

А.С. Переверзев, д.м.н., профессор кафедры урологии Харьковской медицинской академии последипломного образования

Оправдан ли активный контроль латентной формы рака предстательной железы?

В последние две декады ушедшего столетия и начале нынешнего повысилась частота выявляемости рака предстательной железы (РПЖ). Происходит это как за счет более раннего распознавания патологии, так и вследствие увеличения заболеваемости, причина которого остается малоизвестной.

В отмеченный исторически короткий промежуток времени число новых случаев РПЖ в большинстве индустриальных стран утроилось. Вследствие биологических особенностей данный вид злокачественной опухоли сопровождается исключительно высокой гетерогенностью течения — от бессимптомного, без выраженной прогрессии, у одних пациентов до агрессивно прогрессирующего с тяжелыми клиническими проявлениями у других.

Регулярный анализ уровня сывороточного простат-специфического антигена (ПСА) избирательно повысил выявление РПЖ ранней стадии и небольших размеров. С расширением и улучшением качества диагностики повысилась вероятность обнаружения РПЖ, протекающего длительно и без признаков прогрессирования. Хорошо известно, что этот вид опухоли у мужчин изначально может сопровождаться затяжным течением. Особенностью течения РПЖ на стадиях T₁-T₂ является медленное прогрессирование и отсутствие симптомов, которые иногда могут быть обусловлены сопутствующей аденомой. Остается не ясным; для всех ли пациентов с РПЖ оправдано радикальное лечение или им может принести пользу отказ от такового либо отсроченная терапия в случаях активного наблюдения? Статистические подсчеты дают основание полагать, что практически у половины пожилых мужчин диагностируются т. н. индолентные (неактивные) формы РПЖ. Возникает правомочный вопрос: следует ли подгруппу пациентов, у которых РПЖ, возможно, никогда бы не стал клинически значимым, подвергать сложным, порой небезопасным и дорогостоящим лечебным процедурам?

Известен и тот факт, что 25% больных РПЖ живут отведенный Богом срок независимо от того, проводится им лечение или нет. Европейская ассоциация урологов (EAU, 2010) настоятельно рекомендует избегать чрезмерного лечения и выступает в защиту менее инвазивных методов, в частности, делая шаги навстречу более широкому использованию концепции активного контроля. Новая лечебная стратегия, согласно данным последних 2-3 лет, может использоваться у 35% пациентов с РПЖ.

Предлагается несколько терминов, относящихся к тем формам РПЖ, которые клинически не проявляются: ранний, инцидентальный, незначительный, латентный, «молчаливый», «спящий» и даже «доброкачественный». Правильнее, по нашему мнению, не делать различий в названиях, а использовать наиболее подходящее определение, каковым является «латентная форма».

Многочисленные клинические наблюдения дают основание считать ошибочными мнения об угрожающем прогнозе для всех пациентов, у которых обнаруживается РПЖ. Известно, что количество мужчин — носителей этой формы рака во много раз больше, чем количество лиц, которые умирают от этой болезни. Ряд статистических исследований отмечает, что асимптомные виды РПЖ обнаруживаются у 1 из 6 (а по данным ряда источников — у 1 из 3) мужчин в возрасте старше 50 лет, в то время как умирает от этой злокачественной опухоли 1 из 34 пациентов.

Многие особенности патогенеза РПЖ до конца не изучены, чем объясняются трудности при выборе тактики лечения указанного заболевания. Известно, что более чем у 25% мужчин пожилого возраста имеются локусы раковых клеток в предстательной железе, которые могут оставаться в «молчаливом» состоянии многие годы, а иногда и всю жизнь. Вероятно, отчасти этим объясняется разработка новой лечебной стратегии — активного контроля.

Активное наблюдение — это система контроля локального РПЖ, которая позволяет избежать или отсрочить вмешательство и развитие связанных с ним

осложнений. Лечение проводится в случаях прогрессирования заболевания.

