

НИИ онкологии
им. проф. Н.Н. Петрова
Минздрава РФ,
Санкт-Петербург

Скрининг мужского населения, стандартное обследование пациентов, классификация рака предстательной железы

А. В. Воробьев, канд. мед. наук

Совершенно очевидно, что установление диагноза рака предстательной железы и определение клинической стадии болезни являются необходимыми, но не достаточными условиями для проведения адекватного лечения. В настоящее время остро ощущается потребность в прогнозировании таких важных параметров, как агрессивность естественного течения заболевания, чувствительность опухоли к эндокринной и цитостатической терапии, склонность к рецидивированию после простатэктомии или лучевого лечения. По-видимому, в ближайшие годы выявление факторов прогноза будет неуклонно интегрироваться в диагностический процесс, и характеристика биологических особенностей опухоли станет неотъемлемой частью клинического диагноза.

Отсутствие клинических симптомов в ранних стадиях рака предстательной железы определило необходимость разработки системы скрининга мужского населения с целью активного выявления пациентов, страдающих локализованными формами болезни.

Особую актуальность диагностика опухолей предстательной железы в доклинической стадии приобрела за последние 15–20 лет благодаря появлению реальных шансов на радикальное излечение. Возможность оказания эффективной помощи больным с хорошими 10-летними результатами, в свою очередь, обусловлена усовершенствованием хирургической техники простатэктомии и успешным развитием лучевой терапии, включая современные методики брахитерапии.

Чаще всего раком предстательной железы заболевают в возрасте 50 лет и старше; однако среди мужчин с отягощенной наследственностью (сыновья и братья больных раком предстательной железы) вероятность заболевания увеличивается с 40 лет [21, 22, 26]. Считается, что предрасположенность к раку предстательной железы в более молодом возрасте характерна также для афроамериканцев.

Большинство исследователей считают целесообразным проведение скрининговых мероприятий у мужчин, начиная с 40–50 лет [11, 26]. В то же время, как показывает клинический опыт, пациенты могут быть значительно моложе 40 лет, в связи с чем молодой возраст никогда не должен рассматриваться в качестве аргумента для исключения у больного рака предстательной железы [5]. Можно предположить, что по мере усовершенствования методики и удешевления скрининга контингент обследуемых будет расширяться за счет лиц более молодого возраста.

Верхняя возрастная граница для лиц, подлежащих профилактическому обследованию с целью выявления доклинических форм рака предстательной железы, обычно определяется как 70–75 лет.

Считается, что к 70 годам здоровье большинства мужчин существенно подорвано хроническими заболеваниями, главным образом, болезнями сердечно-сосудистой системы, в связи с чем у пациентов имеются серьезные противопоказания к выполнению обширных и травматичных радикальных операций по поводу рака предстательной железы. Оценка тяжести общесоматической патологии часто приводит к печальному заключению, что ожидаемая продолжительность жизни больного составит, по всей вероятности, менее 10 лет. Выявление рака предстательной железы в доклинической стадии для таких пациентов не является актуальным, так как результаты применяемой обычно антиандрогенной терапии весьма несущественно зависят от степени местного распространения опухоли. Изложенные выше соображения используются для оправдания постулата, согласно которому среди мужчин старше 70–75 лет проведение скрининговых мероприятий не показано, а обследование с целью диагностики рака предстательной железы без ущерба для продолжительности и качества жизни может быть начато только при появлении клинических симптомов. Соглашаясь с такой концепцией в целом, следует отметить, что она не является безупречной, так как состояние здоровья и биологический возраст пациентов далеко не всегда могут быть охарактеризованы числом прожитых лет.

Программы скрининга предусматривают проведение обследования с периодичностью 1 раз в год, а для лиц, отнесенных к группе повышенного риска – 1 раз в 6 мес [26].

Идеального диагностического теста на рак предстательной железы, т. е. теста, обладающего высокой чувствительностью и абсолютной специфичностью, к сожалению, до настоящего времени нет. Поэтому большинство диагностических программ, в том числе и скрининговых, базируются на сочетанном использовании трех методов – анализа крови на простатический специфический антиген (ПСА), пальпации предстательной железы через прямую кишку (ПРИ) и ультразвукового исследования ректальным датчиком (ТРУЗИ).

Главным компонентом скрининга в настоящее время, безусловно, является количественное определение в сыворотке крови простатического специфического антигена (ПСА). Тест характеризуется хорошей воспроизводимостью, высокой чувствительностью, неинвазивностью, сравнительно небольшой стоимостью и позволяет обследовать многочисленные группы мужского населения [2, 21]. Выполнение теста не требует непосредственного контакта исследуемого с врачом, что делает анализ еще более привлекательным для массового применения.

Простатический специфический антиген впервые был выделен группой исследователей во главе с M.Wang в 1979 г. и представляет собою гликопротеид, продуцируемый секреторными клетками эпителия предстательной железы и обладающий протеолитической активностью. Основное количество ПСА сосредоточено в протоках и ацинусах предстательной железы, является составной частью простатического секрета и способствует разжижению семенной жидкости.

В физиологических условиях не более 0,1% всего количества ПСА проникает через базальную мембрану и попадает в кровь. При поступлении в кровь ПСА связывается с содержащимися в ней ингибиторами протеаз, в результате чего в сыворотке крови можно обнаружить как свободный антиген, так и ПСА в связанных молекулярных формах, не обладающих специфической ферментативной активностью – преимущественно в комплексе с α_1 -антихимотрипсином и α_2 -макроглобулином.

Повышение уровня ПСА в сыворотке крови отмечается при различных по этиологии состояниях, сопровождающихся нарушением барьера между системой протоков предстательной железы и кровеносным руслом. Наиболее часто к повышению уровня ПСА приводят воспалительные процессы (простатит, абсцесс), доброкачественная гиперплазия и злокачественные новообразования предстательной железы. Нельзя забывать, что урологические манипуляции, травмирующие предстательную железу, тоже сопровождаются увеличением ПСА [6].

