

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К МОНИТОРИНГУ БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Канд. мед. наук В. Н. ГРИГОРЕНКО, докт. мед. наук В. С. САКАЛО,
проф. О. В. ЩЕРБИНА

MODERN APPROACHES TO MONITORING THE PATIENTS WITH PROSTATE CANCER

V. N. GRIGORENKO, V. S. SAKALO, O. V. SCHERBINA

*Институт урологии АМН Украины, Национальная медицинская академия
последипломного образования им. П. Л. Шупика, Киев*

Рассмотрена роль опухолевых маркеров в сыворотке крови, а также лучевых методов визуализации в оценке эффективности лечения больных раком предстательной железы.

Ключевые слова: рак предстательной железы, опухолевые маркеры, лучевая диагностика, эффективность лечения, мониторинг.

The role of blood serum tumor markers as well as radiation imaging methods in assessment of thyroid cancer treatment efficacy is discussed.

Key words: thyroid cancer, tumor markers, radiation diagnosis, treatment efficacy, monitors.

В последние годы во всем мире наблюдается рост заболеваемости раком предстательной железы (РПЖ) [1, 2]. В Украине болезнь чаще всего диагностируется в запущенных стадиях. Растет смертность от этого заболевания. Свыше 25% больных в Украине умирают уже в течение первого года после установления диагноза [3]. В клинической онкоурологии важной задачей является не только выбор оптимальной тактики лечения, но и контроль за его проведением, а также динамическое наблюдение за больными с целью ранней диагностики рецидивов и генерализации процесса [4, 5].

Основными методами лечения больных РПЖ являются радикальная простатэктомия, лучевая терапия и гормональная терапия. Возможна комбинация указанных методов. Для оценки эффективности лечения и при динамическом наблюдении больных РПЖ проводят клиническое обследование, иммунорадиометрический анализ (ИРМА) уровней простатического специфического антигена (ПСА), маркеров агрессивности опухолевого процесса — тканевого полипептидного специфического антигена (ТПС) и тимидинкиназы, а также применяют методы визуализации — трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ), компьютерную томографию (КТ), магнитно-резонансную томографию (МРТ), остеосцинтиграфию, позитивную лимфосцинтиграфию и однофотонную эмиссионную компьютерную томографию (ОФЭКТ) лимфатических узлов, рентгенографию легких. При подозрении на наличие метастазов проводят лучевое исследование разных органов.

Регрессия первичной опухоли оценивалась по критериям RECIST (Response Evaluation Criteria

in Solid Tumors) — критериям оценки солидных опухолей [6]. Эти критерии являются «новым стандартом» оценки регрессии по сравнению с критериями ВОЗ. Согласно им ответ опухоли на лечение расценивается таким образом: полная регрессия — исчезновение всех опухолевых очагов; частичная регрессия — уменьшение на 30% суммы длинных диаметров опухолевых очагов; прогрессирование — увеличение на 20% суммы длинных диаметров опухолевых очагов или появление нового очага (очагов); стабилизация — недостаточное уменьшение опухоли для квалификации частичной регрессии или недостаточное увеличение опухоли для квалификации прогрессирования.

Для измерений размеров опухолевых очагов желателен применять КТ и МРТ; ТРУЗИ дает менее точные результаты; трансабдоминальное ультразвуковое и пальцевое ректальное исследования непригодны из-за невысокой точности.

Оценка радикальности простатэктомии. После радикальной простатэктомии уровень ПСА определяют 1 раз в 3 месяца в течение первого года после операции, затем — 1 раз в 6 месяцев. После операции при отсутствии экстракапсулярной инвазии и метастазов в организме больного не остается ткани предстательной железы, поэтому уровень ПСА резко снижается. Верхняя граница уровня ПСА составляет при этом 0,05–0,10 нг/мл. Важным критерием радикальности служат также стойкие низкие уровни ПСА при динамическом наблюдении за пациентами. Если при мониторинге наблюдается стойкое и последовательное нарастание уровня ПСА, это должно настораживать в плане рецидива или генерализации процесса. Локальный рецидив рака или генерализация про-

цесса считаются установленными, если два последовательных определения уровня ПСА указывают на его увеличение по крайней мере в два раза по сравнению с предыдущим уровнем. Американская коллегия радиологии [5] рекомендует провести в таких случаях остеосцинтиграфию как первый метод обследования и считает, что при позитивных результатах никаких других исследований проводить не нужно. При метастазах в скелет, как правило, больным назначают гормональную терапию, которая влияет на все опухолевые очаги.