Возникает закономерный вопрос: необходимо ли в отношении всех диагностированных видов РПЖ прибегать к немедленному и радикальному лечению? Многими специалистами поддерживается тезис о выжидательной тактике у пациентов с отсутствием симптоматики и низким риском прогрессирования. Отсутствие лечения у пациентов с начальными стадиями РПЖ еще не означает отказ от лечения в дальнейшем.

Латентный РПЖ, по данным ряда исследований, встречается у 25,8% мужчин при жизни с менее чем 3,5% вероятности смерти вследствие рассматриваемого заболевания. Этот факт означает, что показатели распространенности РПЖ, оцениваемые на основании данных вскрытия и изучения материала, полученного во время простатэктомии, превышают показатели вероятности смерти от него, как минимум, в 10 раз.

В настоящее время в Украине отсутствует система скрининга пожилых мужчин, и соотношение заболеваемости РПЖ и смертности от него составляет почти 2:1.

Все настойчивее и обоснованнее звучат призывы к проведению активного контроля ранней стадии РПЖ, поскольку те виды лечения, которые существуют сегодня, не оправдывают возлагаемых на них надежд.

Многие источники, свидетельствующие о распространенности РПЖ при низких значениях ПСА, ссылаются на I.M. Thompson и соавт., которые обнаружили прямую зависимость между распространенностью этого вида опухоли и сывороточным уровнем ПСА. Так, повышенные уровни ПСА коррелируют с более высоким риском РПЖ, что не удивительно. Странным представляется, что при низком абсолютном значении — 0,6 нг/мл — распространенность РПЖ составила 6,6%, не говоря о том, что среди мужчин с уровнем ПСА от 3,1 до 4,0 нг/мл РПЖ выявлялся в 26,9% случаев. Парадокс? Кстати, эти сведения приводятся в качестве убедительного аргумента и в последних рекомендациях EAU (2010).

Выявление РПЖ по результатам биопсии отрицательно сказывается на психологическом состоянии пациентов и их родственников и вынуждает к принятию решения о сложном и дорогостоящем лечении. Оправданно ли его проведение, если хорошо известно, что инцидентальный РПЖ медленно прогрессирует и не сопровождается клинической симптоматикой? Исключение может быть сделано для группы больных относительно молодого возраста, у которых существует настоятельная необходимость в ранней интервенции и, в частности, проведении нервосохраняющей радикальной простатэктомии.

Диагностируемые у многих пациентов клинически незначительные РПЖ в отсутствие лечения не приводят к смерти или ухудшению здоровья. Подобные факты известны многим онкоурологам. В этом отношении показательны такие сведения. К настоящему времени в США проживают 2,74 млн мужчин в возрасте 50-70 лет со значениями ПСА >2,5 нг/мл. Если традиционное пороговое значение ПСА 4 нг/мл снизить до 2,5 нг/мл и всех этих мужчин подвергнуть биопсии предстательной железы, то, по расчетам, в 2007 г. были бы диагностированы 775 тыс. новых случаев РПЖ, что на 543 тыс. больше, чем 232 тыс. диагностированных случаев РПЖ в 2005 г., и в 25 раз больше, чем 30 350 мужчин — жителей США, которые в 2007 г. умерли бы от РПЖ. Это показывает, насколько огромно экономическое значение подобных выкладок.

Особенности течения заболевания при ранних стадиях варьируют от случая к случаю. Примечательно, что опухоли ранних стадий (гистологически умеренно и высокодифференцированные) имеют тенденцию к более затяжному течению. Напротив, опухоли с низким уровнем дифференцировки прогрессируют в метастатическую стадию быстрее. Анализ данных 828 пациентов в 6 нерандомизированных исследованиях показал, что высокодифференцированные или умеренно-дифференцированные опухоли сопровождаются 10-летней выживаемостью у 87% пациентов, тогда как в случае низкодифференцированных опухолей выживаемость составляет 34%. Точно также 5- и 10-летняя выживаемость

без метастазирования имеет более высокие показатели среди мужчин с относительно высоким уровнем дифференцировки опухолей.