Таким образом, обладая органоспецифичностью, ПСА не является специфически-опухолевым маркером, чем объясняется значительное количество ложноположительных заключений при использовании ПСА в качестве теста для скрининга с целью выявления рака.

Строго говоря, органоспецифичность ПСА также не абсолютна – исследования последних лет показали, что ПСА может быть обнаружен в эндометрии, ткани молочной железы, женском молоке, в опухолях надпочечника и в ткани опухоли при почечно-клеточном раке. Однако клинического значения экстрапростатическая продукция ПСА не имеет, так как концентрация антигена при этом чрезвычайно мала [21].

Уровень ПСА имеет тенденцию к увеличению с возрастом [19]. Поэтому понятие «допустимой верхней гра-

ницы нормы» для разных возрастных групп различно и колеблется от 2,5 нг/мл для мужчин 40–49 лет до 6,5 нг/мл в 70–79 лет (таблица).

Обычно верхней границей нормы считают ПСА=4,0 нг/мл, однако, в последние годы прослеживается тенденция к детальному обследованию лиц с меньшим уровнем ПСА вплоть до 2,5 нг/мл.

Для того, чтобы дифференцировать повышение ПСА, вызванное воспалительными процессами, от увеличения ПСА, обусловленного злокачественной опухолью предстательной железы, рекомендуется повторное выполнение теста после курса антибактериальной терапии. Противовоспалительное лечение в течение 3–4 нед обычно приводит к нормализации ПСА у больных простатитом; при раке предстательной железы уровень антигена под влиянием антибактериальных препаратов не уменьшается.

Наибольшие диагностические трудности вызывает увеличение ПСА, обусловленное доброкачественной гиперплазией («аденомой») предстательной железы. Умеренное повышение уровня ПСА в диапазоне, именуемом «серой зоной» и соответствующем 4–10 нг/мл, более чем в 70% случаев вызывается доброкачественной гиперплазией [26]. Это обстоятельство дает основание говорить о значительном количестве ложноположительных заключений по данным теста на ПСА, что, в свою очередь, приводит к необходимости выполнения большего числа биопсий предстательной железы.

Стремление к повышению точности дифференциальной диагностики рака и доброкачественной гиперплазии предстательной железы с использованием ПСА привело к выявлению ряда дополнительных диагностических признаков.

Наибольшее распространение получила методика, основанная на вычислении отношения свободного ПСА к общему; при этом в качестве порогового значения рекомендуется отношение равное 0,15 (или 15%). Показатель отношения выше 15% свидетельствует в пользу доброкачественной гиперплазии, в то время как отношение ниже 15% считается патогномичным для рака [2]. Следует отметить, что указанный выше показатель может приниматься во внимание только при концентрации общего ПСА в интервале от 4 до 10 нг/мл и имеет весьма ограниченное клиническое значение.

Другой попыткой увеличения диагностической ценности метода является рекомендация учитывать динамику прироста ПСА во времени – вероятность развития рака считается достаточно высокой при ежегодном увеличении уровня ПСА на 0,75–1,0 нг/мл или более [12].

Теоретические представления и экспериментальные данные, согласно которым на единицу массы ткани железы при раке продуцируется значительно большее количество ПСА, чем при доброкачественной гиперплазии, а также данные о том, что увеличение предстательной железы и поступление в кровь простатического специфического антигена происходит, в основном, за счет ткани транзиторной зоны предстательной железы [14], явились основанием для вычисления отношения уровня антигена к массе (объему) предстательной железы (так называемая плотность ПСА) или ее транзиторной зоны (так называемая плотность ПСА транзиторной зоны). При расчетах используются раз-

Таблица. Допустимые «нормальные» значения ПСА в зависимости от возраста

	Возраст (лет)			
	40–49	50–59	60–69	70–79
ПСА (нг/мл)	2,5	3,5	4,5	6,5

меры предстательной железы и транзитной зоны, полученные методом трансректального ультразвукового исследования, что не может обеспечить достаточной точности и воспроизводимости результатов. Поэтому определение плотности ПСА и плотности ПСА транзитной зоны широкого клинического распространения в настоящее время не имеет.

Особое внимание следует обратить на то, что у части больных раком предстательной железы уровень простатического специфического антигена не превышает нормальных значений. Согласно данным ряда исследователей [6], доля больных раком предстательной железы, имеющих ПСА ниже 4 нг/мл, может достигать 23%.

Немногим более 10 лет тому назад практически единственным методом скрининга была пальпация предстательной железы через прямую кишку [11]. С появлением реакции на ПСА роль пальцевого ректального исследования (ПРИ) существенно изменилась и стала менее заметной, что дало основание некоторым специалистам считать этот метод достоянием публикаций по истории урологии.

Метод абсолютно непригоден для выявления опухолей I стадии, однако в диагностике рака предстательной железы более поздних стадий по-прежнему способен оказать значительную помощь. По-видимому, для отдаленных районов нашей страны, в которых определение опухолевых маркеров еще не достигло должного уровня, роль пальцевого ректального исследования в ближайшие годы будет оставаться весьма существенной.

Ощупывая предстательную железу пальцем, обращают внимание на ее размеры, форму, консистенцию, характер поверхности, выраженность срединной и латеральных бороздок. Классическим признаком опухоли является наличие определяемого пальпаторно очага уплотнения ткани увеличенной предстательной железы. Распространение процесса за пределы капсулы приводит к тому, что поверхность железы становится бугристой, контуры нечеткими. Следует помнить, что иногда, несмотря на большие размеры опухоли и значительное местное распространение, пальпаторная картина представляется не столь типичной. Так бывает, если опухоль локализуется в транзитной зоне, либо развивается в неувеличенной предстательной железе, либо имеет эластическую консистенцию, соответствующую консистенции ткани при доброкачественной гиперплазии. Значительные проблемы возникают при так называемом ректально-циркулярном распространении опухоли [13], что делает ее трудно отличимой от рака прямой кишки. Возможны и противоположные ситуации, когда изменения, вызванные неопухолевыми процессами (камни предстательной железы, поражение при туберкулезе, гранулематозный простатит, плотные узлы доброкачественной гиперплазии) имитируют картину рака предстательной железы. Поэтому результаты пальцевого исследования обязательно должны быть проверены, уточнены и дополнены данными ультразвуковой диагностики, анализа крови на ПСА и биопсии предстательной железы.