При негативных результатах остеосцинтиграфии проводят диагностику локального рецидива. Для этого используют пальцевое ректальное исследование, ТРУЗИ. Следует отметить, что пальпаторные изменения имеют недостаточную достоверность при определении рецидива опухоли, потому что послеоперационный фиброз может быть подобен опухоли. Для повышения точности УЗИ некоторые авторы рекомендуют проводить биопсию везикулоуретрального анастомоза под контролем ТРУЗИ. Чувствительными методами диагностики локального рецидива является иммуносцинтиграфия и ОФЭКТ с моноклональными антителами к мембранному ПСА (^{111}In -СУТ356 (Prostascint)). Однако эти методы малодоступны из-за их высокой стоимости. Перед проведением радикальной простатэктомии выполняют лимфаденэктомию, поэтому при мониторинге состояние лимфатической системы не исследуют. При отсутствии локального рецидива или метастазов в скелете проводят рентгенографию легких. Если при детальном обследовании не выявлены изменения, которые бы свидетельствовали о рецидиве или генерализации процесса, повторно больного обследуют через 3 месяца с определением уровней ПСА и применением лучевых методов исследования. ПСА является чувствительным тестом, и его повышение может предшествовать за несколько месяцев клиническим проявлениям локального рецидива или генерализации процесса.

Оценка эффективности лучевой терапии. При проведении лучевой терапии в самостоятельном варианте лечения разовая очаговая доза составляет 2 Гр, суммарная — до 70 Гр на первичную опухоль. Уровни ПСА в сыворотке крови впервые определяют через 3 месяца от начала лечения (приблизительно через месяц после завершения лучевой терапии). В течение первого года наблюдения уровни ПСА определяют 1 раз в 3 месяца, в дальнейшем — 1 раз в 6 месяцев. Критерием эффективности лучевой терапии считают снижение уровней ПСА через 3 месяца после начала лечения (приблизительно через месяц после завершения лучевой терапии) не менее чем на 50% от предыдущего уровня и последующее постепенное их снижение до нормальных величин или стабильных минимальных пострадиационных уровней, которые могут превышать концентрацию ПСА 4,0 нг/мл, но у больных при этом не выявляются признаки роста опухоли или генерализации процесса.

При оценке эффективности лучевой терапии основными ультразвуковыми критериями является наличие или отсутствие выявленных к началу лечения опухолевых очагов, динамика их размеров, изменение эхогенности опухолевых узлов, присутствие опухолевой инвазии парапростатической клетчатки или смежных органов малого таза. ТРУЗИ выполняют через 3 и 6 месяцев от начала лечения у больных, у которых уровень ПСА снижается менее чем на 50%, через 6 и 12 месяцев при стабильном снижении уровней ПСА и отсутствии клинических признаков рецидива заболевания и при необходимости в другие сроки (при повышении уровня ПСА или наличии клинических признаков рецидива).

При эффективном лечении происходит уменьшение количества диагностированных к началу лечения опухолевых очагов и их размеров. Отмечается повышение эхогенности выявленных в простате опухолевых очагов. Повышение эхогенности связывается с замещением опухолевой ткани соединительной. В случае неэффективного лечения, на что указывает недостаточное снижение уровня ПСА, при проведении ТРУЗИ исчезновения опухолевых очагов не происходит, их размеры остаются стабильными или незначительно уменьшаются, эхогенность опухолевых очагов не повышается (остаются гипоехогенными). В дальнейшем (если не назначить гормонотерапию) отмечается увеличение диаметров опухолевых очагов более, чем на 20% (признак прогрессирования заболевания), при этом они остаются гипоехогенными. Ультразвуковая картина коррелирует с уровнями ПСА (после предыдущего снижения происходит их последующее нарастание).

