

Рекомендации Европейской ассоциации урологов по диагностике и лечению рака предстательной железы

Дифференцировка опухоли по шкале Глисона

Наиболее часто используемой классификацией при определении степени дифференцировки рака предстательной железы (РПЖ) является гистологическая градация по шкале Глисона. Данная классификация предусматривает распределение опухолей на 5 градаций (от 1 до 5) в зависимости от степени дифференцировки. Градация 1 соответствует наиболее высокодифференцированной опухоли, наименее агрессивной; градация 5 — низкодифференцированной, наиболее агрессивной опухоли. Две градации, встречаемые в данной опухоли с наибольшей частотой, составляют сумму баллов по шкале Глисона (от 2 до 10). Наиболее часто встречаемая градация клеток в данной опухоли составляет первый балл шкалы Глисона, например 3+4=7, где 3 — градация, наиболее часто встречаемая в гетерогенной опухоли, а 4 — вторая по частоте встречаемости градация клеток в опухоли.

Рекомендации по диагностике и стадированию РПЖ

Повышенный уровень простатического специфического антигена (ПСА) или изменения, обнаруженные при пальцевом ректальном исследовании (ПРИ), могут свидетельствовать о наличии РПЖ. На сегодняшний день пороговый уровень ПСА, который может свидетельствовать о наличии РПЖ, остается неясным, однако наиболее часто пороговым для мужчин в возрасте до 60 лет считают уровень 2,5—3 нг/мл.

Диагноз РПЖ основывается на данных гистологического или цитологического исследования. Биопсия и дальнейшее стадирование необходимы для выбора тактики лечения больного.

Трансректальная биопсия под контролем трансректального ультразвукового исследования (ТРУЗИ) является наиболее оптимальным методом для установления диагноза РПЖ. Минимальное количество точек при выполнении биопсии должно составлять 6—10 и более у больных с большим объемом предстательной железы (ПЖ).

Биопсия переходной зоны изначально не рекомендуется в связи с низкой вероятностью выявления РПЖ в данной зоне.

Выполнение повторной биопсии рекомендуется в случае наличия suspicious результатов ПРИ, повышенного уровня ПСА или предопухолевых изменений по данным первичной биопсии (простатическая интраэпителиальная неоплазия тяжелой степени).

Трансректальная перипростатическая анестезия дает хороший обезболивающий эффект при выполнении трансректальной биопсии.

Установление клинической стадии Т основано на результатах ПРИ и магнитно-резонансной томографии (МРТ). Дополнительная информация может быть получена на основании данных гистологического исследования биопсийного материала (количество и локализация позитивных биоптатов, дифференцировка опухоли), а также уровня ПСА.

Оценка состояния тазовых лимфатических узлов (ЛУ) важна только при планировании радикальной терапии. У больных РПЖ с уровнем ПСА < 20 нг/мл, клинической стадией Т2 и ниже, а также дифференцировкой опухоли по шкале Глисона 6 баллов и менее вероятность метастатического поражения тазовых ЛУ составляет менее 10%. Наиболее точную оценку состояния тазовых ЛУ возможно провести только посредством выполнения тазовой лимфаденэктомии.

Сканирование костей является оптимальным методом диагностики при верификации костных метастазов. Сканирование костей не является обязательным методом диагностики у больных с высоко- или умеренно дифференцированными опухолями, уровнем ПСА < 20 нг/мл и отсутствием клинических симптомов поражения костей.

Рекомендации по терапии РПЖ

В зависимости от клинической стадии терапия РПЖ подразумевает применение одного из равноценных по эффективности методов (табл. 1).

Динамическое наблюдение больных РПЖ

Определение уровня ПСА, а также ПРИ с учетом данных анамнеза заболевания являются основными методами обследования, которые должны выполняться всем больным РПЖ после проведенной терапии. Рутинные методы визуализации (ТРУЗИ, КТ или МРТ) не являются обязательными в стандартной ситуации, и их выполнение показано только при выявлении отклонений в процессе динамического обследования.

Рекомендации по динамическому наблюдению после проведения радикальной терапии

- У больных с отсутствием клинических симптомов РПЖ рекомендуемыми методами обследования в процессе динамического наблюдения являются определение уровня ПСА и данные ПРИ с учетом анамнеза заболевания. Данные обследования должны проводиться на 3, 6 и 12-м месяце после проведенного лечения, затем каждые 6 мес до 3 лет и в последующем ежегодно.