Латентные стадии РПЖ могут оставаться на этапе «спящих» или очень медленно прогрессирующих в течение первых 10-15 лет после диагностирования.

Усилия многих специалистов сосредоточены вокруг одного, ключевого момента: как распознать способность РПЖ к прогрессированию и обязательно ли таковое состоится? Показано, что уровень ПСА является на сегодняшний день самым достоверным критерием выявления раннего РПЖ у мужчин с повышенным риском указанной патологии с учетом их возраста. Одними из первых уровень ПСА 4 нг/мл в группе 1653 мужчин пожилого возраста использовали W.J. Catalona и соавт. (1991). Обнаружено 37 случаев РПЖ (2,3%), из которых 16 не были распознаны при пальцевом ректальном исследовании. Этой работой впервые доказано, что обнаруженный только путем измерения уровня ПСА РПЖ имел благоприятные соотношения прогностических факторов. Отсутствие клинической манифестации лишней раз подтверждает наличие латентной формы РПЖ.

Последняя характеризуется как опухоль, не выявляемая при жизни, но обнаруживаемая при вскрытии или в материале, полученном во время цистопростатэктомии, выполненной по поводу рака мочевого пузыря. Уточнить частоту РПЖ в различных возрастных группах удается только при вскрытии мужчин, умерших от заболеваний, не связанных с онкопатологией. Первое подобное сообщение относится к 1954 г. Исследование проведено L.M. Franks. Вероятно, данные, о которых сообщает автор, достоверны, поскольку использованы тщательные рассечения удаленных предстательных желез. Сообщается о распространенности РПЖ от 29 до 40% в возрастных группах от 50 до 79 лет. Большинство обнаруженных опухолей имели небольшие размеры и высокий уровень дифференцировки.

В одной из последующих работ на эту тему, в рамках которой проводили вскрытие жертв дорожно-транспортных катастроф, показано, что на четвертом и пятом десятилетиях жизни обнаруживаются небольшие очаги раковых клеток у 27 и 34% мужчин соответственно. Распространенность отчетливо зависит от возраста и, очевидно, тщательности методов препарирования. На шестом, седьмом и восьмом десятилетии лет данный показатель составляет 15, 21 и 26% соответственно. Возможно, неправомерно подсчитывать эти средние величины, принимая во внимание большие различия в методах препарирования, применяемых при обычных клинических исследованиях. Несколько необычным явилось сообщение J.E. Dunn (1975), который в 350 наблюдениях латентного очагового рака, обнаруженного при 1327 вскрытиях, проведенных в семи различных регионах мира, показал, что частота малых опухолей не отличалась в странах с высокой и низкой заболеваемостью РПЖ.

Более точная информация об оценке прогностических факторов, таких как объем опухоли, стадия и показатель шкалы Глисона, собрана при изучении гистологического материала, полученного при проведении радикальной цистопростатэктомии. От 63 до 100% выявленных случаев рака имели градацию Глисона ниже 7, среди которых от 7 до 37% сопровождаются более агрессивным течением. В 73-87% описанных наблюдений общий объем опухоли составлял менее 0,2 или 0,5 мл, что характеризует их как клинически незначительные.

Ряд клинически обоснованных выводов сводится к тому, что предстательная железа содержит множество опухолей, большинство из которых можно классифицировать как небольшие по объему и хорошо дифференцированные. Это соответствует определениям клинически незначительного или минимального заболевания.

Перед клиницистами нередко возникают непростые вопросы относительно выбора лечебной тактики у пациентов с латентным, или инцидентальным, РПЖ.



А.С. Переверзев

Течение таких видов сопровождается отсутствием клинических признаков и медленным прогрессированием либо его отсутствием. В этом плане к такому виду оправдано использование термина «доброкачественный рак». Не случайно на одном из секционных заседаний Германского общества урологов (г. Дюссельдорф, 2005) обсуждалась тема «ПСА: благоденствие или проклятие?». Выявленное повышение уровня этого маркера с последующим подтверждением раннего ракового процесса (благоденствие) неминуемо ведет к большим издержкам, связанным с проведением последующего дорогостоящего лечения (проклятие).