При динамическом наблюдении за больными после лучевой терапии определяют уровни ПСА. При их увеличении после предыдущего снижения заподозривают местный рецидив или генерализацию процесса. Прежде всего при повышении уровней ПСА проводят остеосцинтиграфию. При метастазах в кости определяются очаги гиперфиксации в скелете. При локальном рецидиве ТРУЗИ отмечается увеличение размеров опухолевых очагов более чем на 20%, снижение эхогенности в железе в местах опухолевого роста. Кроме того, возможно распространение опухоли за пределы капсулы железы на парапростатическую клетчатку. ТРУЗИ — недостаточно чувствительный метод для определения экстракапсулярного роста, более чувствительными методами являются КТ и МРТ. Метастазы в лимфатических узлах диагностируют с помощью КТ, МРТ, ОФЭКТ с туморотропными радиофармпрепаратами. Если при проведении указанных исследований местного рецидива или метастазов не выявляют, выполняют рентгенографию органов грудной клетки для поиска метастазов в легких. При отсутствии признаков локального рецидива и метастазов больных повторно комплексно обследуют через 3 месяца.

У больных с прогрессированием заболевания уровни ПСА остаются повышенными или их нормализация происходит позже шести месяцев от начала лучевого лечения. При стабильном снижении уровней ПСА с возвращением к норме в течение шести месяцев больные имеют благоприятный прогноз и остаются в состоянии ремиссии по крайней мере в течение следующих трех лет. У больных, у которых минимальные пострадиационные уровни ПСА превышают 4 нг/мл, но находятся на стабильном уровне и у которых не выявлены рецидивы или генерализация процесса, дополнительную информацию могут дать маркеры агрессивности опухолевого процесса. При эффективном лечении, отсутствия рецидивов или генерализации процесса уровни тимидинкиназы у этих больных не превышают 5 Ед/л, ТПС — 80 Ед/л.

Оценка эффективности комплексного лечения (лучевой и гормональной терапии). У больных с метастазами в лимфатические узлы, наряду с проведением лучевой терапии на первичную опухоль и метастазы, как правило, применяют гормонотерапию. На область предстательной железы за два этапа подводят суммарную дозу 70 Гр (разовая очаговая доза 2 Гр), на область метастазов в лимфатических узлах — дозу 45 Гр. Одновременно с лучевым лечением больные получают нестероидные или стероидные антиандрогены по стандартным схемам.

Уровни ПСА в сыворотке крови впервые определяют через 3 месяца от начала комплексного лечения. В течение первого года уровни ПСА определяют 1 раз в 3 месяца, в дальнейшем — 1 раз в 6 месяцев. Критерием эффективности лечения считают снижение уровней ПСА через 3 месяца от начала комплексной терапии не менее чем на 50% от предыдущего уровня и последующее постепенное их снижение до нормальных величин или стабильных минимальных уровней, которые могут превышать концентрацию ПСА 4,0 нг/мл, но у больных при этом не выявляют признаков роста опухоли или генерализации процесса. Учитывая, что андрогенная депривационная терапия может иметь прямое супрессивное влияние на уровень ПСА и что изменение уровня ПСА в процессе лечения может не коррелировать с клиническими данными, в комплексе с определением уровня ПСА при необходимости определяют и маркеры агрессивности опухолевого процесса — ТПС или тимидинкиназу.

Для контроля за эффективностью проведенного лечения первичной опухоли ТРУЗИ выполняют через 3 и 6 месяцев от начала лечения у больных, у которых уровень ПСА снизился менее чем на 50%, через 6 и 12 месяцев при стабильном снижении уровней ПСА и отсутствии клинических признаков рецидива заболевания и при необходимости в другие сроки (при повышении уровня ПСА и наличии клинических признаков рецидива).