Обязательным компонентом диагностического процесса является ультразвуковое исследование, выполняемое в форме трансабдоминальной и трансректальной эхографии. Возможности каждого из вариантов ультра-

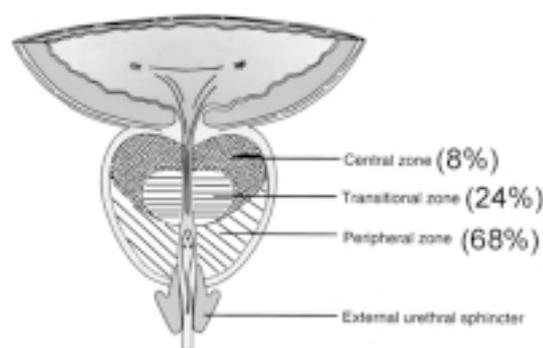


Рис. 1. Схема деления предстательной железы на зоны и частота внутриорганной локализации рака (%).

звуковой диагностики и круг решаемых с их помощью задач различны.

Трансабдоминальное исследование не дает полноценного отображения структуры предстательной железы, однако, позволяет судить о количестве остаточной мочи, состоянии верхних мочевых путей и поражении забрюшинных лимфатических узлов. Поэтому трансабдоминальная ультразвуковая диагностика применяется, главным образом, для уточнения стадии процесса и выбора метода лечения, когда диагноз рака уже установлен.

На ранних этапах диагностики используется, преимущественно, ультразвуковое исследование предстательной железы трансректальным датчиком (ТРУЗИ), что позволяет получать ценную информацию о возможном наличии опухолевых очагов, их размерах, количестве и локализации. Опухоль, как правило, имеет гипоэхогенный характер и в 68% случаев развивается из периферических отделов железы (рис.1). Транзитная зона является источником опухоли у 24% больных, из центральной зоны развивается не более 8% злокачественных новообразований [16].

Способность визуализировать центральную и транзитную зоны делают ТРУЗИ незаменимым в выявлении предполагаемых очагов опухолевого роста, расположенных на значительном расстоянии от периферических отделов железы, т. е. очагов, которые не могут быть обнаружены пальпаторно. С другой стороны, ТРУЗИ обеспечивает визуализацию явно неопухолевых процессов (камни предстательной железы, очаги кальциноза капсулы у больных туберкулезом), имитирующих картину рака при пальцевом ректальном исследовании. Полученные методом ТРУЗИ данные о размерах предстательной железы и ее транзитной зоны могут быть использованы для вычисления плотности ПСА и плотности ПСА транзитной зоны (см. выше), что расширяет возможности дифференциальной серологической диагностики между раком и доброкачественной гиперплазией.

Позволяя выявить вовлечение в патологический процесс капсулы предстательной железы, парапростатической клетчатки, семенных пузырьков, мочевого пузыря и прямой кишки, метод трансректального ультразвукового исследования оказывает существенную помощь в уточнении местного распространения опухоли.

Несмотря на значимость каждого из представленных

выше аспектов ультразвукового сканирования, главным направлением использования ТРУЗИ, безусловно, является обеспечение прицельного характера пункционной биопсии предстательной железы под визуальным контролем.

Биопсия является самым ответственным и решающим звеном диагностики. Будучи достаточно инвазивной и дорогостоящей манипуляцией, биопсия не может выполняться часто и повторяться неограниченное число раз. От того, насколько безупречно биопсия осуществлена технически, насколько тщательно и грамотно проведено исследование полученного материала, кардинальным образом зависит судьба пациента.

Наибольшее распространение в настоящее время приобрела методика трансректальной пункционной мультифокальной (многопольной) биопсии предстательной железы под визуальным ультразвуковым контролем. Для получения материала обычно используют автоматические иглы, выполненные в виде двух элементов, один из которых под воздействием пружины с боль-

шой скоростью перемещается относительно другого. При этом происходит вырезание кусочка ткани в форме столбика диаметром 1–2 мм и длиной 17–20 мм. Существенное влияние на размеры вырезаемых образцов оказывает консистенция исследуемой ткани – при большей плотности размеры пробы максимальные. Иглы предназначены для однократного применения; в виде исключения допускается повторное использование у одного и того же пациента иглы, подвергнутой рестерилизации. Иглу вводят и перемещают по направлению, имеющейся в предназначенном для биопсии ректальном ультразвуковом датчике; таким образом, обеспечивается получение материала из запланированных участков предстательной железы. При небольших по размерам опухолях выбор полей, подлежащих биопсии, имеет принципиальное значение.

Число и локализацию участков для пункции определяют, исходя из известного факта преимущественного развития опухолей в периферических отделах железы, внося необходимые коррективы на основании выпол-