На протяжении более чем 25 лет радикальная простатэктомия считается стандартом лечения локального РПЖ и, по статистике, в последнее десятилетие выполняется у 70% пациентов моложе 70 лет. Приводятся логичные доводы о том, что излечить ранний рак можно только путем удаления всего органа, т. е. предстательной железы. Однако подобные утверждения при анализе очевидных фактов последних лет представляются, мягко говоря, относительными. Так, около 30% оперируемых полностью не излечиваются, поскольку у них имеют место рецидивы (локальные или системные); другая группа оперированных больных нуждается в дополнительной гормональной терапии с присущими ей осложнениями. Радикальная простатэктомия может сопровождаться выраженной кровопотерей. Нередко возникающие послеоперационные осложнения – недержание мочи, эректильная дисфункция, стриктура пузырно-уретрального анастомоза, лимфоцеле, последствия ранений прямой кишки, обострение сердечно-сосудистой патологии и др. – становятся проблемой и для онколога, и для пациента. Не менее опасными последствиями чревата лучевая терапия.

Целесообразно ли все выявленные асимптомные формы РПЖ удалять оперативным путем, подвергая больных сложным, порой небезопасным и дорогостоящим лечебным вмешательствам? Возможно, латентный РПЖ вовсе не будет прогрессировать? Результаты многочисленных аутопсий свидетельствуют о том, что РПЖ начинает развиваться, как правило, в 3-4-й декадах жизни. Это означает, что у большинства пациентов болезнь будет прогрессировать на протяжении нескольких лет, после чего последует период клинической манифестации, продолжительность которого составляет около 15 лет. Из этого следует, что у данных пациентов имеется достаточно продолжительный период, на протяжении которого рак может быть излечен. Несмотря на обывательскую логику выдвинутого положения, в современных условиях такие непрестые вопросы имеют не только медицинское, но и социальное значение. Представляется, что в настоящее время мы не можем позволить себе проведение целенаправленного скрининга РПЖ как по причине отсутствия инициаторов, так и из-за общей низкой культуры онкоурологического образования, не говоря уже о финансовых издержках.

Как поступить в случае обнаружения латентного РПЖ и какой тактики лечения следует придерживаться? Среди специалистов высказываются прямо противоположные суждения относительно тактики ведения пациентов с инцидентальным РПЖ – от немедленной операции до разумного отказа от использования какого-либо вида лечения. В последние 2-3 года разрабатывается новая парадигма лечебной тактики применительно к латентному РПЖ – активный контроль за пациентом.

Еще в 2001 г. профессором О.Б. Карякиным сформулированы основные положения активного наблюдения ранних стадий РПЖ:

- большинство больных РПЖ – пожилые люди с сопутствующими заболеваниями;
- при локализованных формах рост опухоли протекает медленно, что не требует какого-либо лечения в течение длительного времени;
- скорректированная 10-летняя выживаемость у этих пациентов составляет 80-90%;
- значительная часть больных указанной патологией умирают не от рака, а от сопутствующих заболеваний.

Необходимость проведения активного контроля возникла на основании многочисленных наблюдений, в которых больные с диагностированным РПЖ живут долго, не испытывая жизненных затруднений. Следует обратить внимание, что активный контроль не приравнивается к отсутствию лечения.

Данная концепция определяется как active surveillance (англ.) или Überwachung (нем.). Следует отличать активный контроль от т. н. осторожного ожидания (watchful waiting – англ.), означающего, что при появлении симптомов или их усилении оправдан только паллиативный вид лечения. В отличие от этой тактики активный

контроль предполагает осмотр пациента, пальцевое ректальное исследование предстательной железы, определение уровня ПСА и проведение регулярных биопсий, на основании которых и с учетом симптомов оценивается прогрессирование процесса и планируется лечение.

