

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ

КАФЕДРА ОНКОЛОГИИ

Л.Б. Пархоменко А.В. Пархоменко

**ДИАГНОСТИКА РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ
ЖЕЛЕЗЫ**

Учебно-методическое пособие

Минск БелМАПО
2018

УДК 616.65-006.6-07(075.9)

ББК 56.9+55.6я73

П 18

Рекомендовано в качестве учебно-методического пособия
НМС Белорусской медицинской академии последипломного образования
протокол № 10 от 26.12. 2018

Авторы:

канд. мед. наук, доцент кафедры онкологии, доцент *Пархоменко Л.Б.*

врач-уролог высшей квалификационной категории, *Пархоменко А.В.*

Рецензенты:

кафедра онкологии БГМУ.

заведующий лабораторией онкоурологической патологии РНПЦ ОМР
им. Н.Н. Александрова, д.м.н. Поляков С.Л.

Пархоменко Л.Б.

П 18

Диагностика рака предстательной железы: учеб.-метод.
пособие /Л.Б. Пархоменко, А.В. Пархоменко – Минск: БелМАПО,
2018.-34 с.

ISBN 978-985-584-318-5

В учебно-методическом пособии описаны эпидемиология рака предстательной железы, методы диагностики с акцентом на ультразвуковую диагностику и трепан-биопсию. Изложены современные биомаркеры рака предстательной железы. Материал изложен в соответствии с современными представлениями о данной теме, отраженными в отечественной и зарубежной литературе, приказах Минздрава РБ.

Предназначено для слушателей кафедр БелМАПО – онкологии, урологии, ультразвуковой диагностики.

УДК 616.65-006.6-07(075.9)

ББК 56.9+55.6я73

ISBN 978-985-584-318-5

© Пархоменко Л.Б., [и др.], 2018

© Оформление БелМАПО, 2018

Общее время занятия: 4 часа.

Мотивационная характеристика темы.

Злокачественные опухоли предстательной железы в структуре онкологической патологии взрослого мужского населения занимают 1 место, как в Республики Беларусь, так и во всем мире. Учитывая высокий прирост заболеваемости раком предстательной железы среди мужского населения РБ, необходимость в выполнении биопсии предстательной железы увеличивается.

Трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ) предстательной железы в настоящее время является высокочувствительным методом исследования, позволяющим выявлять рак предстательной железы на ранних стадиях развития злокачественного процесса. Однако, ТРУЗИ более значимо при проведении биопсии предстательной железы, которая необходима для морфологического подтверждения диагноза рака с определением суммы Глиссона для оценки биологического потенциала опухоли и прогноза риска прогрессирования у пациентов.

На современном этапе появляются новые маркеры рака простаты. Одним из перспективных является маркер [-2]pгоPSA. Он используется для расчета индекса здоровья простаты (PHI). На основании оценки его результатов можно предположить вероятность наличия рака и принять решение о необходимости проведения биопсии предстательной железы. Данное исследование позволит снизить количество «ненужных» биопсий.

Цель занятия:

- Ознакомить слушателей с особенностями опухолевого распространения и методами диагностики рака предстательной железы.
- Обучить методикам обследования пациентов с раком простаты, с интерпретацией данных клинических, ультразвуковых и инструментальных методов исследования.

Задачи занятия: в результате изучения учебного материала каждый слушатель **должен знать:**

- эпидемиологию рака предстательной железы;
- анатомию предстательной железы;
- методы и принципы диагностики рака предстательной железы, объем и последовательность обследования пациентов;
- ультразвуковые признаки рака простаты;
- виды трепан-биопсии простаты и методики проведения;
- биомаркеры рака предстательной железы.

К концу практического занятия слушатель должен **уметь:**

- определить объем и последовательность диагностических мероприятий;
- провести УЗ-диагностику рака предстательной железы;
- провести трепан-биопсию предстательной железы;
- провести дифференциальную диагностику;
- правильно формулировать диагноз.

Контрольные вопросы по теме занятия:

1. Заболеваемость раком предстательной железы.
2. Зональная анатомия предстательной железы.
3. Виды трепан-биопсии предстательной железы.
4. Методика проведения трепан-биопсии.
5. УЗ-диагностика рака предстательной железы.
6. Онкомаркеры рака предстательной железы.

Содержание занятия:

1. Введение.
2. Анатомия предстательной железы.
3. УЗ-картина нормальной анатомии предстательной железы.

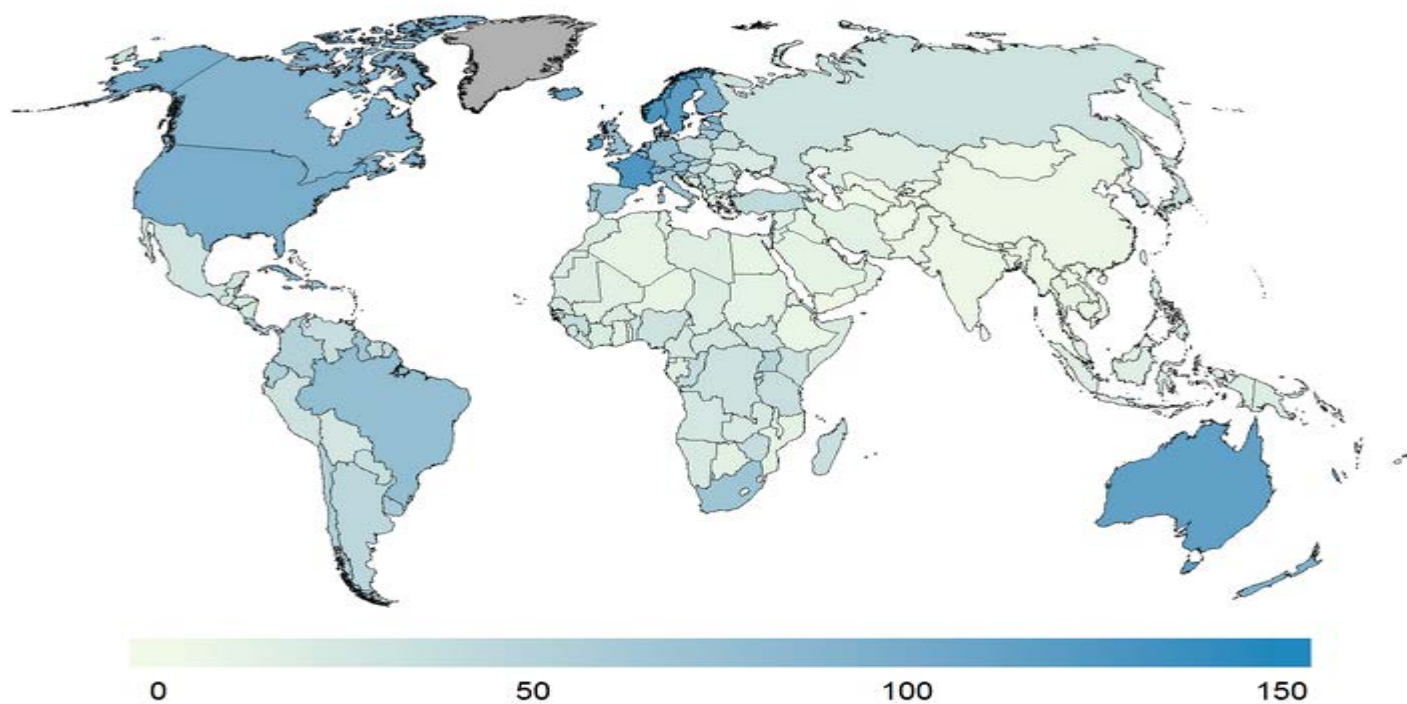
4. УЗ-картина рака предстательной железы.
5. Биопсия предстательной железы.
6. Онкомаркеры рака предстательной железы.