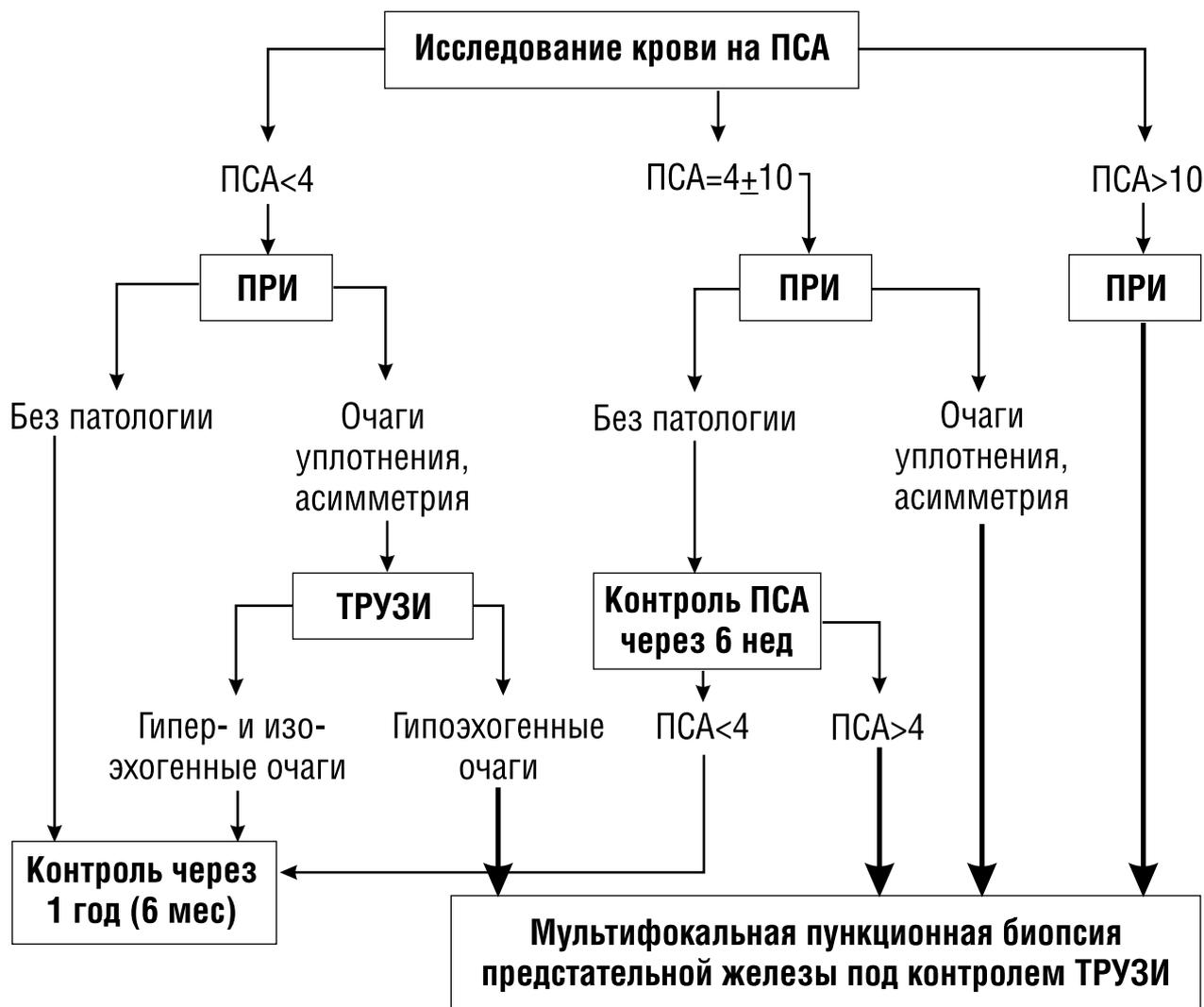


Рис.2. Алгоритм стандартного обследования для диагностики рака предстательной железы (ПСА – простатический специфический антиген в нг/мл; ПРИ – пальцевое ректальное исследование; ТРУЗИ – трансректальное ультразвуковое исследование).

ненного ранее пальцевого ректального исследования и данных ультразвукового сканирования. Несмотря на то, что биопсия для каждого пациента планируется индивидуально, существуют общие схемы распределения полей, обеспечивающие получение наиболее достоверной информации.

Самым распространенным является стандартный шестипольный вариант биопсии, предусматривающий выполнение трех вколов в каждой доле (в области основания, середины и верхушки) по средней линии между уретрой и латеральным краем предстательной железы. При необходимости исследовать транзиторную зону дополнительно пунктируют еще две точки, расположенные ближе к срединной бороздке; таким образом, биопсия становится шестипольной. В случае предположения о наличии изоэзогенных очагов опухоли, т. е. очагов, которые не могут быть визуализированы методом ТРУЗИ, появляются показания к максимально полному исследованию ткани предстательной железы; число проб при этом возрастает до 8–15.

В ряде случаев после биопсии отмечается кратковременная гематурия, гемоспермия, примесь крови в кале. Такие осложнения обычно купируются самостоятельно в течение 12–48 ч и не представляют угрозы для пациентов; значительные кровотечения из прямой кишки наблюдаются крайне редко [7]. Более серьезными являются осложнения инфекционного характера – эпидидимит, простатит, пиелонефрит. С профилактической целью больным накануне биопсии и в течение нескольких дней после ее выполнения назначают антибактериальные препараты фторхинолонового ряда, иногда в сочетании с метранидазолом; непосредственно перед биопсией в прямую кишку вводят 0,1% раствор бетадина. Выполнение биопсии, как правило, не требует обезболивания.

Главным противопоказанием к биопсии является наличие острых воспалительных заболеваний; при повышенной кровоточивости (например, в результате лечения антикоагулянтами) следует проявлять максимальную осторожность.

Для обеспечения высокой информативности исследования важна согласованная работа врача-клинициста, лаборанта-патогистолога и патологоанатома. Малые размеры образцов ткани предъявляют повышенные требования к качеству фиксации материала и соблюдению принципов патогистологической техники. Представление о пространственном расположении очагов опухоли в железе может быть получено только при условии правильной маркировки взятых проб, обработки и патоморфологического изучения каждого кусочка ткани в отдельности. При выявлении рака указывают гистологическую структуру опухоли, уровень дифференцировки по шкале Глисона, стремятся оценить процентное отношение площади поражения к общей площади срезов, отмечают признаки перинеуральной инвазии и инвазии в капсулу [9, 10, 17, 26]. При обнаружении простатической интраэпителиальной неоплазии (ПИН) указывают глубину морфологических изменений, выделяя ПИН высокой и низкой степени.

