

Т. П. Чуприк-Малиновская<sup>1</sup>, В. Е. Гажонова<sup>2</sup>, Г. Г. Матякин<sup>1</sup>, Е. В. Малофиевская<sup>1</sup>,  
М. В. Кислякова<sup>3</sup>, И. В. Емельянов<sup>1</sup>, Н. Н. Виноградова<sup>1</sup>, А. В. Зубарев<sup>2</sup>

## СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

<sup>1</sup>Центральная клиническая больница

Медицинского центра Управления делами Президента РФ, Москва

<sup>2</sup>Кафедра лучевой диагностики Учебно-научного центра Медицинского центра  
Управления делами Президента РФ, Москва

<sup>3</sup>Поликлиника 1 Медицинского центра Управления делами Президента РФ, Москва

Изучены возможности новых методик трансректального ультразвукового исследования с ультразвуковой ангиографией в диагностике и мониторинге эффективности лечения рака предстательной железы. С учетом полученных данных обоснован оптимальный объем мишени и разработана модифицированная методика облучения «бокс» с использованием многолепесткового коллиматора. Оценены результаты лечения 265 больных раком предстательной железы (T1—3N0—1M0), получавших лучевую терапию с 1988 до 2001 г. Современные методики ультразвуковой ангиографии позволили выявить изоэхогенные опухоли у 35% больных, инвазию опухоли капсулы предстательной железы у 27% больных. У 87 больных проведен ультразвуковой мониторинг состояния опухоли и предстательной железы в различные сроки наблюдения. Выявлена закономерность снижения объема опухоли и предстательной железы в виде экспоненциальной кривой. Средний объем опухоли сократился за 12 мес на 66%. Через 6 мес у 45% больных в центральных отделах опухоли сформировался гиперэхогенный участок (локальный фиброз). Стойкая нормализация уровня простатического специфического антигена — до 0,1 нг/мл — отмечена у 98% больных через 6 мес. При анализе проводимого конформного облучения (методика «бокс» с использованием многолепесткового коллиматора) по сравнению со стандартными программами отмечено уменьшение лучевой нагрузки на прямую кишку и мочевого пузыря в 1,5—2,0 раза.

Пятилетняя наблюдаемая выживаемость составила 65%, скорректированная — 86%, безрецидивная — 87%. Внедрение новых методик трансректального ультразвукового исследования с ультразвуковой ангиографией позволили перейти на принципиально новый уровень диагностики и мониторинга эффективности лечения рака предстательной железы.

**Ключевые слова:** рак предстательной железы, УЗ-диагностика, лучевая терапия.

New procedures for transrectal ultrasound scan with ultrasound angiography were studied as to efficacy in the diagnosis and monitoring of prostate cancer. The study findings helped to find an optimal target volume and to develop a modified box irradiation procedure using a multi-petal collimator. Treatment outcomes were assessed for 265 patients with prostate cancer (T1-3N0-1M0) having received radiation therapy during 1988-2001. Modern ultrasound angiography methods helped to detect isoecho tumors in 35% and tumor invasion in the prostate capsule in 27% of patients. Ultrasonic monitoring of the tumor and prostate at various time intervals was performed in 87 cases. The tumor and prostate volumes were found to reduce in an exponential manner. Mean tumor size reduced by 66% after 12 months. At 6 months hyperecho areas (local fibrosis) were discovered in tumors of 45% of the patients. At 6 months 98% of patients presented with stable normal levels (up to 0.1 ng/ml) of prostate specific antigen. Conformed box irradiation using a multi-petal collimator resulted in a 1.5-2.0-fold lower radiation load on the rectum and the bladder as compared with standard programs.

The five-year survival was 65%, the corrected rate was 86% and the disease-free survival was 87%. The new procedures for transrectal ultrasound scan with ultrasonic angiography provide much better diagnosis and monitoring of prostate cancer.