УЧЕБНЫЙ МАТЕРИАЛ

ВВЕДЕНИЕ

Рак предстательной железы (РПЖ) — одна из самых интересных и актуальных проблем в современной онкологии.

За последнее время в большинстве стран мира отмечается увеличение заболеваемости и смертности от РПЖ несмотря на все достижения в лечении данной нозологии. Самая высокая заболеваемость регистрируется у мужчин негроидной расы США - 116 случаев на 100000 населения, самая низкая — менее 10 на 100000 населения отмечается в Индии, Китае, Японии [1]. Столь существенное различие сохраняется длительное время во всех странах (рис.1).



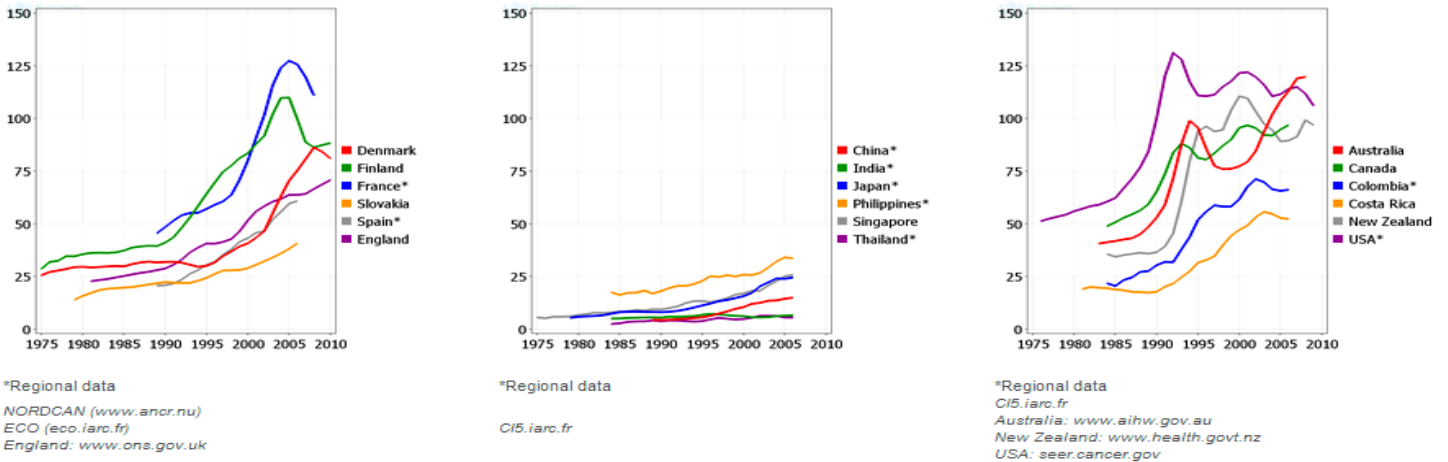


Рисунок 1. – Заболеваемость раком предстательной железы в мире по данным GLOBOCAN (IARC), 2012 год.

В Республике Беларусь в 2017 году в структуре онкологической заболеваемости мужчин РПЖ составил 17,5% и в последние годы уверенно стоит на первом месте, хотя еще 10 лет назад на долю РПЖ приходилось 10,9% [2]. В последние десятилетия наблюдается тенденция к увеличению заболеваемости. Так, грубый интенсивный показатель заболеваемости в 2008 и 2017 годах составил соответственно 48,4 и 101,2 на 100 000 населения. По темпам прироста РПЖ занимает первое место среди всех злокачественных новообразований в Беларуси. Исключительно быстрый рост заболеваемости РПЖ во всем мире, достигающий 3% в год, позволяет предполагать увеличение заболевших в 2030 году в два раза по сравнению с настоящим временем.

Данная тенденция к неуклонному росту заболеваемости РПЖ во многих странах мира традиционно связывается с двумя моментами:

- улучшением качества диагностики (анализ крови на простатспецифический антиген (ПСА), трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ) с последующей пункцией простаты под контролем ТРУЗИ;
- увеличением продолжительности жизни.

Нормальным уровнем содержания ПСА в сыворотке крови здоровых мужчин принята величина до 4,0 нг/мл. При этом 10 % ПСА находится в сыворотке в свободной форме, 90 % связано с белками. Известно, что уровень ПСА имеет тенденцию к повышению с возрастом, а также по мере увеличения объема предстательной железы. Поэтому понятие «верхняя граница нормы» различно для разных возрастных групп и увеличивается от 2,5 нг/мл для мужчин 40-49 лет до 6,5 нг/мл в 70-79 лет.

Диагностическое значение маркера характеризуют следующие данные: ПСА 4-10 нг/мл – подозрение на РПЖ, ПСА 10-20 нг/мл – высокий риск РПЖ, ПСА 20-50 нг/мл – риск диссеминированного РПЖ, ПСА 50-100 нг/мл – высокий риск метастазов регионарных лимфатических узлах и высокий риск метастазов в отдаленных органах, ПСА более 100 нг/мл – всегда метастатический РПЖ. К «серой» зоне сомнительной диагностической ценности относят значения ПСА 4-10 (20) нг/мл, которые могут быть обусловлены простатитом, доброкачественной гиперплазией предстательной железы, ишемией или инфарктом простаты. В этих случаях прибегают к изучению скорости прироста ПСА, плотности ПСА, а также соотношения свободного и общего ПСА.

Среди методов визуализации рака предстательной железы несомненные преимущества имеет трансректальное ультразвуковое исследование [3]. Наиболее характерный признак рака предстательной железы - наличие гипоэхогенных участков в периферической зоне. Однако гипоэхогенные участки могут визуализироваться и при доброкачественных заболеваниях предстательной железы. Кроме того, бывают изоэхогенные, гиперэхогенные и смешанные формы опухолей.

Заключительным методом диагностики при подозрении на рак предстательной железы является биопсия, которая осуществляется под

контролем трансректального ультразвукового исследования промежностным или трансректальным путем.

1. АНАТОМИЯ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.

Предстательная железа располагается в малом тазу. Сверху от нее находится мочевой пузырь, снизу – мочеполовая диафрагма, спереди – лобковый симфиз, сзади – фасция Деновилье и прямая кишка (рис.2).