После комплексного лечения определяется более выраженное снижение объема предстательной железы, чем при проведении только лучевой

терапии. При эффективном лечении происходит уменьшение количества диагностированных к началу лечения опухолевых очагов в предстательной железе, уменьшение их размеров и повышение экзогенности.

Для определения динамики изменений в лимфатических узлах контроль за эффективностью лечения осуществляют с помощью тех же методов, что и первичную диагностику регионарных метастазов. При контроле за эффективностью комплексного лечения метастазов в лимфатических узлах с применением КТ или МРТ (через 3–6 месяцев после начала лечения) проводят мониторинг размеров, в некоторой степени по их размерам можно судить о степени регрессии опухолевой ткани. К сожалению, с помощью только КТ или МРТ нельзя дать ответ на вопрос: есть ли в лимфатических узлах жизнеспособные опухолевые клетки, что возможно при морфологических исследованиях и радионуклидных методах диагностики с использованием туморотропных радиофармпрепаратов. Однако стабильное снижение уровней ПСА, маркеров агрессивности опухолевого процесса и клинические данные дополнительно свидетельствуют об эффективности лечения.

При повторном проведении позитивной лимфоцинтиграфии и ОФЭКТ через 3–6 месяцев после начала комплексного лечения в случае его эффективности очагов гиперфиксации ^{99m}Tc -пертехнетата в лимфатических узлах не выявляют. Уровни накопления радиофармпрепарата в прежних очагах гиперфиксации снижаются до 100–110%. У больных отмечается последовательное постепенное снижение уровней ПСА и маркеров агрессивности опухолевого процесса. При неэффективном лечении выявляют очаги гиперфиксации радиофармпрепарата: отмечают либо незначительное снижение уровня накопления ^{99m}Tc -пертехнетата, либо уровни накопления остаются на предыдущем уровне. При неэффективности лечения метастазов в лимфатических узлах через 3 месяца от начала лечения уровень ПСА снижается менее чем на 50%, часто отмечают клинические признаки неэффективности лечения — боли в подвздошных областях, которые могут сочетаться с лимфостазом нижних конечностей. Высокие уровни ТПС и тимидинкиназы у этих пациентов коррелируют с клиническими данными.

При динамическом наблюдении за больными после комплексной терапии определяют уровни ПСА. При нарастании уровней ПСА проводят поиск метастазов в скелет (остеосцинтиграфия, ОФЭКТ), локального рецидива (пальцевое ректальное исследование, ТРУЗИ); метастазов в лимфатических узлах (КТ, МРТ, ОФЭКТ с туморотропными радиофармпрепаратами) и в легких (рентгенография). При отсутствии признаков локального рецидива и метастазов больных повторно комплексно обследуют через 3 месяца.

Оценка эффективности гормонотерапии. Больным чаще всего проводят интермиттирующую

гормональную терапию, оптимально — максимальную андрогенную блокаду по одной из схем: золадекс 3,6 мг подкожно в переднюю брюшную стенку 1 раз в 28 дней и флуцин по 250 мг 3 раза в сутки; диферелин 3,75 мг внутримышечно и флуцин по 250 мг 3 раза в сутки. Первый курс лечения продолжается 6 месяцев. В дальнейшем делают перерыв в лечении на 2–3 месяца. При повышении уровней ПСА на 50% от исходного уровня назначают повторный курс лечения.

При гормональной терапии больных РПЖ определение ПСА начинают через 3 месяца после начала лечения и затем осуществляют каждые 3 месяца для оценки эффективности лечения и выявления случаев неэффективности лечения и его последующей коррекции. Критерием эффективности гормонотерапии считают снижение уровней ПСА не менее чем на 50% от предыдущей концентрации и последующее их снижение до нормальных величин или стабильных минимальных уровней, которые могут превышать концентрацию ПСА 4,0 нг/мл, но снизились не менее, чем на 80%, и у больных при этом не выявляют признаков роста опухоли или генерализации процесса.