**Key words:** prostate cancer, ultrasound diagnosis, radiation therapy.

Рак предстательной железы (РПЖ) занимает в России 4-е место по заболеваемости злокачественными новообразованиями у мужчин. При этом доля больных локализованным раком составляет 32,4%. Выявляемость рака простаты на профилактических осмотрах не превышает 2,6% [5; 7]. Опыт диспансерного наблюдения контингента в Медицинском центре Управления делами Президента РФ показывает, что современные методы диагностики, включающие ежегодный осмотр урологом мужчин старше 50 лет, — трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ), биопсию простаты, скрининг простатического специфического антигена (ПСА) — позволяют своевременно диагностировать локализованные формы РПЖ у 76% больных [2]. Ультразвуковой метод получил широкое распространение в диагностике РПЖ, особенно в связи с внедрением таких современных методик, как цветовое и энергетическое доплеровское картирование, тканевая гармоника, трехмерная эхо- и ангиография, эхо-контрастная ангиография [1]. Это позволило значительно повысить чувствительность и специфичность ТРУЗИ в выявлении ранних форм заболевания, исследовании васкуляризации опухоли, а также обеспечить возможность проведения мониторинга эффективности лечения [3; 4]. Лучевая терапия (ЛТ) является одним из основных компонентов комплексного лечения больных РПЖ. Выбор объема и методики облучения определяется исходной распространенностью опухоли, а также современными возможностями планирования и проведения мегавольтной ЛТ с использованием линейных ускорителей и формирующих устройств [6; 8; 9].

Цель исследования: изучить возможности новых методик ТРУЗИ с ультразвуковой (УЗ) ангиографией в диагностике и мониторинге эффективности лечения при РПЖ; обосновать оптимальный объем мишени облучения с учетом данных ТРУЗИ и разработать модифицированную методику лечения.

### Материалы и методы

Изучены результаты лечения 265 больных РПЖ (T1—3N0—1M0), получавших лучевое лечение в период с 1988 до 2001 г.: T1 — 114 (43%) больных, T2 — 128 (48%), T3 — 23 (9%). Возраст пациентов от 52 до 89 лет. Диагноз у всех больных подтвержден морфологически. Высокодифференцированные формы рака (G1) выявлены у 210 больных (79%), низкодифференцированные (G3—G4) у 40 (15%), у 15 — умереннодифференцированные формы аденокарциномы (G2). Анализ значений ПСА проведен у 118 больных с различными стадиями опухолевого процесса. Уровень ПСА менее 10 нг/мл отмечен у 29 (25%) пациентов, в интервале 11—20 нг/мл — у 42 (36%), 21—40 нг/мл — у 25 (21%), 41—60 нг/мл — у 11 (9%), более 60 нг/мл — у 11 (9%). Среднее значение уровня ПСА — 25 нг/мл. Целенаправленное изучение исходного состояния и последующих изменений в предстательной железе после лечения с помощью методик ТРУЗИ проведено у 87 больных с июня 1995 г. Для оценки