Как показывает собственный опыт, программа активного контроля должна иметь высокое методическое качество и соответствовать таким параметрам:

- в программу активного контроля включаются пациенты только с локально-ограниченными опухолями стадии T₁-T₂ с низким потенциалом агрессивности, т. е. значениями уровня ПСА <15 нг/мл, шкалы Глисона <6, не пальпируемой опухолью, подходящие для излечивающей терапии;
- все пациенты соответствуют критериям, согласно которым активный контроль для них является оптимальным видом лечения;
- программа активного контроля должна быть четко определена, содержать объективные и сопоставимые параметры возможного прогрессирования опухоли;
- каждый из пациентов может в любой момент прервать активный контроль, если желает подвергнуться операции или иному агрессивному методу лечения.

Относящиеся к активному контролю требования формируются таким образом. Следует отличать клинически незначительные опухоли от тех, которые представляют угрозу для жизни пациента. Терапия, проводимая с некоторым отсрочиванием, должна быть такой же эффективной, как и лечение, которое может назначаться при первоначальном диагнозе. Кроме того, психологическая нагрузка на пациента из-за того, что терапия не проводится, не должна влиять на качество его жизни больше, чем потенциальные осложнения при радикальной терапии. Показательные в этом отношении опубликованные данные, которые базируются на обследовании пациентов, наблюдавшихся в течение 20 лет по программе wait-and-see («жди и смотри»). Анализ сведений показал, что 23% больных с гистологической градацией 6 по шкале Глисона, которым не проводилось лечение, умерли вследствие прогрессирования РПЖ. Если по данным биопсии выявлена градация 7 по шкале Глисона, то за этот же период времени от РПЖ умерли 65% пациентов. В данной работе отмечается факт изъятия из классификации Глисона уровней 2-4, в связи с чем градация 7 определяется в настоящее время как градация 6. Однозначно можно сделать вывод, что значительное число пациентов, которым не проводилось лечение, умрут с, но не от РПЖ.

Активная дискуссия ведется относительно того, при каких опухолях может рекомендоваться активное наблюдение. Гистологически типичного строения опухоли не обязательно являются клинически манифестными. По сути, все т. н. образования с низким уровнем риска могут быть подвергнуты активному контролю. Проблематичным в этой связи является отсутствие общих, научно обоснованных характеристик опухоли, с помощью

которых можно было бы стандартизировать все проводимые до сих пор наблюдения. Наиболее часто употребляемое определение профиля низкого уровня риска, опубликованное А.В. D'Amico и соавт. (1998), содержит такие критерии, как ПСА <10 нг/мл, индекс Глисона <6, стадия T_{1c} или T_{2a}.

Существует и ряд других, в целом, идентичных критериев, по которым предлагается осуществлять активный контроль (табл. 1).

Удачную модель оценки факторов риска по клиническому и гистологическим критериям представляет т. н. шкала CAPRA (Cancer of the Prostate Risk Assessment) (табл. 2).

| Показатели | Значения | Пункт |
|--------------------|----------------------------------|-------|
| ПСА, нг/мл | 2,0-6,0 | 0 |
| | 6,1-10,0 | 1 |
| | 10,1-20,0 | 2 |
| | 20,1-30,0 | 3 |
| | >30,0 | 4 |
| Шкала Глисона | 1-3/1-3 | 0 |
| | 1-3/4-5 | 1 |
| | 4-5/1-5 | 3 |
| Стадия | cT ₁ -cT ₂ | 0 |
| Первичная опухоль | cT _{3a} | 1 |
| Позитивная биопсия | <34 | 0 |
| | ≥34% | 1 |
| Возраст | <50 лет | 0 |
| | ≥50 лет | 1 |

Шкала CAPRA учитывает возраст, значения ПСА, градацию Глисона, локальное распространение опухоли (T-стадию) и процент опухоли в биопсированных столбиках. При факторах риска, соответствующих 0-2 пунктам, возможен и показан активный контроль; 3-4 – локальная терапия с излечивающей целью; 5-6 – достижимы лечебные результаты путем использования адъювантной гормонотерапии. Системная андрогенная депривация показана при факторах риска, соответствующих 7-10 пунктам.