Таблица 1. Использование методов лечения РПЖ в зависимости от стадии опухолевого процесса

Стадия	Метод терапии	Комментарии
T1a	Отсроченная терапия (тщательное наблюдение)	Стандартная терапия при высоко- или умеренно дифференцированных опухолях у больных с ожидаемой продолжительностью жизни менее 10 лет. У больных с ожидаемой продолжительностью жизни более 10 лет рекомендуются рестадирирование опухоли, выполнение ТРУЗИ и повторной биопсии
	Радикальная простатэктомия (РПЭ)	Является предпочтительным методом терапии у молодых больных с большой ожидаемой продолжительностью жизни, особенно с наличием низкодифференцированных опухолей
	Лучевая терапия (ЛТ)	Является предпочтительным методом терапии у молодых больных с большой ожидаемой продолжительностью жизни, особенно с наличием низкодифференцированных опухолей. Повышенный риск осложнений после трансуретральной резекции предстательной железы (ТУРП), особенно в случае применения внутритканевой ЛТ (брахитерапии)
T1b—T2b	Отсроченная терапия (тщательное наблюдение)	Возможно у больных с отсутствием клинических симптомов заболевания, наличием высоко- или умеренно дифференцированных опухолей, ожидаемой продолжительностью жизни менее 10 лет, а также у больных, отказавшихся от другого вида радикальной терапии
	РПЭ	Стандартная терапия у больных с ожидаемой продолжительностью жизни более 10 лет, согласных на проведение терапии с учетом риска возникновения возможных осложнений
	ЛТ	Стандартная терапия у больных с ожидаемой продолжительностью жизни более 10 лет, согласных на проведение терапии с учетом риска возникновения возможных осложнений, а также у больных с наличием противопоказаний к проведению хирургического лечения. Не показана больным с ожидаемой продолжительностью жизни 5—10 лет и низкодифференцированными опухолями (рекомендуется комбинированная терапия — см. ниже)
	Гормональная терапия (ГТ)	Показана больным с наличием симптомов заболевания, которым противопоказано проведение одного из видов радикальной терапии (РПЭ или ЛТ). Применение антиандрогенов ассоциировано с худшим прогнозом по сравнению с отсроченной терапией и не рекомендуется
	Комбинированная терапия	Неoadъювантная ГТ + РПЭ — не доказано преимуществ в увеличении выживаемости больных. Неoadъювантная ГТ + ЛТ — улучшение локального контроля над опухолью, не доказано преимуществ в увеличении выживаемости больных. ГТ (2–3 года) + ЛТ — показано существенное преимущество в увеличении выживаемости больных низкодифференцированными опухолями по сравнению с применением только ЛТ
T3—4	Отсроченная терапия (тщательное наблюдение)	Возможна у больных РПЖ клинической стадией T3 с отсутствием клинических симптомов заболевания, наличием высоко- или умеренно дифференцированных опухолей, ожидаемой продолжительностью жизни менее 10 лет
	РПЭ	Возможна у больных РПЖ с клинической стадией T3a с ожидаемой продолжительностью жизни более 10 лет
	ЛТ	Показана больным РПЖ с клинической стадией T3, ожидаемой продолжительностью жизни 5—10 лет. Лучший онкологический эффект достигают при увеличении суммарной очаговой дозы (СОД) более 70 Гр. Если увеличение СОД более 70 Гр невозможно, рекомендуется комбинация с ГТ
	ГТ	Больные РПЖ с клинической стадией T3—4 с наличием симптомов заболевания, высоким уровнем ПСА (более 25 нг/мл). ГТ превосходит по эффективности отсроченную терапию
	Комбинированная терапия	Комбинация ЛТ + ГТ превосходит по эффективности применение изолированной ЛТ. Неoadъювантная ГТ + РПЭ — не показано преимуществ по сравнению с выполнением только РПЭ
N+, M0	Отсроченная терапия (тщательное наблюдение)	Возможна у больных с отсутствием клинических симптомов заболевания. Может снизить выживаемость пациентов
	РПЭ	Не является стандартным видом терапии
	ЛТ	Не является стандартным видом терапии
	ГТ	Является стандартным методом терапии
	Комбинированная терапия	Не является стандартным видом терапии
M+	Отсроченная терапия (настороженное наблюдение)	Не является стандартным методом терапии. Может привести к существенному сокращению продолжительности жизни и большей вероятности возникновения осложнения заболевания по сравнению с немедленной ГТ
	РПЭ	Не показана данной группе больных
	ЛТ	Не является стандартной терапией (применяется с целью паллиативной терапии, купирования симптомов заболевания)
	ГТ	Является стандартным методом терапии. Больным с наличием симптомов заболевания не может быть отказано в проведении ГТ
	Комбинированная терапия	Не является стандартным видом терапии

- После РПЭ уровень ПСА $>0,2$ нг/мл может быть ассоциирован с резидуальной опухолью или рецидивом заболевания.