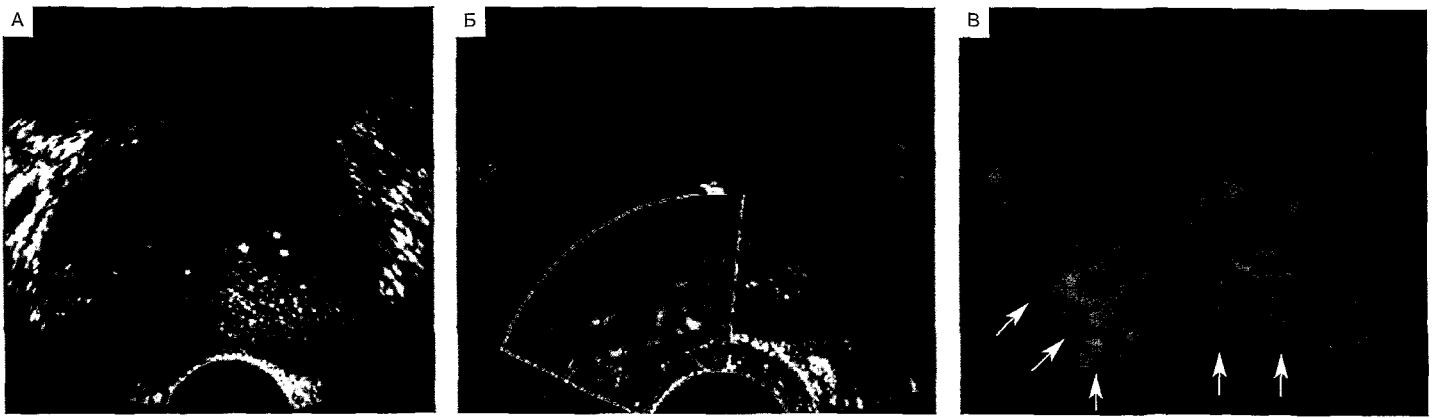
состояния паренхимы предстательной железы в режиме «серой шкалы» использовались следующие новые методики: цветовое и энергетическое доплеровское картирование, тканевая гармоника, трехмерная ангиография, эхоконтрастная ангиография. Кровоток в опухоли изучался с помощью УЗ-ангиографии в режиме цветового доплеровского и энергетического картирования, трехмерной ангиографии с последующей трехмерной реконструкцией сосудов. Одновременно с динамическим наблюдением за состоянием опухоли и предстательной железы в различные сроки после окончания лечения (3; 6; 12 мес) проводилось изучение изменений уровня ПСА. Информация о выходе опухоли за пределы капсулы, инвазии семенных пузырьков явилась основой для стадирования и выбора объема мишени при проведении ЛТ.

Выбор методики ЛТ и ее сочетания с антиандрогенным воздействием осуществлялся с учетом данных обследования. При новообразованиях, ограниченных предстательной железой, без признаков поражения лимфоузлов, высокой степени дифференцировки опухоли и уровне ПСА менее 20 нг/мл ЛТ проводилась в самостоятельном варианте 107 (40%) больным. Планирование ЛТ осуществлялось на серии рентгеновских компьютерных томограмм на протяжении всего объема воздействия. В зону облучения включались предстательная железа, парастатическая клетчатка, семенные пузырьки и шейка мочевого пузыря. Проводилось подвижное ротационное облучение либо облучение по методике «бокс» с четырех перпендикулярных полей с дополнительным экранированием прямой кишки и мочевого пузыря при помощи многолепесткового коллиматора. Размер полей не превышал 7×10 см. Суммарная очаговая доза (СОД) составляла 70—74 Гр. При признаках инвазии опухолью капсулы предстательной железы, низкой степени дифференцировки опухоли лучевому воздействию подвергались также регионарные лимфоузлы. При этом зона облучения простиралась от уровня L5 до нижнего края седалищных костей. В поперечном направлении она была ограничена боковыми стенками таза. У 158 пациентов облучение проводилось на фоне максимальной андрогенной блокады (флутамид и гозерелин).

### Результаты и обсуждение

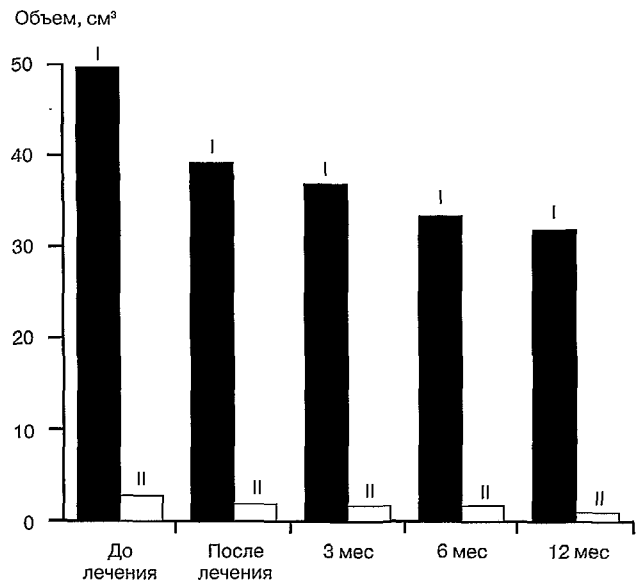
Метод ТРУЗИ занимает ведущее место в диагностике РПЖ. Опыт ТРУЗИ у более 2280 больных с различной патологией предстательной железы, в том числе и РПЖ, позволил выявить изоэхогенные опухоли у 35% больных и точнее определить объем злокачественного поражения. В режиме тканевой гармоник были выявлены участки опухоли размером менее 0,5 см; у 27% больных диагностирована инвазия.