ПСА под воздействием гормонотерапии может снижаться, при этом не совсем адекватно отображая течение болезни. Поэтому желательно, особенно при отсутствии корреляции уровней ПСА с клиническими данными, определять уровни маркеров агрессивности опухолевого процесса. При недостаточном ответе опухоли на андрогенную депривационную терапию уровни тимидинкиназы и ТПС остаются повышенными.

При проведении ТРУЗИ у больных определяется снижение объема предстательной железы. При эффективном лечении происходит уменьшение количества диагностированных к началу лечения опухолевых очагов в предстательной железе, уменьшение их размеров и повышение экзогенности. По сравнению с больными, которым назначали лучевую терапию, отмечается менее выраженное разрастание соединительной ткани, что обуславливает менее выраженную динамику повышения экзогенности опухолей. Контроль регрессии метастазов в лимфатических узлах под воздействием гормонотерапии осуществляют таким же образом, как и после комплексного лечения (лучевой и гормональной терапии).

Важной задачей является определение развития гормонорезистентности. Характерными признаками развития гормонорезистентности являются: нарастание на фоне лечения уровней ПСА на 50% и выше от минимальных уровней и появление новых симптомов заболевания с ухудшением качества жизни, прогрессирование первичной опухоли или появление новых метастатических очагов. У всех больных, у которых констатируют развитие гормонорезистентности, обследования начинают с остеосцинтиграфии, так как чаще всего при развитии гормонорезистентности раз-

виваются метастазы в скелете. Метастатическое поражение лимфатических узлов выявляют при помощи КТ, МРТ, ОФЭКТ с туморотропными радиофармпрепаратами. Прогрессирование первичной опухоли выявляют при помощи пальцевого ректального исследования и ТРУЗИ. При необходимости проводят рентгенографию легких и лучевую диагностику метастазов в других органах (при подозрении).

Приводим схемы мониторинга больных РПЖ после разных видов лечения.

После радикальной простатэктомии:

определение уровней ПСА в сыворотке крови: 1 раз в 3 месяца в течение первого года после операции, потом 1 раз в 6 месяцев;

при стабильном повышении послеоперационного уровня ПСА минимум в два раза больному необходимо выполнить в первую очередь остеосцинтиграфию для выявления метастазов в скелет;

при позитивных результатах остеосцинтиграфии другие исследования можно не выполнять и назначать гормональную терапию или сочетанную радионуклидно-медикаментозную терапию (при наличии других опухолевых очагов также показано назначение гормональной терапии);

при негативных результатах остеосцинтиграфии проводят диагностику локального рецидива (пальцевое ректальное исследование, ТРУЗИ);

при отсутствии локального рецидива проводят поиски отдаленных метастазов, в первую очередь в легких и в других органах по показаниям) с использованием лучевых методов исследования;

при отсутствии любых выявленных изменений за больным устанавливают наблюдение с определением уровней ПСА и повторным обследованием через 3 месяца с использованием методов лучевой диагностики.

После лучевой терапии:

определение уровней ПСА в сыворотке крови 1 раз в 3 месяца в течение первого года, затем наблюдения 1 раз в 6 месяцев;

повышение уровня ПСА после предыдущего стабильного снижения является показанием к выполнению остеосцинтиграфии для поиска метастазов в скелет;

при позитивных результатах остеосцинтиграфии дополнительные исследования можно не выполнять и назначать гормональную терапию или сочетанную радионуклидно-медикаментозную терапию;

при негативных результатах остеосцинтиграфии проводят диагностику локального рецидива (пальцевое ректальное исследование, ТРУЗИ) или метастатического поражения лимфоузлов (КТ, МРТ, ОФЭКТ);

при отсутствии локального рецидива и поражения лимфатических узлов проводят поиски отдаленных метастазов, в первую очередь в легких и других органах с использованием лучевых методов исследования;

при отсутствии любых выявленных изменений устанавливают наблюдение с определением уровней ПСА и повторным обследованием через 3 месяца с использованием методов лучевой диагностики.