Каковы же окончательные критерии, характеризующие незначительные РПЖ, к которым применим принцип активного контроля?

Показаниями к активному контролю в собственных исследованиях явились:

- однодолевая локализация опухолевых очагов (рис.);

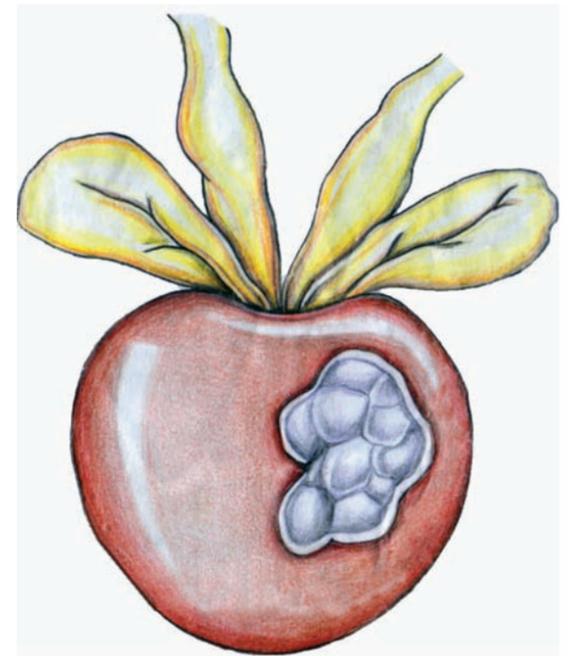


Рис. Стадия РПЖ T_{2a} – идеальный вариант для активного контроля

- асимптомное течение РПЖ;
- непальпируемая ректально опухоль или отсутствие уплотнений;
- уровень сывороточного ПСА <15 нг/мл;
- старческий возраст и наличие полиморбидности;
- оценка по шкале Глисона <5;
- отсутствие вовлечения в процесс капсулы по данным радиологических исследований;
- умеренные и высокодифференцированные гистологические типы опухолей по данным биопсии;
- взаимопонимание между лечащим врачом, больным и его родственниками.

Продолжение следует.

| № | Автор | Критерии |
|----|------------------------------|--|
| 1. | J.I. Epstein и соавт. (1998) | Клиническая стадия T _{1c} Толщина ПСА <0,15 нг/мл/мл Градация Глисона ≤4 или 5 <3 позитивных биопсий <50% опухоли в одной биопсии |
| 2. | A.V. D'Amico и соавт. (1998) | ПСА ≤10 нг/мл Градация Глисона <4 или 5 Клиническая стадия <T _{2a} |
| 3. | M.V. Meng и соавт. (2003) | ПСА ≤10 нг/мл Градация Глисона <4 или 5 Клиническая стадия <T _{2a} Толщина ПСА <0,15 нг/мл/мл <33% позитивной биопсии |
| 4. | R. Choo и соавт. (2002) | Клинические стадии T _{1c} -T _{2b} ПСА <15 нг/мл Градация Глисона ≤7 |
| 5. | M.I. Patel и соавт. (2004) | Клиническая стадия <T ₃ Градация Глисона ≤7 |
| 6. | J.L. Mohler и соавт. (1997) | Клиническая стадия T _{1c} |
| 7. | PRIAS-группа (2007)* | Клиническая стадия T _{1c} -T ₂ Градация Глисона <4 или 5 Толщина ПСА 0,2 нг/мл/мл ПСА <10 нг/мл <2 позитивных биопсий |
| 8. | S. Roemeling и соавт. (2008) | ПСА ≤10 нг/мл Толщина ПСА <0,2 нг/мл/мл Стадия T _{1c} -T ₂ Градация Глисона <6 <2 позитивных биопсий |

*Примечание: PRIAS – Prostate cancer Research International: Active Surveillance.