На рис. 1 представлены три режима использования ультразвукового метода для диагностики прорастания опухоли капсулы предстательной железы. При исследовании в В-режиме (А) в периферической зоне правой доли подкапсульно определяется гипоехогенный участок с выбуханием

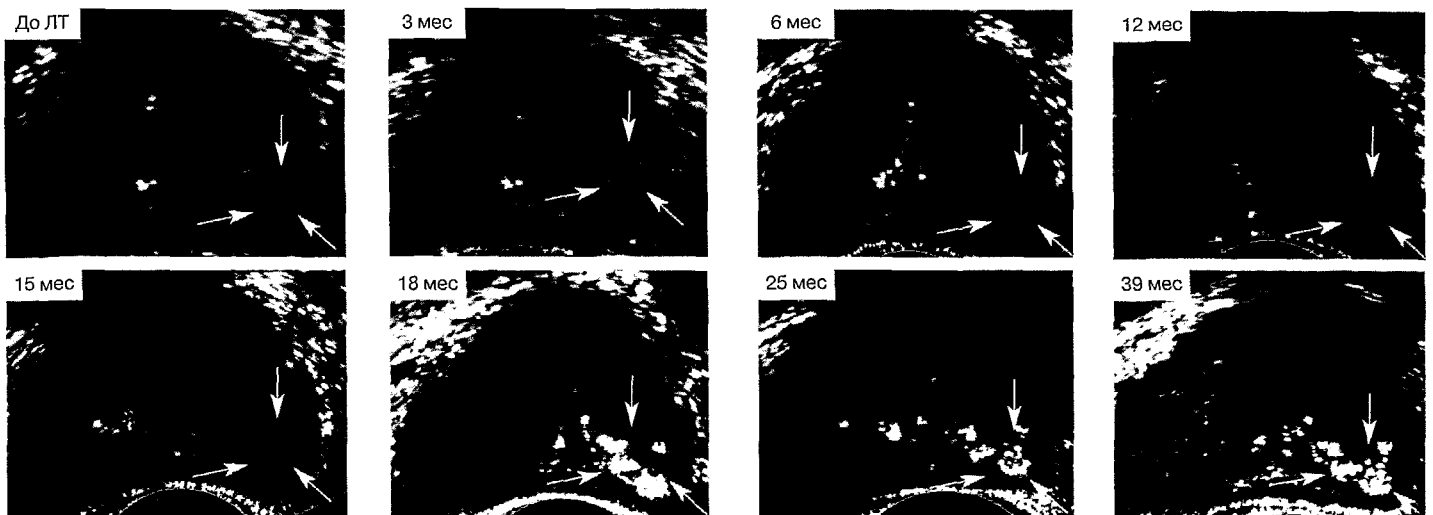


**Рисунок 1. ТРУЗИ с УЗ-ангиографией в диагностике подкапсульной инвазии рака простаты.**  
 А. — В-режим. Б. — Режим энергетического картирования. В. — Режим трехмерной реконструкции сосудов с эхоконтрастированием.