Клинические проявления рака предстательной железы, главным образом, сводятся к нарушениям мочеиспускания (обструктивные и/или ирритативные симпто-

мы), не носят специфического характера и не играют существенной роли в диагностике. Появляющиеся при диссеминированных формах симптомы, обусловленные метастазами, также не могут считаться строго патогномоничными.

Изложенная выше характеристика возможностей и специфических черт главных составляющих диагностического процесса позволяет рекомендовать алгоритм стандартного обследования с целью раннего выявления рака предстательной железы (рис. 2).

Обязательными диагностическими процедурами являются анализ крови на простатический специфический антиген (ПСА) и пальпация предстательной железы через прямую кишку (ПРИ). Для исключения артефактов желательна, чтобы забор крови предшествовал пальпации.

Если уровень ПСА менее 4 нг/мл и пальцевое исследование не дает оснований предполагать наличие опухоли, дальнейших действий не предпринимают и рекомендуют повторный осмотр через 1 год (или через 6 мес для лиц с отягощенной наследственностью).

Если, несмотря на уровень ПСА менее 4 нг/мл, пальпаторно определяются очаги уплотнения, показано трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ). При выявлении гиперэзогенных (кальцинаты) или изоэзогенных (узлы доброкачественной гиперплазии) очагов рекомендуется контроль через 6–12 мес. При выявлении очагов гипозоногенного характера показана мультифокальная пункционная биопсия предстательной железы под контролем ТРУЗИ.

Если уровень ПСА соответствует так называемой серой зоне, т. е. находится в пределах от 4 до 10 нг/мл, а пальцевое ректальное исследование не выявляет патологических изменений, рекомендуют повторить анализ крови на простатический специфический антиген через 6 нед. За период между анализами проводят 2- или 3-недельный курс антибактериальной терапии. В случае нормализации уровня ПСА (<4 нг/мл) обследование прекращается и повторяется только через 6–12 мес. Если при повторном анализе содержание ПСА не снижается, выполняют мультифокальную пункционную биопсию под контролем ТРУЗИ (несмотря на отсутствие пальпируемых очагов).

Биопсия показана также, если имеется сочетание ПСА в пределах 4–10 нг/мл и нарастающих в отношении опухоли пальпаторных изменений.

При значениях ПСА выше 10 нг/мл биопсия выполняется независимо от результатов пальцевого исследования.

Дальнейшие диагностические шаги осуществляются, исходя из результатов биопсии (рис.3).

В случае выявления ПИН низкой степени (Low-grade-PIN) допустимо ограничиться наблюдением под контролем ПСА, в то время как при наличии очагов ПИН высокой степени (High-grade-PIN) показано выполнение повторной биопсии предстательной железы через 3 мес. Основанием для подобной тактики являются данные о быстром развитии рака на фоне ПИН высокой степени и частое (до 30–50%) обнаружение очагов аденокарциномы по материалу ребиопсии [9, 22, 23, 25].

Ребиопсия показана и в тех случаях, когда, несмотря на заключение по первичной биопсии о доброкаче-

ственной гиперплазии, у пациента сохраняется высокий уровень ПСА (>10 нг/мл) или имеется тенденция к повышению ПСА на 20% и более за 6 мес.

Выполнение ребиопсии бывает необходимо также при диагностированном на основании первичной биопсии хроническом простатите, если после антибактериальной терапии не отмечено снижения уровня ПСА.

В ряде случаев основанием для диагноза рака предстательной железы являются данные гистологического исследования ткани, полученной в результате операции по поводу доброкачественной гиперплазии – трансуретральной резекции (ТУР) предстательной железы или аденомэктомии. При этом морфологически обычно находят очаги (или микроочаги) аденокарциномы на фоне доброкачественной гиперплазии [16]. Распознаваемые таким способом опухоли часто локализируются в транзиторной зоне предстательной железы и не могут быть заподозрены при пальцевом ректальном исследовании. Вероятность выявления фокусов рака определяет необходимость тщательного морфологического изучения операционного материала ТУР и аденомэктомии.

У больных, нуждающихся в срочной операции по поводу острой задержки мочеиспускания, материал для гистологического исследования может быть получен методом трансвезикальной биопсии в ходе выполнения эпицистостомии.

Иногда тяжесть состояния больных не позволяет применить традиционную мультифокальную биопсию с помощью автоматической иглы. Для морфологичес-

кого подтверждения диагноза рака у таких пациентов можно использовать аспирационную биопсию предстательной железы под контролем введенного в прямую кишку пальца [8, 15]. Аспирационная биопсия не требует транспортирования больного из палаты, является малотравматичной манипуляцией и позволяет получить заключение в течение 30–40 мин. К сожалению, сфера применения аспирационной биопсии существенно ограничена трудностями цитологической диагностики высокодифференцированных форм рака предстательной железы и необходимостью участия в диагностическом процессе специально подготовленного высококвалифицированного врача-цитолога.

Пациенты с установленным на основании биопсии диагнозом рака предстательной железы подвергаются дальнейшему обследованию для определения стадии заболевания. Используемая в настоящее время по рекомендации Международного противоракового союза классификация по системе TNM (5-е издание, 1997) основывается на клиническом и гистопатологическом определении анатомического распространения заболевания. Как отмечено в «Принципах классификации по системе TNM» [4], «...стадия заболевания в момент постановки диагноза может отражать не только темп роста и распространенность опухоли, но ...и **взаимотношение опухоли и организма**». Поэтому определение стадии заболевания не только позволяет уточнить возможности технического осуществления хирургической операции или лучевого лечения в том или ином объе-