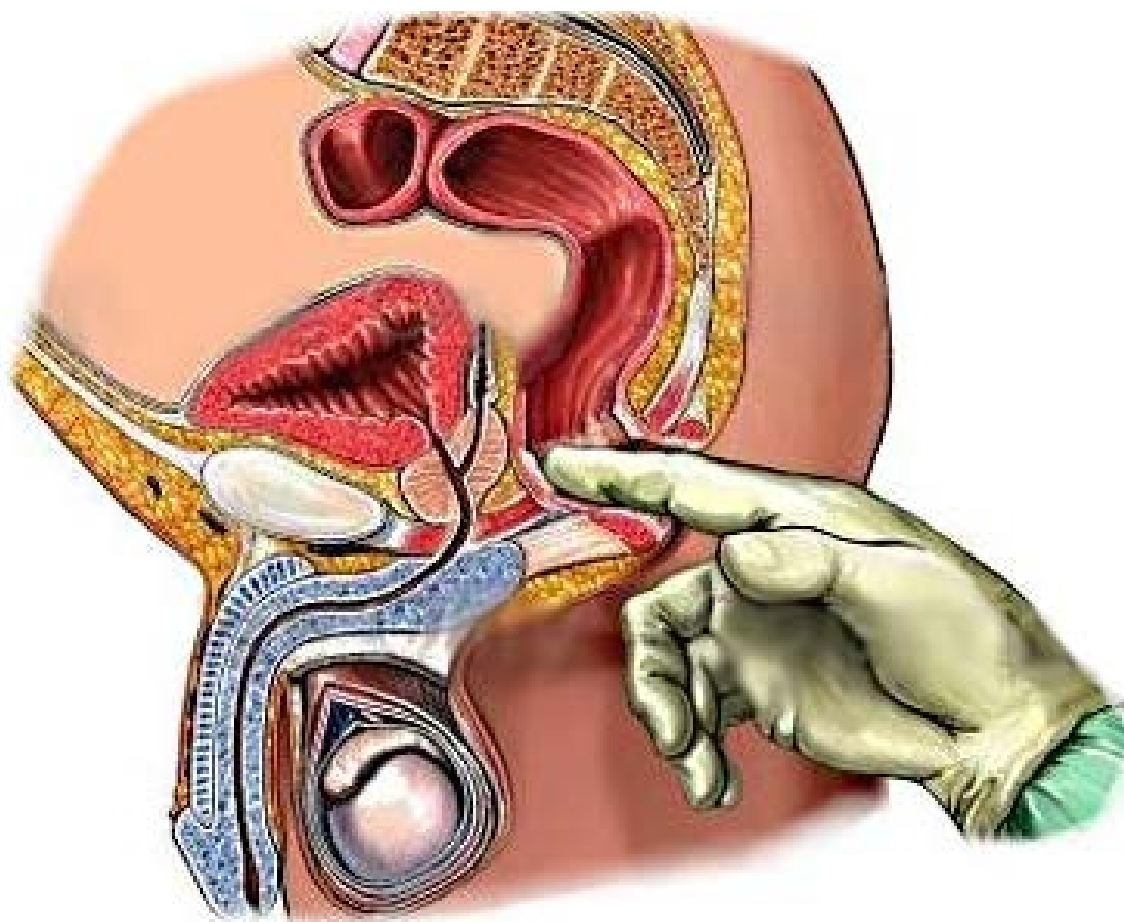


Рисунок 2. – Расположение предстательной железы в малом тазу

Предстательная железа имеет форму каштана. Самая узкая и нижняя часть железы обращена вниз к мочеполовой диафрагме. Предстательная

железа плотно охватывает шейку мочевого пузыря и простатическую уретру, а также семявыбрасывающие протоки.

Основанием предстательной железы является самая широкая, наиболее высоко расположенная часть, имеющая вогнутую поверхность. Основание предстательной железы плотно спаяно с мочевым пузырем. Также различают нижнелатеральные поверхности, обращенные к мышце, поднимающей задний проход. По задней поверхности определяется умеренно выраженная борозда, из-за которой традиционно железа делится урологами на правую и левую долю. Кроме того, урологи условно выделяют среднюю долю – пространство, имеющее форму конуса, обращенного книзу, ограниченное спереди простатической уретрой, сзади – семявыбрасывающими протоками.

Однако в настоящее время большинство исследователей, занимающихся проблемами диагностики и лечения заболеваний предстательной железы, используют в своей работе принципы зональной анатомии предстательной железы, которую предложил McNeal J.E. в 1983 году [4].

Согласно теории зональной анатомии, в предстательной железе выделяются четыре железистые зоны: центральная зона, занимающая объем 20-25%, периферическая зона (70-75%), переходная или транзиторная зона (5-10%), периуретральные железы (менее 1%) и фибромышечная строма (рис.3).

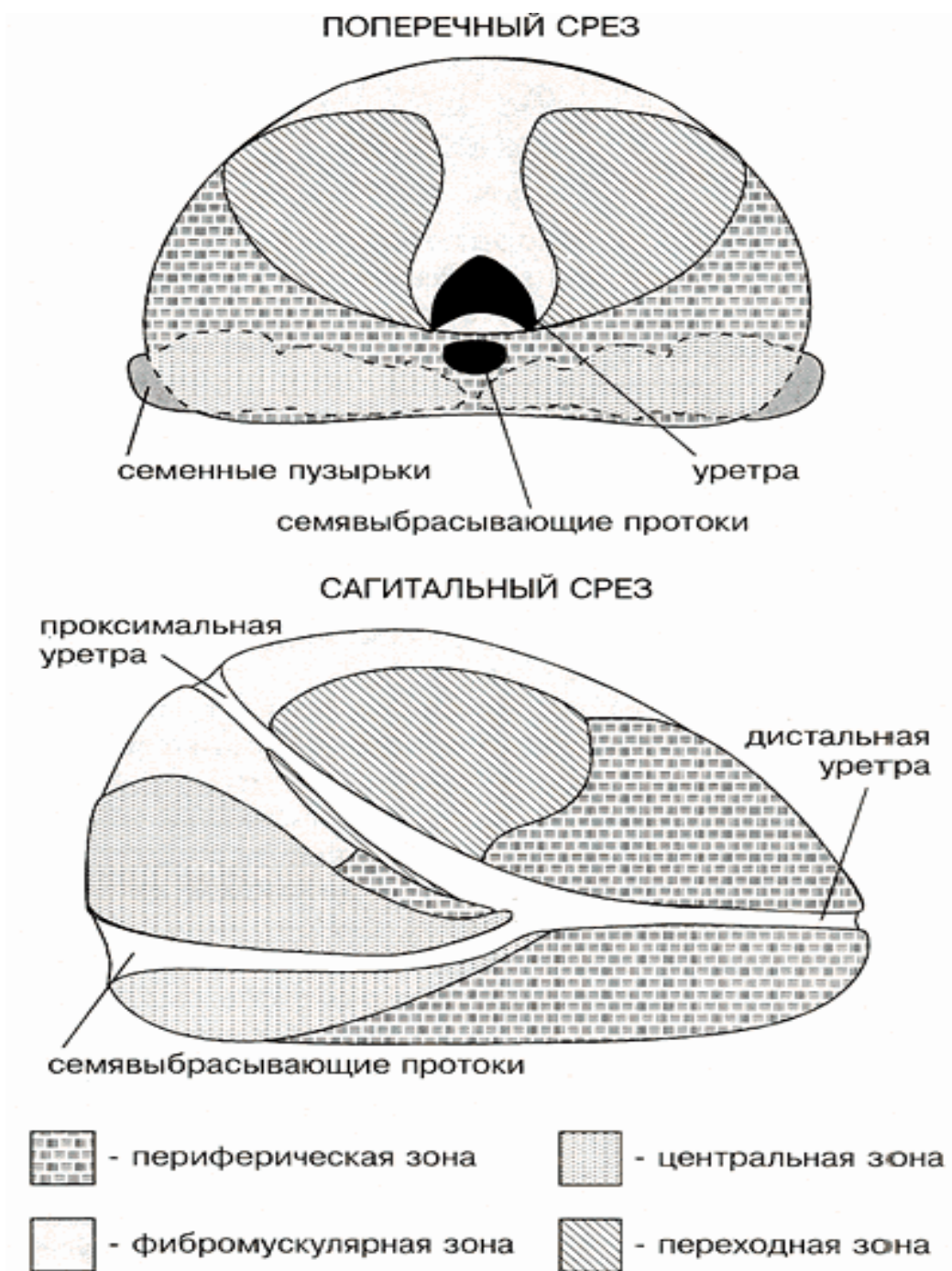


Рисунок 4.- Зональная анатомия предстательной железы McNeal J.E., 1968.

Центральная зона окружает эякуляторные тракты и имеет форму конуса с основанием, обращенным к основанию предстательной железы, и верхушкой, обращенной к семенному бугорку. Ацинусы желез центральной зоны большие, неправильной формы, эпителий низкий кубический с

гранулированной цитоплазмой. В периферической зоне ацинусы желез мелкие, округлой формы, эпителий высокий, цилиндрический, с негранулированной цитоплазмой. Переходная зона – это два небольших округлых сегмента, расположенных по бокам проксимальной уретры.