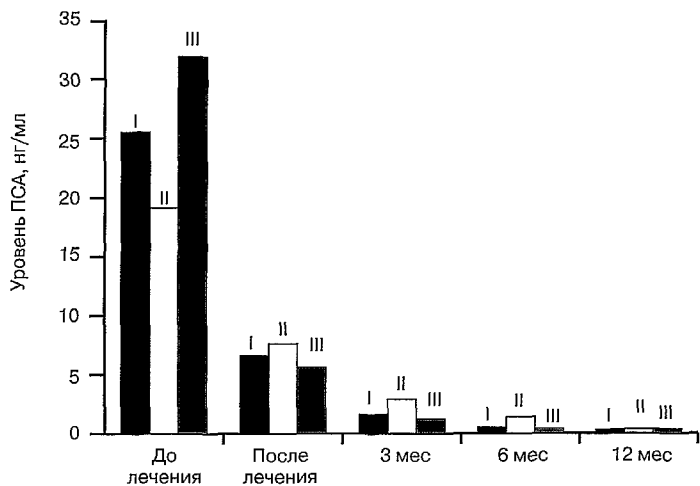
капсулы. В режиме энергетического картирования (Б) в описываемом участке видна выраженная гиперваскуляризация. Более четкая визуализация опухоли и распространение ее на капсулу предстательной железы в проекции параректальной клетчатки отмечается при использовании режима трехмерной реконструкции сосудистого рисунка с использованием эхоконтрастирования (В). Методики УЗ-ангиографии позволили выявить различия васкуляризации гипоехогенных участков и повысить предсказательную ценность УЗИ в выявлении инфильтрирующих изоэхогенных опухолей без четких границ. Особое значение приобрело применение новых ультразвуковых методик при мониторинговании лечения РПЖ. Методики УЗ-ангиографии позволили оценить изменение опухолевой васкуляризации в оценке раннего терапевтического эффекта в совокупности с изменением объема как предстательной железы, так и опухолевой зоны. Выявлена закономерность снижения объема опухоли и предстательной железы в виде экспоненциальной кривой. Объем опухоли при РПЖ — точный и легко воспроизводимый параметр, который является значимым в оценке эффективности. Средний объем опухоли сократился с 2,84 до 1,89 см<sup>3</sup> к концу лечения и далее — до 0,95 см<sup>3</sup> через 12 мес, то есть на 66%. В меньшей степени происходило уменьшение размеров и предстательной железы (рис. 2).



**Рисунок 2. Динамика изменений объема предстательной железы и опухоли.**  
 I — объем предстательной железы; II — объем опухоли.



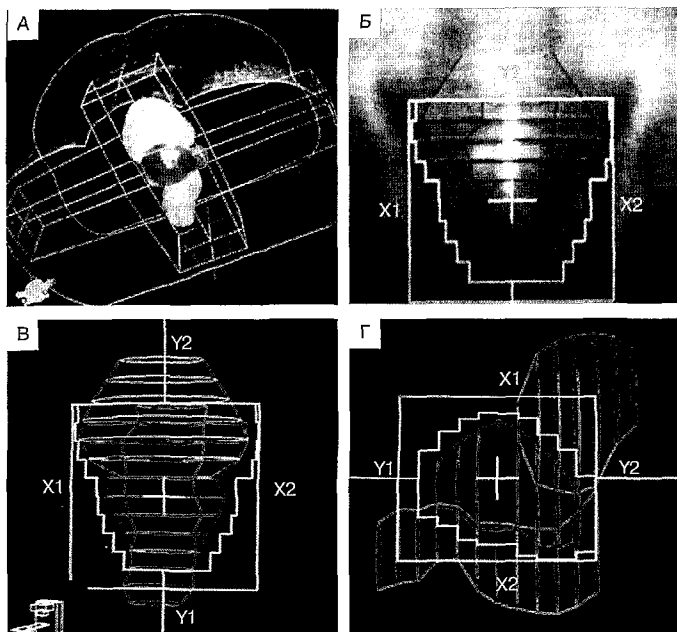
**Рисунок 3. Динамика изменений эхоструктуры опухоли предстательной железы в различные сроки наблюдения.**  
 ЛТ — лучевая терапия.