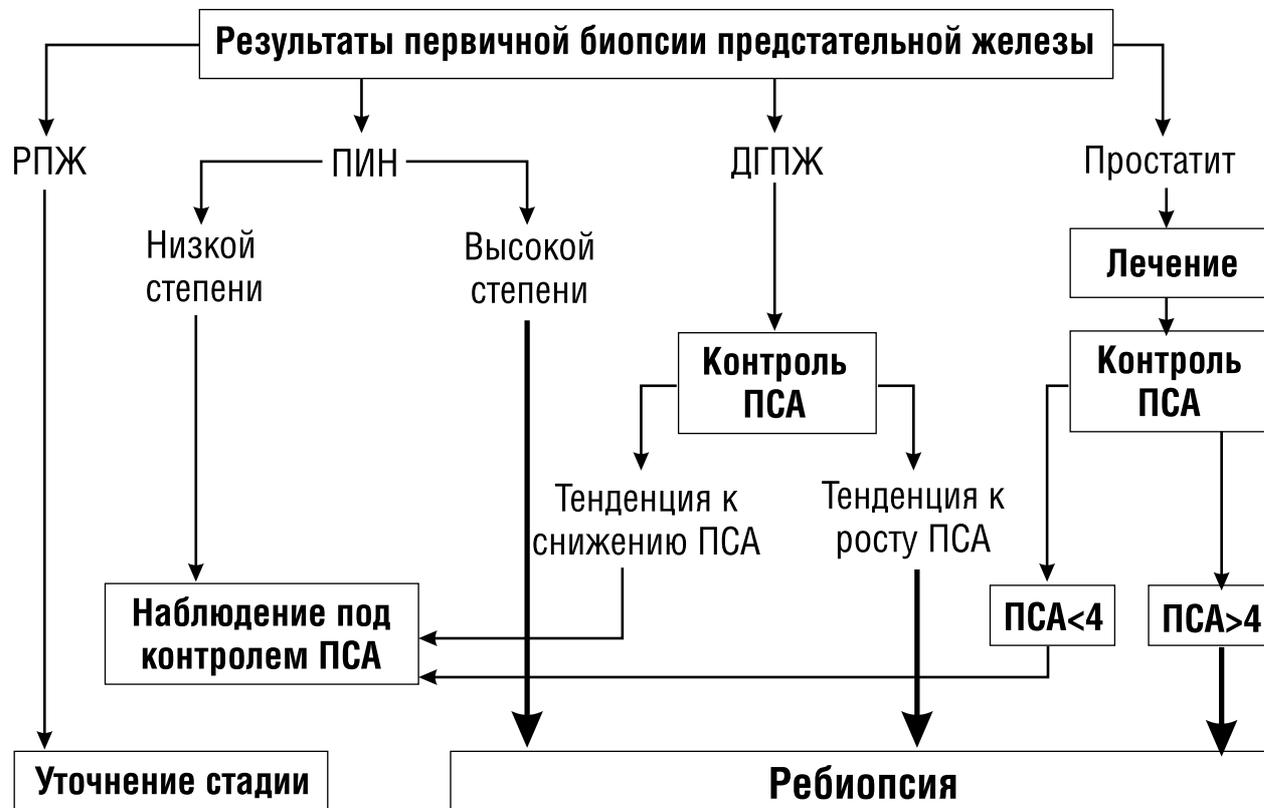


Рис.3. Варианты обследования в зависимости от результатов первичной биопсии предстательной железы (РПЖ – рак предстательной железы; ПИН – простатическая интраэпителиальная неоплазия; ДГПЖ – доброкачественная гиперплазия предстательной железы; ПСА – простатический специфический антиген в нг/мл).

ме, но и является фундаментом для рационального планирования всего комплекса терапевтических мероприятий с учетом биологических особенностей каждого вида опухолей. Классификация предусматривает уточнение степени местного распространения опухоли (категория Т), наличие регионарных (категория N) и/или отдаленных (категория М) метастазов.

Для оценки категории Т необходимо уточнить внутриорганный локализацию процесса (поражение одной или обеих долей), распространение опухоли на капсулу и за пределы капсулы предстательной железы, вовлечение семенных пузырьков, мочевого пузыря и прямой кишки. При этом ориентируются на данные пальцевого ректального исследования, ультразвуковой диагностики, компьютерной и магнитно-резонансной томографии.

Регионарными лимфатическими узлами для предстательной железы являются узлы малого таза, расположенные ниже бифуркации общих подвздошных артерий [4, 20]. Для суждения о состоянии регионарных лимфатических узлов (категория N) традиционно используют ультразвуковое исследование и рентгеновскую компьютерную томографию, несколько реже – магнитно-резонансную томографию. Однако эти методы диагностики не позволяют обнаружить мелкие (менее 2 см в диаметре) и микроскопические метастазы. С другой стороны, как отмечают Б.П. Матвеев и соавт. [3], выявляемые увеличенные лимфатические узлы далеко не всегда поражены метастазами – в ряде случаев при гистологическом исследовании удаленных лимфатических узлов находят только их гиперплазию. Поэтому наиболее достоверная информация получается после тазовой лимфаденэктомии, выполняемой либо во время операции простатэктомии, либо как самостоятельное вмешательство. Иногда тазовая лимфаденэктомия выполняется эндоскопически, что, по-видимому, наиболее целесообразно, если в качестве основного компонента лечения предполагается использовать лучевую терапию.

Категория М предусматривает поражение нерегионарных лимфатических узлов, костей и другие локализации. Для оценки категории М используют данные физикального осмотра, методов визуализации (рентгенография органов грудной полости, ультразвуковое исследование, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография и др.), исследование скелета (сцинтиграфия, рентгенография костей) и биохимические тесты (ПСА, фосфатазы сыворотки крови). Принято считать, что при уровне ПСА < 10 нг/мл сцинтиграфия скелета не является обязательной, так как вероятность обнаружения метастазов у таких пациентов невелика [18, 26]. По данным рентгенографии, метастатическое поражение скелета обычно представлено остеобластическими очагами; метастазы остеолитического и смешанного характера встречаются реже. Наиболее частой локализацией метастазов рака предстательной железы являются позвоночник, кости, образующие таз, ребра.