Кроме железистой ткани в предстательной железе имеется четыре фибромышечных слоя. Самый большой из них – передняя фибромускулярная строма, являющаяся продолжением детрузора, которая покрывает переднюю часть предстательной железы. Циркулярный мышечный слой является продолжением мускулатуры нижней части мочеточника и поверхностных слоев треугольника (т.н. препростатический сфинктер), который препятствует ретроградной эякуляции. Кроме того, выделяют продольные гладкомышечные волокна уретры, а также постпростатический сфинктер, являющийся продолжением наружного уретрального сфинктера, отвечающего за удержание мочи в мочевом пузыре и произвольное мочеиспускание. Кровоснабжение предстательной железы осуществляется из *aa. rectales media, vesicalis inferior*. Иннервация - *plexus hypogastricus*.

В возрасте 45-50 лет у мужчин начинает увеличиваться транзиторная зона в результате доброкачественной гиперплазии предстательной железы и может достигать 75% (по сравнению с 20% у молодых мужчин).

Если ДГПЖ возникает в транзиторной зоне, то рак предстательной железы развивается в периферической зоне и чаще имеет мультифокальное поражение (85%). 50-80% опухолей распространяются на верхушку железы (в области верхушки капсула развита слабо, что создает трудности в выявлении экстра-капсулярного распространения опухоли). Экстракапсулярное распространение чаще возникает в задне-боковом отделе железы (особенно в месте прохождения нервных стволов).

2. УЗ-КАРТИНА НОРМАЛЬНОЙ АНАТОМИИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.

При УЗИ через переднюю брюшную стенку можно оценить размеры предстательной железы, ее отношение к мочевому пузырю (вдается в полость или нет), определить объем остаточной мочи, что позволит оценить наличие или отсутствие задержки мочеиспускания, а также исследовать лимфоузлы окружающие предстательную железу и мочевой пузырь. Трансабдоминальная сонография не позволяет адекватно оценить ультразвуковую структуру паренхимы железы, оценить состояние семенных пузырьков и параректальной клетчатки, что обусловлено анатомическим расположением органа в малом тазу.

Благодаря ТРУЗИ имеется возможность вплотную подойти к предстательной железе, что обеспечивает высокое качество изображения и позволяет детально визуализировать структуру предстательной железы, окружающих ее органов и тканей, а также прицельно взять биопсию измененного участка железы.

При обычном трансабдоминальном исследовании предстательная железа имеет треугольную или полулунную форму. Контур железы четкий, ровный из-за наличия тонкой гиперэхогенной капсулы толщиной 1-2 мм по периферии среза. Нормальные размеры предстательной железы по данным Игнашина Н.С. составляют: переднезадний – 1,6-2,3 см; поперечный – 2,7-4,3 см; верхне-нижний — 2,4-4,1 см.

Объем предстательной железы в норме не превышает 20 куб. см. Передне-задний и поперечный размеры измеряются в поперечном срезе (полностью симметричен относительно сагиттальной оси) предстательной железы, верхне-нижний размер - в продольном срезе.

В норме поперечный размер железы составляет 40 - 45 мм, переднезадний - 20 - 27 мм и продольный - 35 - 40 мм.

Эхоструктура железы определяется наличием железистой и фибромышечной ткани. Железистая ткань имеет эхогенность, сопоставимую с эхогенностью нормальной ткани печени. Фибромускулярная строма имеет более низкую эхогенность, чем железистая ткань. При обычном трансабдоминальном исследовании за счет наличия большого количества мышечной ткани в передних отделах железы, срез предстательной железы делится на две части — внутреннюю, гипоэхогенную и наружную, средней эхогенности. Внутренняя часть включает переднюю фибромускулярную строму, продольные гладкомышечные пучки уретры, т.н. препростатический сфинктер и постпростатический сфинктер.

Наружная часть железы в норме состоит из железистой ткани центральной зоны, периферической зоны, переходных зон и имеет среднюю эхогенность и однородную внутреннюю структуру. Наружная и внутренняя железа разделены фибромускулярными слоями, составляющими т.н. «хирургическую капсулу»

При трансректальном исследовании, благодаря высокой разрешающей способности можно визуализировать отдельно различные фибромускулярные слои, периферическую и центральную железистые зоны (по McNeal J.E.), их внутреннюю структуру. При трансректальном ультразвуковом исследовании в нормальной предстательной железе переходная зона практически не визуализируется.

3. УЗ-КАРТИНА РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.

Трансректальное ультразвуковое исследование предстательной железы по данным большинства авторов является высокочувствительным методом исследования, позволяющим выявлять рак предстательной железы на ранних стадиях развития злокачественного процесса. При ультразвуковом

исследовании наиболее характерным признаком рака простаты является гипозоногенное образование в периферической зоне (Рис.5).

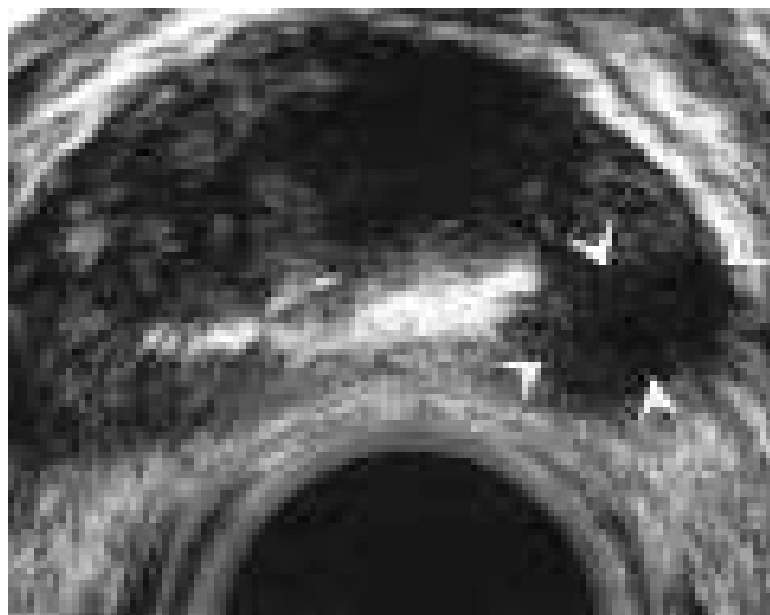


Рисунок 5. – Гипозоногенный очаг (обозначен стрелками) в периферической зоне предстательной железы

Опухоль часто бывает многофокусная, поэтому выявляются множественные гипозоногенные очаги. Ряд заболеваний простаты также приводит к выявлению гипозоногенных участков: простатическая атрофия, острый очаговый простатит, туберкулез, простатическая интраэпителиальная неоплазия (ПИН).

Однако до 25% всех опухолей могут быть изоэногенными и неотличимыми от нормальной ткани железы; в 15% - гиперэногенными.

Чувствительность и специфичность ТРУЗИ с использованием режима серой шкалы в определении стадии рака предстательной железы составляет 69 и 44% соответственно [5].

Для повышения чувствительности, а особенно специфичности диагностики применяют энергетическое доплеровское картирование. С его помощью исследуют васкуляризацию железы в целом для поиска локальных зон асимметрии и деформации сосудистого рисунка (Рис. 6).



Рисунок 6. – Ультразвуковое исследование предстательной железы с доплеровским картированием

Рак простаты является дисгормональным заболеванием. Под влиянием эндокринных сдвигов в предстательной железе возникает атипичная гиперплазия, которая развивается чаще в периферической зоне простаты. При оценке результатов ультразвуковой диагностики может использоваться простой и достаточно надежный дифференциально-диагностический принцип. Структурные изменения, локализующиеся в пределах центральной зоны, с большей вероятностью могут быть отнесены к проявлениям доброкачественного процесса. Изменения, локализующиеся в периферической зоне, чаще соответствуют злокачественной опухоли. Периферическая зона занимает 75% объема простаты и в этой части железы рак возникает в 80-85% случаев. большей частью опухоль располагается на глубине 3-4 мм от пограничного слоя. Центральная зона занимает около 20% объема железы. В этой части простаты развивается только 5% злокачественных новообразований. Переходная зона в норме практически не дифференцируется от центральной зоны и занимает всего 5% объема простаты. В переходной зоне рак развивается в 10% случаев и отличить его от аденоматозных узлов крайне трудно. Такие опухоли выявляются только при проведении систематической биопсии предстательной железы.