- После ЛТ повышение уровня ПСА выше минимального, достигнутого в процессе терапии, может быть расценено как рецидив заболевания или как возможный признак нерадикально проведенной терапии.

- Пальпируемое узловое образование, а также повышенный уровень ПСА после проведенной терапии могут явиться признаками рецидива заболевания.

- Верификация местного рецидива посредством ТРУЗИ и биопсии рекомендуется только в случае планируемого проведения последующего локального лечения. В большинстве случаев данные исследования не являются обязательными для проведения терапии второй линии.

- Регионарные и отдаленные метастазы могут быть верифицированы посредством КТ/МРТ или сканирования костей. У больных с отсутствием клинических симптомов и уровнем ПСА <30 нг/мл проведение данных исследований не является обязательным, однако единого мнения в отношении приведенных данных нет.

- Рутинные сканирование костей и другие методы визуализации не рекомендуются у больных с отсутствием клинических симптомов заболевания. Если у больного есть костные боли, сканирование костей должно быть обязательным вне зависимости от уровня ПСА.

Рекомендации по динамическому наблюдению после ГТ

- Больных необходимо обследовать через 3 и 6 мес после начала ГТ. Обследование должно включать, по крайней мере, определение уровня ПСА, ПРИ, а также тщательную оценку симптомов с целью определения эффективности терапии и побочных эффектов проводимого лечения.

- Динамическое наблюдение и контрольное обследование должны осуществляться индивидуально для каждого больного в соответствии с симптомами заболевания, факторами прогноза, а также проведенным лечением.

- У больных РПЖ с отсутствием отдаленных метастазов и хорошим ответом на проводимую терапию контрольное обследование необходимо проводить каждые 6 мес с обязательным определением уровня ПСА и ПРИ с учетом данных анамнеза заболевания.

- У больных с наличием отдаленных метастазов и хорошим ответом на проводимую терапию контрольное обследование необходимо выполнять каждые 3–6 мес. Обследование должно включать определение уровня ПСА, ПРИ, сбор анамнеза, а также в редких случаях определение уровня гемоглобина, креатинина и щелочной фосфатазы.

- В случае прогрессирования заболевания или отсутствия ответа на проводимую терапию динамическое обследование проводится индивидуально для каждого больного.

- Рутинное выполнение визуальных методов обследования не рекомендовано при стабилизации заболевания у больных, отвечающих на проводимую терапию.

Рекомендации по терапии рецидива после проведенного лечения

В последнее время достигнуты значительные успехи в дифференциальной диагностике местного рецидива и прогрессирования заболевания. Данные морфологического исследования, а также длительность биохимического безрецидивного периода и скорость прироста ПСА являются важными факторами, оценка которых необходима при дифференциальной диагностике местного рецидива и прогрессирования заболевания. Низкодифференцированные опухоли, короткий биохимический безрецидивный период и высокая скорость прироста ПСА ассоциированы с большей вероятностью генерализации заболевания. Выбор дальнейшей тактики лечения определяется на основании предполагаемого типа прогрессирования заболевания (местный рецидив или генерализация), общего состояния, а также индивидуальных предпочтений больного. Методы визуализации имеют ограниченное значение у больных только с ранним биохимическим рецидивом.

Рекомендации по второй линии терапии у больных РПЖ, получивших радикальное лечение

Рекомендации представлены в табл. 2.

Лечение рецидива после ГТ

Основной целью терапии является устранение клинических симптомов заболевания и улучшение качества жизни. В большинстве случаев решение о дальнейшей тактике лечения должно приниматься с учетом мнения больного, которое может ограничивать приведенные рекомендации.

Рекомендации по второй линии ГТ

- Рекомендуется отменить антиандрогены, если они были назначены, с момента установления биохимического прогрессирования заболевания.

- Эффект отмены антиандрогенов может наблюдаться в течение 4–6 нед после прекращения терапии флутамидом или бикалутамидом.