В соответствии с общими правилами системы TNM ниже представлены клиническая классификация, патологическая (постхирургическая, патогистологическая) классификация, группировка по стадиям и резюме. Дан-

ный вариант классификации применим только в тех случаях, когда опухоль имеет строение аденокарциномы.

TNM Клиническая классификация

T – Первичная опухоль

TX Недостаточно данных для оценки первичной опухоли

T0 Первичная опухоль не определяется

T1 Клинически не определяемая опухоль: не пальпируется, не видна при визуализации

T1a Случайно обнаружена при гистологическом исследовании, составляет не более 5% резецированной ткани

T1b Случайно обнаружена при гистологическом исследовании, составляет более 5% резецированной ткани

T1c Опухоль обнаружена при игловой биопсии (выполнена в связи с повышением ПСА)

T2 Опухоль ограничена предстательной железой*

T2a Опухоль поражает одну долю

T2b Опухоль поражает обе доли

T3 Опухоль распространяется за пределы капсулы предстательной железы**

T3a Экстракапсулярное распространение (с одной или с двух сторон)

T3b Опухоль прорастает семенные пузырьки

T4 Опухоль несмещается или распространяется на структуры, другие, чем семенные пузырьки: шейку мочевого пузыря, наружный сфинктер, прямую кишку, леватор и/или стенку таза

Примечание.

*Опухоль, выявляемая в одной или обеих долях с помощью игловой биопсии, но не пальпируемая и невидимая при визуализации, классифицируется как T1c.

**Распространение на верхушку предстательной железы или (но не через) капсулу классифицируется как T2.

N – Регионарные лимфатические узлы

NX Недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов

N0 Нет признаков поражения метастазами регионарных лимфатических узлов

N1 Имеются метастазы в регионарных лимфатических узлах

M – Отдаленные метастазы

MX Недостаточно данных для определения отдаленных метастазов

M0 Нет признаков отдаленных метастазов

M1 Имеются отдаленные метастазы

M1a Нерегионарные лимфатические узлы (ел)

M1b Кость (и)

M1c Другие локализации

Примечание.

При наличии различных метастазов учитывается наиболее распространенная категория.

pTNM Патологическая классификация

pT, pN и pM категории соответствуют T, N и M категориям.

Однако категория pT1 отсутствует, так как недостаточно ткани для оценки высшей pT категории.

G Гистопатологическая дифференцировка

GX Степень дифференцировки не может быть установлена

G1 Высокая степень дифференцировки, легкая анаплазия

G2 Средняя степень дифференцировки, средняя анаплазия

G3–4 Низкая степень дифференцировки или недифференцированные опухоли, выраженная анаплазия

ГРУППИРОВКА ПО СТАДИЯМ

Стадия I T1a N0 M0 G1

Стадия II T1a N0 M0 G2,3,4

T1b N0 M0 Любая G

T1c N0 M0 Любая G

T1 N0 M0 Любая G

T2 N0 M0 Любая G

Стадия III T3 N0 M0 Любая G

Стадия IV T4 N0 M0 Любая G

Любая T N1 M0 Любая G

Любая T Любая N M1 Любая G

РЕЗЮМЕ

Предстательная железа

T1 Не пальпируется, не видна

T1a <5%

T1b >5%

T1c Игловая биопсия

T2 Ограничена железой

T2a Одна доля

T2b Обе доли

T3 Распространяется за пределы капсулы

T3a Экстракапсулярно

T3b Семенные пузырьки (κ)

T4 Несмещаемая или распространяется на соседние структуры: шейку мочевого пузыря, наружный сфинктер, прямую кишку, леватор, стенки таза

N1 Регионарные лимфатические узлы

M1a Нерегионарные лимфатические узлы

M1b Кости

M1c Другие локализации

Не подлежит сомнению, что представленная выше классификация может оказать существенную помощь в планировании и оценке результатов лечения, в составлении прогноза, в обмене информацией между медицинскими центрами, способствовать дальнейшему изу-

чению рака. При этом клиническая классификация особенно важна для выбора и оценки методов лечения, в то время как патологическая (постхирургическая) позволяет получать наиболее точные данные для прогноза и оценки отдаленных результатов [4]. Резюме может быть использовано в качестве удобного справочного пособия в повседневной клинической практике.

В заключение считаю необходимым отметить, что, несмотря на значительные успехи, диагностика рака предстательной железы в ранних стадиях до настоящего времени остается крайне несовершенной и, к сожалению, не может быть осуществлена без использования инвазивных методов, в частности, мультифокальной пункционной биопсии; нередко пункционную биопсию приходится выполнять повторно.

Совершенно очевидно, что установление диагноза рака предстательной железы и определение клинической стадии болезни являются необходимыми, но не достаточными условиями для проведения адекватного лечения. В настоящее время остро ощущается потребность в прогнозировании таких важных параметров, как агрессивность естественного течения заболевания, чувствительность опухоли к эндокринной и цитостатической терапии, склонность к рецидивированию после простатэктомии или лучевого лечения. По-видимому, в ближайшие годы выявление факторов прогноза будет неуклонно интегрироваться в диагностический процесс, и характеристика биологических особенностей опухоли станет неотъемлемой частью клинического диагноза.

Среди используемых в настоящее время факторов прогноза наибольшее распространение имеют уровень ПСА до начала лечения и дифференцировка опухоли по шкале Глисона [24]. Анализ этих показателей, безусловно, важен для планирования лечения, однако, часто не дает возможности предсказать развитие болезни с необходимой точностью.