Опухоль, локализуемая в периферической зоне простаты, часто легко пальпируется и хорошо определяется при ультразвуковом исследовании. Так как образование располагается на небольшой глубине от поверхности железы и не вызывает сдавления простатического отдела уретры, заболевание нередко диагностируется на стадии распространения на перипростатические ткани.

Наиболее характерными признаками рака простаты, локализуемого в периферической зоне, является наличие одного или нескольких узлов неправильной формы и пониженной эхогенности. Нередко узел окружен гиперэхогенным ободком, что объясняется фиброзной реакцией соединительной ткани предстательной железы, окружающей опухолевый очаг. К характерным особенностям рака простаты относится бугристый контур железы с признаками пенетрации пограничного слоя. Выявление ультразвуковых признаков прорастания пограничного слоя позволяет правильно установить степень локального распространения опухолевого процесса, особенно при инфильтрации переднебоковой поверхности железы, которая не определяется при пальцевом исследовании.

Наиболее сложными для диагностики являются опухоли, локализуемые в центральной и переходной зонах железы. Развиваясь на фоне доброкачественной гиперплазии, опухоль по эхогенности практически не отличается от окружающих тканей, и диагноз часто устанавливается при гистологическом исследовании энуклированных узлов после трансуретральной резекции по поводу доброкачественной гиперплазии. При массивной опухолевой инфильтрации стромы железы меняется ее ультразвуковая структура. Ткань железы становится неоднородной, с беспорядочными отражениями низкой интенсивности. При прорастании опухолью пограничного слоя опухолевый инфильтрат распространяется по парапростатической клетчатке к стенкам таза, инфильтрирует семенные

пузырьки и дно мочевого пузыря. Характерным ультразвуковым признаком является деформация или отсутствие изображения семенных пузырьков, инфильтрированных опухолью.

Клиническое значение ультразвуковой томографии при раке простаты определяется возможностью выявления минимальных изменений в структуре железы. Это позволяет дать оценку локальному распространению так называемой фокальной опухоли, которая не дает клинической симптоматики и пальпаторно не определяется.

Ультразвуковое исследование не является самостоятельным методом диагностики рака простаты. Диагностический комплекс должен включать в себя обязательное определение уровня ПСА в сыворотке, пальцевое ректальное исследование, биопсия под контролем трансректального ультразвукового исследования.

4. БИОПСИЯ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.

Заключительным методом диагностики при подозрении на рак предстательной железы является биопсия. Техника последней за последние годы претерпела значительные усовершенствования. Выделяют формальную биопсию – взятие кусочка ткани предстательной железы при клинически очевидном раке для морфологического подтверждения диагноза, поисковую биопсию – получение образцов ткани из различного числа точек у пациентов с разным уровнем простат-специфического антигена и объемом простаты и прицельную биопсию - целенаправленное взятие материала из патологически измененного участка. В ранней диагностике рака предстательной железы ведущая роль принадлежит поисковой биопсии. Последняя осуществляется под контролем трансректального ультразвукового исследования трансректальным, трансперитонеальным или

трансуретральным путем. Трансректальный метод как наименее травматичный в настоящее время является наиболее распространенным.

Классификация видов биопсии предстательной железы под УЗИ-контролем:

А) по количеству точек пункции:

1) Секстантная или секционная биопсия. Берут образцы ткани из 9 (6) точек органа, то есть по 3 из апикальной, базальной и средней части.

2) Модифицированная 10-12-точечная систематическая биопсия увеличивает диагностическую ценность на 35% в сравнении с результатами рутинной методики;

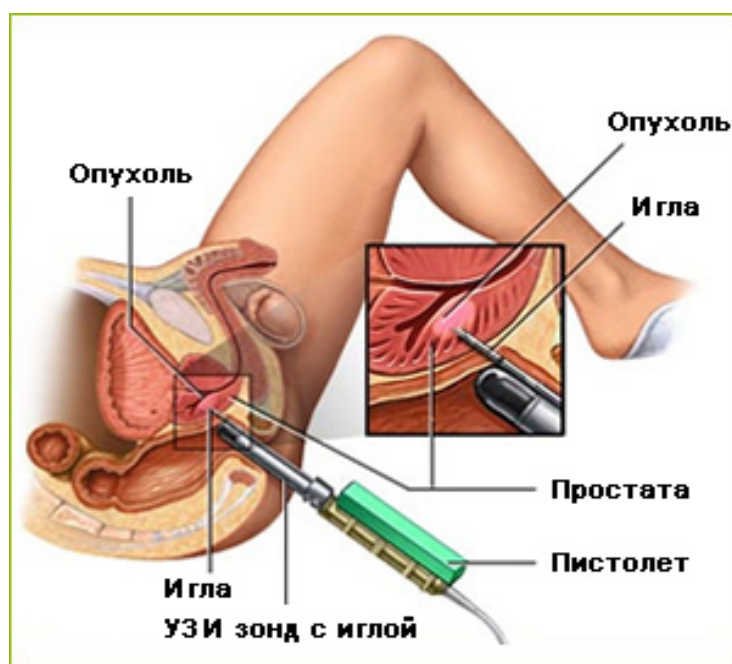
3) Расширенная биопсия предполагает взятие образца из 18 точек;

4) Сатурационная биопсия - получают образцы из 24 точек. Именно этот метод получил наибольшее распространение.

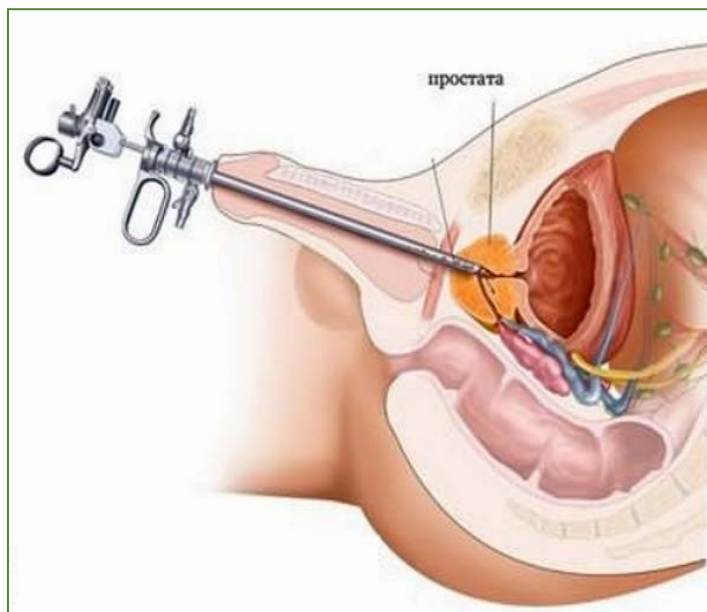
Стандартная «секстантная» биопсия выявляет 73 % опухолей диаметром более 5 мм и только 18 % новообразований менее 5 мм. Модифицированная 10 – 12-точечная биопсия увеличивает диагностическую ценность на 35 % в сравнении с результатами рутинной методики [6].