**Рисунок 4. Динамика изменений уровня ПСА.**

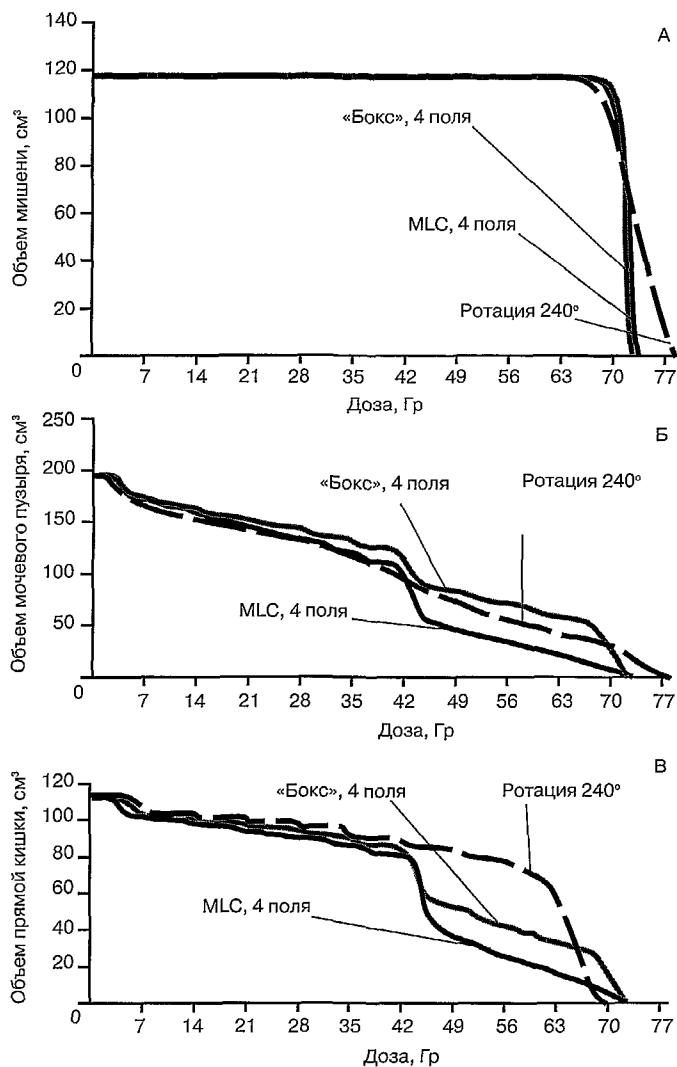
I — больные общей группы; II — больные, получившие лучевую терапию; III — больные, получившие гормональную терапию.

Важным критерием оценки динамики лечения становится изменение экзогенности опухоли. Под влиянием ЛТ происходит постепенное повышение экзогенности опухоли. Через 6 мес экзогенность опухоли и предстательной железы практически выравнялась и у 45% больных в центральных отделах опухоли формировался гиперэхогенный участок (локальный фиброз), размеры которого увеличивались при динамическом наблюдении (рис. 3). Применение эхоконтрастного препарата «Левовист» позволило более четко определить размеры остаточной опухоли по степени васкуляризации. Стойкая нормализация уровня ПСА — до 0,1 нг/мл отмечена у 98% больных через 6 мес. В случае применения комбинированного лечения



**Рисунок 5. Объемное планирование облучения при локализованном РПЖ.**

А. — Объемное изображение мишени облучения и критических органов (мочевой пузырь, прямая кишка). Б. — Проекция переднего поля на реконструированную рентгенограмму. В. — Вид поля облучения спереди. Г. — Вид поля облучения сбоку.



**Рисунок 6. Гистограммы «доза — объем» для трех методик облучения.**

А. — Мишень облучения. Б. — Мочевой пузырь. В. — Прямая кишка.

темпы снижения уровня ПСА были выше. Так, средние значения ПСА через 3; 6 и 12 мес были соответственно равны 2,9, 1,4 и 0,33 нг/мл при ЛТ и 1,2; 0,37 и 0,34 нг/мл — при сочетании облучения и антиандрогенной терапии (рис. 4).

Предлагаемая нами методика облучения предстательной железы и окружающей параректальной клетчатки включала в себя четырехпольную программу с использованием фигурных полей (переднее, заднее и два боковых), так называемая методика «бокс». Размеры и конфигурация полей облучения формировались с учетом индивидуальных особенностей больного с помощью многолепесткового коллиматора (рис. 5). В случае прорастания капсулы предстательной железы, наличия метастазов в регионарные лимфоузлы объем мишени включал в себя дополнительно клетчатку малого таза. Также была использована четырехпольная программа облучения фигурными полями, формируемыми с помощью системы многолепесткового коллиматора. Принципиальными особенностями являются планирование конформного облучения и коррекция объема мишени в процессе лечения. После подведения