После комплексного лечения (лучевой и гормональной терапии):

определение уровней ПСА в сыворотке крови 1 раз в 3 месяца в течение первого года и затем 1 раз в 6 месяцев. При несоответствии уровней ПСА клиническим данным и/или лучевым методам визуализации проводят определение уровней маркеров агрессивности опухолевого процесса — ТПС или тимидинкиназы;

повышение уровня ПСА после предыдущего стабильного снижения является показанием к выполнению остеосцинтиграфии для поиска метастазов в скелет;

при позитивных результатах остеосцинтиграфии дополнительные исследования можно не выполнять и назначать максимальную андрогенную блокаду или радионуклидно-медикаментозную терапию;

при негативных результатах остеосцинтиграфии проводят диагностику локального рецидива (пальцевое ректальное исследование, ТРУЗИ), рецидива в лимфатических узлах или появление новых метастатических очагов в лимфоузлах (КТ, МРТ, ОФЭКТ);

при отсутствии локального рецидива и поражения лимфатических узлов проводят поиски отдаленных метастазов, в первую очередь в легких;

при отсутствии любых выявленных изменений устанавливают наблюдение с определением уровней ПСА и маркеров агрессивности опухолевого процесса и повторным обследованием через 3 месяца с использованием методов лучевой диагностики.

После гормональной терапии необходимо проводить следующие исследования:

определение уровней ПСА в сыворотке крови, начиная с третьего месяца от начала лечения — 1 раз в 3 месяца. Определение уровней ПСА желательно комбинировать с определением маркеров агрессивности опухолевого процесса — ТПС или тимидинкиназы;

при нарастании на фоне лечения после предыдущего стабильного снижения уровня ПСА больному необходимо выполнить остеосцинтиграфию для поиска метастазов в скелет, а также провести диагностику локального рецидива (пальцевое ректальное исследование, ТРУЗИ) и метастазов в лимфоузлах (КТ, МРТ, ОФЭКТ);

при отсутствии метастазов в скелете, локального рецидива и поражения лимфатических узлов проводят поиски отдаленных метастазов в легких и других органах по показаниям с использованием лучевых методов исследования;

при отсутствии любых выявленных изменений за больным устанавливают наблюдение с назначением диагностического обследования соответственно клинической симптоматики. Прогрессирование заболевания является показанием для повторного проведения гормонотерапии.

Таким образом, определение опухолевых маркеров в сыворотке крови (ПСА и маркеров агрессивности опухолевого процесса), применение лучевых методов визуализации помогает оценить эффективность лечения, в случае необходимости своевременно провести коррекцию терапии, определить развитие гормонорезистентности, своевременно диагностировать рецидивы и генерализацию процесса. Это помогает в выборе соответствующей тактики лечения, улучшает результаты лечения и качество жизни пациентов.

Литература

1. Епідеміологія, скринінг та тактика ведення хворих на рак передміхурової залози / В. М. Григоренко, І. О. Клименко, В. С. Сакало та ін. // Наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Онкологія ХХІ» (тези доповідей).— К., 2003.— С. 27–28.
2. Cancer statistics, 2003 / A. Jemal, T. Murray, A. Samuels et al. // *CA Cancer J. Clin.*— 2003.— Vol. 53.— P. 5.
3. Сучасні принципи лікування раку передміхурової залози. Роль антиандрогенів: Метод. рекомендації / В. М. Григоренко, І. О. Клименко, В. С. Сакало та ін.— К., 2002.— 28 с.
4. Променеві методи в діагностиці та оцінці ефективності лікування раку передміхурової залози: Навч. посіб. / О. В. Щербина, Д. С. Мечев, В. С. Сакало та ін.— К.: ІВО «Медицина України», 2004.— 96 с.
5. Post-treatment follow-up of prostate cancer / E. Amis, L. Bigongiari, E. Bluth et al. // *Radiology.*— 2000.— Vol. 215 (Suppl.).— P. 773–778.
6. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors / P. Therasse, S. Arbuck, E. Eisenhawer et al. // *J. Natl. Cancer Inst.*— 2000.— Vol. 92, № 3.— P. 205–216.

Поступила 06.12.2007