Б) по методу проведения:

1) трансректальная биопсия простаты - может быть проведена в различных позициях через задний проход, но всегда под контролем ультразвукового оборудования. За время процедуры, которая занимает около получаса, берутся образцы ткани из разных областей простаты;



2) трансуретральная биопсия простаты - проводится через мочеиспускательный канал с использованием анестезии, чтобы не было больно. Пациент во время процедуры находится в положении на спине, а ноги на специальных подставках. Время ее проведения – около 35-40 минут. Делают эту процедуру с помощью цистоскопа, который являет собой зонд с камерой и осветлителем;



3) трансперинеальная биопсия простаты - проводят путем надреза в промежности и ввода иголки через него. Процедура проводится под анестезией. Параллельно врач контролирует размещение простаты, чтобы пункция была проведена точно. Этот метод используется довольно редко и по времени занимает около 15-20 минут.



Подготовка к биопсии простаты:

Несмотря на то, что большинство пациентов при проведении биопсии испытывают чувство дискомфорта, биопсию предстательной железы до недавнего времени повсеместно выполняли без анестезии. Процедуру можно выполнять под местной анестезией гелем, содержащим анестетик (лидохлор,

катеджель), который вводится в прямую кишку. Или выполнять парапростатическую блокаду 2% раствором лидокаина.

В современных условиях изменились подходы перед и во время проведения биопсии: очистительная клизма считается необязательной, в то время как введение антибиотиков с профилактической целью - необходимым и используется как при промежностном, так и трансперинеальном подходах. Локальная анестезия уменьшает болевой дискомфорт у пациентов. Чем больше точек для биопсии, тем более высока потребность в анестезии.

Правила проведения биопсии простаты:

Пункционную биопсию простаты выполняют по определенным правилам. Столбики ткани получают из основания, средней части и верхушки каждой доли простаты. При обнаружении гипоехогенного участка в паренхиме железы необходимо получить дополнительно кусочек из этой зоны. При увеличении центральной зоны толщина периферической уменьшается. В связи с этим должна изменяться техника биопсии. Столбики ткани получают максимально близко к капсуле железы. Латеральное отклонение иглы позволяет захватить в столбик максимум объем периферической зоны простаты. Увеличение числа биоптатов позволяет улучшить выявляемость рака простаты.

Показания к первичной биопсии предстательной железы:

- Общий ПСА > 4,0 нг/мл или выше возрастной нормы
- Подозрение на РПЖ при ПРИ
- Подозрение на рак при ТРУЗИ

Показания к повторной биопсии предстательной железы:

- Рост ПСА после первичной биопсии

- Отношение $f\text{ PSA} / t\text{ PSA} < 0,15$ (0,1)
- Плотность ПСА $> 20\%$
- ПИН (простатическая интраэпителиальная неоплазия) высокой степени – через 3 месяца после первичной биопсии или ASAP (атипическая мелкая ацинарная пролиферация)

Существуют многочисленные рекомендации, касающиеся сроков проведения повторной биопсии, но все они, так или иначе, указывают в среднем на 3-месячный интервал. Вместе с тем, ведущие специалисты полагают, что при наличии в биоптатах ПИН высокой степени повторную биопсию следует проводить немедленно.

При проведении повторной биопсии на результативность заключений влияют:

- достаточность объема ткани в получаемых образцах предстательной железы;
- зоны биопсии;
- количество изъятых столбиков;
- качество проведенной процедуры;
- опыт врача-патолога.

Перечисленные факторы оказывают значительное влияние на частоту выявления заболеваний, ассоциирующихся с риском рака простаты.

Частота обнаружения рака простаты при повторных биопсиях после первичного диагноза ПИН высокой степени составляет от 20 до 90%. В то же время при повторных биопсиях на основе заключений об «атипичных» и «подозрительных на малигнизацию» изменениях этот показатель составляет от 30 до 60 %.

Л.М. Горилловский и М.Б. Зингеренко в морфологическом материале, полученном при повторной биопсии, обнаружили аденокарциному $> 0,1\%$.

Авторы подтверждают, что при повторной биопсии простаты и наличии ранее выявленной ПИН высокой степени, частота обнаружения в последующем аденокарциномы простаты составляет 51,5%.

Выявляемость рака простаты в повторных биопсиях зависит от эффективности первичной биопсии.

Если, например, при первичной биопсии рак был пропущен, то повторная повышает частоту выявляемости рака. Если осторожный патолог воздерживается от заключительного диагноза злокачественно, заболевания в первичной биопсии, то в последующих биопсиях он профессионально и уверенно дает заключение о диагнозе рака простаты. И, естественно, при многочисленных биопсиях у мужчин с повышенным уровнем ПСА, подозрительными участками уплотнения при пальцевом ректальном исследовании, эконегативными зонами, вероятность выявления рака значительно повышается.

Если повторная биопсия выполняется у пациентов с очагами изолированной ПИН, то локализация рака простаты не всегда может совпадать с участком, подозрительным на малигнизацию. И наоборот, стратегия повторных биопсий после первичного установления диагноза «подозрительных изменений на малигнизацию» диктует необходимость тщательного выполнения биопсии в той части простаты, где обнаружен подозрительный участок. Некоторые исследователи считают, что нахождение ПИН в 6-точечной пункционной биопсии следует рассматривать как предраковое состояние с большой долей вероятности развития в последующем рака.

Противопоказаниями к выполнению биопсии являются:

- острый простатит
- неконтролируемая коагулопатия.

Осложнения биопсии

Несмотря на относительную простоту биопсии как диагностической процедуры у некоторых пациентов могут возникать осложнения, вызывающие определенный дискомфорт. О частоте, видах и тяжести последних, сообщения ограничиваются отрывочными сведениями. Как правило, их число возрастает пропорциях от количества используемых точек биопсии и, естественно, оно будет выше при стремлении получить 12 или 18 пункционных цилиндров. J. Dorsman и G. Stachler различают «большие» и «малые» виды осложнений, относя к первым макрогематурию и гемоспермию.

Согласно наблюдениям, гематурия после трансректальной биопсии отмечается у большинства больных, хотя интенсивность ее весьма переменна — от наличия слабого окрашивания до обнаружения небольших сгустков крови. У многих пациентов гематурия исчезает быстро и спонтанно, не требуя каких-либо специальных мер. Рекомендаций периодического использования пузыря со льдом на область промежности оказывается вполне достаточно, чтобы прекратилось выделение крови в течение 5-6 суток. Но есть пациенты, у которых такой прием оказывается недостаточным, и при выраженной макрогематурии приходится применять более активные меры. В качестве упреждения кровотечений возможен временный уретральный катетер. Исключительно редко возникает потребность в систематическом промывании мочевого пузыря. Desmond P.M. при ретроспективном анализе 670 пациентов после трансректальной биопсии обнаружил у 0,1% тампонаду мочевого пузыря, которую ликвидировали с помощью эвакуатора.

В качестве факторов риска развития макрогематурии следует отметить связь с диаметром биопсийной иглы. Дискутируется и вероятность увеличения частоты макрогематурии от количества точек, из которых в

предстательной железе получают ткань для гистологического исследования. Эти вопросы достаточно спорны, поскольку Z.V. Rodriguez и M.K. Terris не обнаружили прямой зависимости, изучая частоту осложнений у лиц с предшествующей пиурией, приемом гемостатических средств, объемом предстательной железы и локализацией участков биопсии.

Хотя и невозможно с достоверностью предсказать вероятность макрогематурии после биопсии и выявить факторы риска, J. Dorsam и G. Stachler рекомендуют за 7-8 дней перед планируемой манипуляцией воздержаться от приема лекарств, в частности аспирина, понижающих свертываемость крови. Необходимо также учитывать и показатель числа тромбоцитов.

Наиболее беспокоящим пациента оказывается сам факт гемоспермии, и в этом плане профилактическим снятием проблемы становится разъяснение ему до биопсии такого варианта «легкого» типа осложнений.

