новым перспективным направлением диагностики, стадирования и прогноза у больных РПЖ. Так, по данным Ferrari A. С. с соавт. [24] определение уровня экспрессии РНК простатспецифического матричного антигена в ЛУ после ТЛАЭ позволяет повысить чувствительность метода на 79 % по сравнению со стандартным гистологическим исследованием ЛУ. В исследовании, включившем 358 больных после радикальной простатэктомии Kurek R. с соавт. [25] показали существенную зависимость экспрессии матричного РНК мембранного антигена от уровня дифференцировки

опухоли. Saleem M. с соавт. [25] показали значение матриптазы (трансмембранной сериновой протеазы II типа) в прогрессии раковых клеток у больных РПЖ. Авторами установлено, что уровень этого фермента, а также экспрессия матричной РНК, участвующей в его синтезе, значительно выше в клетках опухоли по сравнению с клетками нормального эпителия предстательной железы. Кроме того, уровень экспрессии м-РНК напрямую коррелирует со степенью дифференцировки опухоли, а также вероятностью наличия экстракапсулярной инвазии, инвазии семенных пузырьков и метастатическим поражением ЛУ. Таким образом, при стадировании РПЖ необходимо использовать весь комплекс основных и уточняющих методов диагностики. Только комплексное использование вышеперечисленных методов и факторов прогноза позволяет наиболее адекватно установить клиническую стадию процесса и выработать рациональную тактику лечения больного РПЖ.