- Не существует строгих рекомендаций при выборе препарата, оптимального для проведения ГТ второй линии, поскольку данные рандомизированных исследований отсутствуют.

Рекомендации по химиотерапии гормонорефрактерного РПЖ

- У больных с наличием только биохимического рецидива необходимо зарегистрировать 2 следую-

Таблица 2. Вторая линия терапии РПЖ после радикального лечения

Предполагаемый местный рецидив после РПЭ	Больным с предполагаемым местным рецидивом до подъема уровня ПСА >1,5 нг/мл может быть проведена спасительная ЛТ в СОД не менее 64 Гр. Прочим больным показано проведение тщательного динамического наблюдения с последующим назначением ГТ
Предполагаемый местный рецидив после ЛТ	Некоторым хорошо отобраным больным может быть выполнена спасительная РПЭ (или другие методы терапии); тем не менее больные должны быть информированы о гораздо более высоком риске возможных осложнений. Прочим больным показано проведение тщательного динамического наблюдения с последующим назначением ГТ
Предполагаемая генерализация ± местный рецидив	Имеются данные, свидетельствующие о большей эффективности немедленной ГТ в виде снижения риска прогрессирования заболевания и возможного увеличения выживаемости больных по сравнению с применением отсроченной ГТ. Однако данные противоречивы. Применение местной терапии не рекомендовано, за исключением паллиативных целей

ших друг за другом повышения уровня ПСА выше минимального значения, достигнутого в процессе терапии.

- Для возможности оценки эффективности проводимого лечения уровень ПСА сыворотки до начала химиотерапии должен быть не менее 5 нг/мл.

- Потенциальные преимущества и возможные побочные эффекты химиотерапии должны быть индивидуально обсуждены с каждым больным.

- Доцетаксел в дозе 75 мг/м² каждые 3 нед показал существенные преимущества в увеличении выживаемости по сравнению с другими схемами химиотерапии у больных метастатическим гормонрефрактерным РПЖ.

- У больных метастатическим гормонрефрактерным РПЖ с наличием симптомов поражения костной ткани как доцетаксел, так и митоксантрон с преднизолоном или гидрокортизоном являются эффективными схемами химиотерапии.

Рекомендации по паллиативной терапии гормонрефрактерного РПЖ

- Для профилактики костных осложнений у больных метастатическим РПЖ рекомендуется применение бисфосфонатов (в большинстве исследований оценивали эффективность золедроновой кислоты).

- В случае наличия костной боли, связанной с метастатическим поражением костей, рекомендуется применение радионуклидной терапии, дистанционной ЛТ и адекватное назначение анальгетиков.

Заключение

При РПЖ зачастую необходимо принимать во внимание множество всевозможных аспектов, а также учитывать пожелания больного при выборе наиболее рациональной тактики диагностики, лечения, динамического наблюдения и пр.

Публикация подготовлена
Б.Я. Алексеевым, К.М. Ньюко

Индивидуальная оценка уровня простатического специфического антигена у больных раком предстательной железы после брахитерапии

Н.Г. Минаева, П.В. Свиридов, О.Б. Карякин, Е.М. Паршков

ГУ Медицинский радиологический научный центр РАМН, Обнинск

INDIVIDUAL ESTIMATION OF THE LEVEL OF PROSTATIC SPECIFIC ANTIGEN IN PATIENTS WITH PROSTATE CANCER AFTER BRACHYTHERAPY

N.G. Minayeva, P.V. Sviridov, O.B. Karyakin, Ye.M. Parshov

Medical Radiology Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Obninsk

The study covered 44 patients with localized and locally advanced prostate cancer (PC), who were followed up for at least 18 months after brachytherapy. A significant reduction in the level of prostatic specific antigen (PSA) in the blood of patients was observed 3 months after brachytherapy and tended to decrease further during a 12-month follow-up. It is the time after brachytherapy that may be considered as a criterion for a primary tumor response to the therapy. There were individual differences in the velocity and decrease rate of PSA levels during the therapy: in 30 (68.2%) patients, PSA values were in the range of 0.01–0.98 ng/ml (mean 0.39±0.31 ng/ml) while in 14 (31.8%) patients, those were 1.10–6.20 ng/ml (3.02±1.79 ng/ml). A certain correlation was found between the parameters of PSA (baseline PSA level, time course of changes, and kinetics of PSA levels) and the outcome of the disease. A more objective evaluation of the efficiency may be made after increasing the time of a follow-up and the number of patients after brachytherapy.