Еще одним видом осложнений после трансректальной биопсии является кровотечение из заднего прохода, которое наблюдается от 0 до 37 %. Как правило, данное осложнение, выраженность которого у большинства больных бывает незначительным, заканчивается спонтанно. В качестве упреждающего приема следует после извлечения пункционной иглы прижать пальцем место прокола передней стенки прямой кишки. Для остановки кровотечения пользуются различными субстанциями. Наилучшей профилактикой осложнений при биопсии предстательной железы, является тщательный учет имеющихся изменений и соблюдение принципа аккуратной техники исполнения.

Наиболее серьезными и жизненно опасными осложнениями биопсии являются инфекционно-воспалительные процессы — острый простатит и сепсис. Частота одного и другого, в целом, невелика: менее 5% и менее 1% соответственно. Однако всегда необходима профилактика этих осложнений

путем приема за сутки до биопсии либо тетрациклинового антибиотика, либо фторхинолонового препарата, которые целесообразно назначать еще на трое суток после процедуры.

Проведенный в Республике Беларусь в 2011-2012 годах скрининг рака предстательной железы показал хорошие результаты.

В результате пилотного проекта скрининга рака предстательной железы было обследовано 20 786 мужчин из трех регионов РБ (Первомайский р-н Минска, Солигорск, Молодечно) 50-65 лет (при наследственной предрасположенности – 40-50 лет).

Выявлено 1128 мужчин с повышенным уровнем ПСА. Из них 918 выполнена биопсия и выявлено 249 случаев рака:

Показатель	Количество мужчин (%)
Обследовано	20 786 (100%)
Уровень ПСА > 4 нг/мл	1 128 (5,4%)
Выполнена биопсия	918 (81,4%)
Диагностирован РПЖ	249 (1,2%)

Причем, во время скрининга выявились случаи рака в более ранней форме по сравнению с распределением по стадиям при установлении диагноза рака среди всех мужчин в РБ, как представлено на графике ниже:

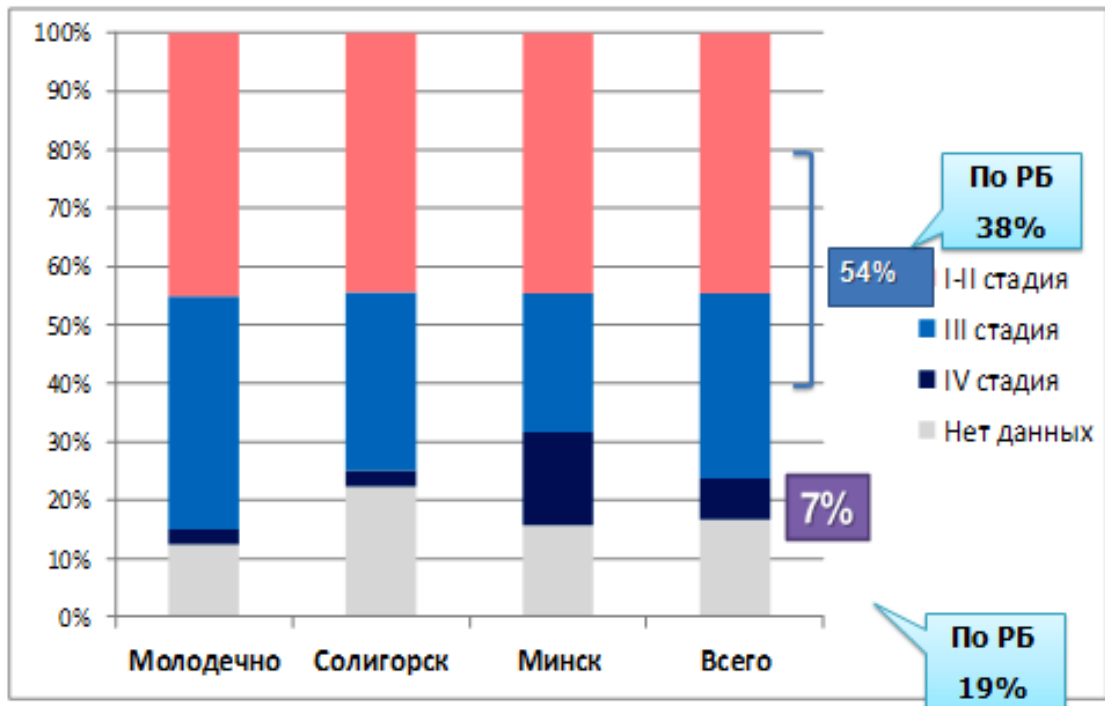


График.1 – Распределение выявленных в ходе скрининга случаев РПЖ по стадиям.

Учитывая высокий прирост заболеваемости раком предстательной железы среди мужского населения РБ, необходимость в выполнении трепан-биопсии предстательной железы увеличивается.

5. СОВРЕМЕННАЯ ДИАГНОСТИКА РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.

Измерение уровня ПСА в крови привело к увеличению количества выполняемых биопсий ПЖ, а снижение порога возрастных норм ПСА – к увеличению числа «ненужных» биопсий ПЖ. Сегодня только у 35 % пациентов с уровнем общего ПСА 4–10 нг/мл выявляется РПЖ, а у 20–25 % имеет место «ПСА-негативный».

С каждым годом появляется все больше новых онкомаркеров РПЖ. К наиболее многообещающим и изученным относятся: [-2]proPSA, PSCA

(антиген простатических стволовых клеток), PSP 94 (секретируемый белок ПЖ 94), ЕСРА и ЕСРА-2 (ранние антигены РПЖ), uPA / uPAR (рецепторы активатора плазминогена урокиназы), GSTP1 (глутатион-S-трансфераза P1), TMPRESS2: ERG (химерный белок, образующийся при хромосомной мутации со слиянием генов TMPRESS2 и ERG), PCA3 (специфический антиген РПЖ 3).

Развитие молекулярной диагностики предоставило перспективы для специфического тестирования рака простаты. Это генетическое исследование мочи на ПСА-3. Начальные исследования демонстрируют, что этот новый маркер обладает гораздо большей специфичностью, чем тест на ПСА. В отличие от сывороточных маркеров ПСА-3 — простатспецифическая не кодирующая мРНК — измеряется в осадке мочи, полученной после массажа предстательной железы. Преимуществом ПСА-3 является его несколько более высокая чувствительность и специфичность по сравнению с ПСА. ПСА-3 отражает небольшие, но значимые увеличения показателя при положительном результате биопсии [7], однако не зависит от объема предстательной железы или простатита [8].

Среди современных биомаркеров РПЖ:

1) простатический специфический мембранный антиген (PSMA) увеличивается при метастатическом раке, особенно, при резистентности к гормонам. Считается, что PSMA в большей степени, чем ПСА характеризует скрытое клиническое прогрессирование [9];

2) хромогранин А — потенциальный опухолевый маркер, выделяется секреторными гранулами нейроэндокринных клеток. Выделение этого маркера предсказывает плохой прогноз [10];

3) антиген простатических стволовых клеток (PSCA) — выявляется при метастатическом РПЖ, инвазии семенных пузырьков и капсулы простаты, используется как мишень для моноклональных антител [11].

На данном этапе ни один из перечисленных биомаркеров не используется в клинической практике в качестве основания для назначения пациентам проведения биопсии предстательной железы с целью исключить РПЖ.

Однако, в последние годы изучается возможность использовать [-2]proPSA (изоформа fPSA) и PHI (Prostate Health Index, индекс здоровья ПЖ) для определения показаний к выполнению первичной и повторной биопсии ПЖ с учетом вероятности РПЖ. Эти показатели коррелирует с более высокой степенью злокачественности РПЖ.

Форма [-2]proPSA имеет наибольшую диагностическую ценность по сравнению с другими изоформами ([-7]proPSA, [-5]proPSA, [-4]proPSA), поскольку его содержание в опухолевой ткани наиболее высоко; и в раковых клетках 2proPSA окрашивается интенсивнее по сравнению с доброкачественными; это наиболее устойчивая форма в сыворотке крови [14].