СОД 50 Гр проводилось уменьшение объема облучения до размеров железы, и локальная доза составляла 70—74 Гр. Контроль над воспроизводимостью программы облучения и коррекция расположения полей проводились еженедельно в режиме реального пучка излучения. Анализ гистограмм «доза — объем» свидетельствовал о том, что средние значения доз, приходящихся на органы риска (прямая кишка, мочевого пузыря), в 1,5—2,0 раза меньше по сравнению со стандартными методиками облучения. На представленных гистограммах (рис. 6) приведены результаты соотношения «доза — объем» при трех различных методиках: подвижное облучение с сектором ротации 240°; четырехпольное облучение («бокс», 4 поля) и четырехпольное облучение с использованием многолепесткового коллиматора (MLC, 4 поля). Данные гистограммы изучены для мишени облучения (А), мочевого пузыря (Б), прямой кишки (В). Методика «бокс» с применением фигурных полей, формируемых многолепестковым коллиматором, перспективна в плане увеличения дозы на опухоль при уменьшении лучевой нагрузки на критические органы.

Отдаленные результаты свидетельствуют о преимуществах выбранной программы лечения. Из общего числа живы 166 (62%) больных. РПЖ послужил причиной смерти 37 (14%) больных, остальные 62 пациента умерли от других причин.

Пятилетняя наблюдаемая выживаемость составила 65%, скорректированная — 86%, безрецидивная — 87%. Не отмечено различий в скорректированной и безрецидивной выживаемости в зависимости от применяемых методов лечения. Принципиальное значение имели признаки прорастания капсулы опухолью предстательной железы с учетом данных ТРУЗИ с УЗ-ангиографией. Скорректированная 3-летняя выживаемость составила соответственно 95 и 85%.

Таким образом, ЛТ является ведущим методом лечения больных РПЖ. Выбор мишени на основании современных методик УЗ-ангиографии и компьютерной томографии и

осуществление конформного облучения с помощью многолепесткового коллиматора позволяют обеспечить подведение канцероцидных доз к опухоли и уменьшить число постлучевых осложнений. Внедрение новых методик ТРУЗИ с УЗ-ангиографией позволило перейти на принципиально новый уровень диагностики и мониторинга эффективности лечения РПЖ.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Гажонова В. Е., Зубарев А. В. Комплексная ультразвуковая диагностика рака предстательной железы // Эхография. — 2000. — Т. 1, №2. — С. 223—232.
2. Денисов Л. Е., Николаев А. П., Виноградова Н. Н. и др. Организация ранней диагностики злокачественных новообразований основных локализаций. — М., 1997. — 154 с.
3. Зубарев А. В., Гажонова В. Е., Матякин Г. Г. и др. ТРУЗИ в мониторинге лечения пациентов с раком предстательной железы // Эхография. — 2000. — Т. 1, №3. — С. 263—271.
4. Зубарев А. В., Гажонова В. Е., Козлов В. П. и др. Ультразвуковая диагностика и мониторинг лечения заболеваний предстательной железы // Мед. визуал. — 2001. — №3. — С. 6—18.
5. Матвеев Б. П., Бухаркин Б. В., Матвеев В. Б. Рак предстательной железы. — М., 1999. — 153 с.
6. Матякин Г. Г., Чуприк-Малиновская Т. П., Малофиевская Е. В. Лучевая терапия локализованного рака предстательной железы // Кремл. вестн. (Онкол.). — 1999. — №1. — С. 41—44.
7. Трапезников Н. Н., Аксель Е. М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ (состояние онкологической помощи, заболеваемость и смертность) — М., 2001. — 295 с.
8. Bagsham M. A. Radiotherapy of prostatic carcinoma: long- or short-term efficacy // Urology (suppl.). — 1985. — P. 25.
9. Neal A. J., Oldham M., Dearnaley D. P. Comparison of treatment techniques for conformal radiotherapy of the prostate using dose-volume histograms and normal tissue complication probabilities // Radiother. and Oncol. — 1995. — N 37. — P 29—34.

Поступила 27.03.2003