Наиболее актуальными и перспективными представляются работы, направленные на выявление дополнительных биологических характеристик первичной опухоли – определение ploидности ДНК, изучение эпидермальных факторов роста, механизмов ангиогенеза и апоптоза [1]. Прогресс в диагностике рака предстательной железы, вероятно, следует связывать с надеждой на разработку новых маркеров, обладающих большей чувствительностью и специфичностью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кушлинский Н.Е. Молекулярные и клеточные маркеры пролиферации, дифференцировки, метастазирования и неоангиогенеза при раке предстательной железы // Избранные главы гериатрической урологии / Под ред. Л.М.Горюховского. – М.: Ньюдиамед, 2000. – С. 227–273.
2. Любимова Н.В., Кушлинский Н.Е., Стогова Э.В. и др. Клиническое значение общего и свободного простатического специфического антигена при раке предстательной железы // Клиническая диагностика. – 1998. – №2. – С. 7–9.
3. Матвеев Б.П., Бухаркин Б.В., Матвеев В.Б. Рак предстательной железы. – М., 1999. – 153 с.
4. TNM : Классификация злокачественных опухолей. 5-е изд. / Под. ред. Н.Н. Блинова. – СПб.: Эскулап, 1998. – С. 145–148.
5. Benson M.C., Kaplan S.A., Olsson C.A. Prostate cancer in men less than 45 years old: influence of stage, grade and therapy // J. Urol. – 1987. – Vol. 137, №5. – P. 888–890.
6. Brawer M.K. The Diagnosis of Prostatic Carcinoma // Cancer (Philad.). – 1993. – Vol. 71. – №3. – P. 899–905.
7. Dunn I.B., Underwood M.J., Kirk D. Profuse rectal bleeding after prostatic biopsy: a life-threatening complication dealt with simply // V.J.U. International. – 2000. – Vol. 86. – №7. – P. 14.

8. Epstein N.A. Prostatic biopsy. A morphologic correlation of aspiration cytology with needle biopsy histology // *Cancer (Philad.)*. – 1976. – Vol. 38, №5. – P. 2078–2087.
9. Epstein J.I. *Prostate Biopsy Interpretation*. – Philadelphia; New York.: Lippincott-Raven, 1995. – 272 p.
10. Fernandes E.T., Sundaram C.P., Long R. et al. Biopsy Gleason score: how does it correlate with the final pathological diagnosis in prostate cancer? // *Brit. J. Urol.* – 1997. – Vol. 79, №4. – P. 615–617.
11. Gerber G.S., Thompson L.M., Thisted R. et al. Disease-Specific Survival Following Routine Prostate Cancer Screening by Digital Rectal Examination // *J.A.M.A.* – 1993. – Vol. 269, №1. – P. 61–64.
12. Gil M.P., Allepuz L.C., Gil S. et al. Prostatic rebiopsy; Prognosis factors of the anatomopathologic result // *Actas. Urol. Esp.* – 2000. – Vol. 24, №7. – P. 560–567.
13. Horn G., Baumann W. Diagnostische Irrtumer bei urologischen Tumoren // *Z. Urol.* – 1971. – Bd. 64, H. 4. – S. 257–270.
14. Kikuchi E., Nakashima J., Ishibashi M. et al. Prostate Specific Antigen Adjusted for Transition Zone Volume // *Cancer*. – 2000. – Vol. 89, №4. – P. 842–849.
15. Maier U., Czerwenka K., Neuhold N. The accuracy of transrectal aspiration biopsy of the prostate: an analysis of 452 cases // *Prostate*. – 1984. – Vol. 5, №2. – P. 147–151.
16. McNeal J.E., Redwine E.A., Freiha F.S., Stamey T.A. Zonal distribution of prostatic adenocarcinoma; Correlation with histologic pattern and direction of spread // *Amer. J. Surg. Pathol.* – 1988. – Vol. 12, №12. – P. 897–906.
17. Mostofi F.K., Sesterhenn I.A., Davis C.J. A Pathologist's View of Prostatic Carcinoma // *Cancer (Philad.)*. – 1993. – Vol. 71, №3. – P. 906–932.
18. Oesterling J.E., Martin S.K., Bergstralh E.J. et al. The Use of Prostate-Specific Antigen in Staging Patients With Newly Diagnosed Prostate Cancer // *J.A.M.A.* – 1993. – Vol. 269, №1. – P. 57–60.
19. Oesterling J.E., Jacobsen S.J., Chute C.G. et al. Serum Prostate-Specific Antigen in a Community-Based Population of Healthy Men; Establishment of Age-Specific Reference Ranges // *J.A.M.A.* – 1993. – Vol. 270, №7. – P. 860–864.
20. Perez C.A., Fair W.R., Ibde D.C., Labrie F. *Cancer of the Prostate* // *Cancer; Principles and Practice of Oncology* / Ed. V.T. De Vita et al. – 3d. ed. – Philadelphia: J.B. Lippincott Company, 1989. – P. 929–964.
21. Polascik T.J., Oesterling J.E., Partin A.W. Prostate specific antigen: A decade of discovery – what we have learned and where we are going // *J. Urol.* – 1999. – Vol. 162, №2. – P. 293–306.
22. Sakr W.A. Prostatic Intraepithelial Neoplasia: A Marker for High-Risk Groups and a Potential Target for Chemoprevention // *Europ. Urol.* – 1999. – Vol. 35, №5–6. – P. 474–478.
23. Shin M., Takayama H., Nonomura N. et al. Extent and zonal distribution of prostatic intraepithelial neoplasia in patients with prostatic carcinoma in Japan: analysis of whole-mounted prostatectomy specimens // *Prostate*. – 2000. – Vol. 42, №2. – P. 81–87.
24. Stamey T.A., McNeal J.E., Yemoto C.M. et al. Biological determinants of cancer progression in men with prostate cancer // *J.A.M.A.* – 1999. – Vol. 281, №15. – P. 1395–1400.
25. Weinstein M.H., Epstein J.I. Significance of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia on needle biopsy // *Hum. Pathol.* – 1993. – Vol. 24, №6. – P. 624–629.
26. Wirth M., Otto T., Rubben H. Prostatakarzinom // *Diagnostische und therapeutische Standards in der Urologischen Onkologie* / Hrsg. im Auftr. der Deutschen Krebsgesellschaft... von L. Weisbach und K. Miller. – 1998. – S. 92–126.