Нормативные показатели собственно [-2]проПСА не приводятся, т.к. результаты теста используются только для расчета PHI по специальной программе. Определение [-2]proPSA и расчет PHI проводится при уровне общего ПСА 2-10 нг/мл.

В 2009 г. D.V. Makarov и соавт. [15] показали, что [-2]proPSA позволяет определить, у каких пациентов может развиваться агрессивный РПЖ при активном наблюдении и у каких на основании данного анализа можно прогнозировать появление «неблагоприятной» контрольной биопсии (сумма Глисона 7 или выше, наличие 3 или более «+» столбиков или выявление РПЖ более чем в 50 % ткани любого столбика).

На основании данного анализа был создан индекс здоровья ПЖ – PHI (Prostate Health Index). Формула расчета PHI учитывает, что при РПЖ % содержания fPSA в tPSA снижается, а доля proPSA в fPSA растет:

$$\text{PHI} = ([-2]\text{proPSA} / \text{fPSA}) \times \sqrt{\text{tPSA}}.$$

Оценка результатов:

- При PHI <23 вероятность РПЖ не превышает 8,7%.
- При PHI 23-45 – риск РПЖ умеренно повышен (21%).
- При PHI >45 – вероятность рака очень высока (45% и выше).

AUA и EUA предлагают использовать PHI (индекс здоровья простаты) для:

- Повышения клинической специфичности неинвазивных методов диагностики, позволяющее сократить количество биопсий предстательной железы.
- Индивидуальной оценки риска рака предстательной железы для каждого пациента.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ.

Трансректальное ультразвуковое исследование предстательной железы в настоящее время является высокочувствительным методом исследования, позволяющим выявлять рак предстательной железы на ранних стадиях развития злокачественного процесса. Однако, ТРУЗИ более значимо при проведении биопсии предстательной железы, которая необходима для морфологического подтверждения диагноза рака.

На современном этапе появляются новые маркеры рака простаты. Одним из перспективных является маркер [-2]proPSA. Он используется для расчета индекса здоровья простаты – PHI. На основании оценки его результатов можно предположить вероятность наличия рака и принять решение о необходимости проведения биопсии предстательной железы. Данное исследование позволит снизить количество «ненужных» биопсий.

Пилотный проект скрининга рака предстательной железы, проведенный в РБ в 2011-2012 годах показал хорошие результаты – из 20 786

вошедших в исследование мужчин у 5,4% был выявлен повышенный уровень ПСА в крови (> 4 мг/мл). Из них у 81,4% мужчин была выполнена биопсия. Всего за время проведения скрининга было выявлено 249 случаев рака, что составляет 1,2% от общего количества мужчин, включенных в скрининг.

Учитывая высокий прирост заболеваемости раком предстательной железы среди мужского населения РБ, необходимость в выполнении биопсии предстательной железы увеличивается.

САМОКОНТРОЛЬ УСВОЕНИЯ ТЕМЫ

Вопросы для самоконтроля:

1. Какова доля рака предстательной железы в структуре онкологической заболеваемости?
2. Назовите особенности развития и распространения опухоли в предстательной железе.
3. Охарактеризуйте зональную анатомию предстательной железы.
4. Перечислите методы диагностики рака предстательной железы, объем и последовательность обследования пациентов;
5. Перечислите ультразвуковые признаки рака простаты.
6. Перечислите виды трепан-биопсии предстательной железы
7. Опишите методики проведения трепан-биопсии предстательной железы.
8. Назовите биомаркеры рака предстательной железы

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Watanabe M., Nakayama T., Shiraishi T. et al. // Urol. Oncol. 2000. – Vol. 5. – P.274-283.
2. Статистика онкологических заболеваний в Республике Беларусь (2008-2017) / А.Е. Океанов, П.И. Моисеев, Л.Ф. Левин, А.А. Евмененко / под. ред. О.Г. Суконко // Минск: РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова, 2018. – 286 с.
3. Громов А.И. Ультразвуковое исследование предстательной железы / А.И. Громов // М.: Биоинформсервис, 1999. – 136 с.
4. McNeal J.E. The prostate gland: morphology and pathology / J.E. McNeal // Monogr. Urol., 1983. – Vol. 4. – P. 3-33.
5. Котляров П.М. Лучевая диагностика рака предстательной железы / П.М. Котляров // Российский онкологический журнал, 2008. – № 2. – С. 49-53.
6. Хвастунов Р.А. Рак предстательной железы / Р.А. Хвастунов // Вестник Волгоградского гос. мед. ун-та, 2008. – № 3, выпуск 27. – С. 3-8.
7. Deras I.L. PCA3: a molecular urine assay for predicting prostate biopsy outcome / I.L Deras, S.M. Aubin, A. Blase [et al.] // J. Urol. – 2008. – Vol. 79. – P. 1587-1592.
8. 10. Nakanishi H. PCA3 molecular urine assay correlates with prostate cancer tumor volume: implication in selecting candidates for active surveillance / H. Nakanishi, J. Groskopf, H.A. Fritsche [et al.] // J. Urol. – 2008. – Vol. 179. – P. 1804-1800.
9. Perner S. Prostate-specific membrane antigen expression as a predictor of prostate cancer progression / S. Perner, M.D. Hofer, R. Kim [et al.] // Human Pathology. – 2007. – Vol. 38. – P. 696-701.
10. Носов А.К., Воробьев Н.А. Гормонорезистентный рак предстательной железы / А.К. Носов, Н.А. Воробьев // Практическая онкология. – 2008. – Т. 9, № 2. – С. 104-116.
11. Han K.R. Prostate stem cell antigen expression is associated with gleason score, seminal vesicle invasion and capsular invasion in prostate cancer / K.R. Han, D.B. Seligson, X. Liu [et al.] // J Urol. – 2004. – Vol. 171. – P. 1117-1121.

12. Урология. Национальное руководство / И. И. Абдуллин [и др.] ; под ред. Н. А. Лопаткина ; Рос. об-во урологов, Ассоц. мед. об-в по качеству. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 1021 с.
13. Guidelines European Association of Urology. 2015 edition. Mode of access : www.uroweb.org. Date of access : 22.04.2015. – 1851 p.
14. Catalona W.J., Partin A.W., Sanda M.G. et al. A Multicenter study of [-2]Pro-Prostate-Specific Antigen (PSA) in combination with PSA and free PSA for prostate cancer detection in the 2.0 to 10.0 ng/mL PSA range. *J Urol* 2011;185:1650–5.
15. Makarov D., Isharwal S., Sokoll L. et al. Pro-prostate-specific antigen measurements in serum and biopsy tissue predict the need for prostate cancer treatment among men enrolled in an expectant management program. *Clin Cancer Res* 2009;15:7316–21.
16. Руководство по онкологии. В 2 т. Т. II. В 2 кн. Кн. 2 / под общ. ред. О.Г. Суконко; РНПЦ онкологии и мед. радиологии им. Н.Н. Александрова. – Минск : Беларус. энцыкл. імя П.Броўкі, 2016. – 440 с.: ил.

Учебное издание

Пархоменко Лариса Борисовна
Пархоменко Андрей Викторович

ДИАГНОСТИКА РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Учебно-методическое пособие

В авторской редакции

Подписано в печать 26.12. 2018. Формат 60x84/16. Бумага «Discovery».

Печать ризография. Гарнитура «Times New Roman».

Печ. л. 2,06. Уч.- изд. л. 2,59. Тираж 50 экз. Заказ 273.

Издатель и полиграфическое исполнение –

Белорусская медицинская академия последипломного образования.

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/136 от 08.01.2014.

220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3.

