

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ УСТАНОВЛЕНИЯ ПРЕДРАКОВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**Ш.Р. Хасанов, Н.М. Рахимов, А.Т. Тошов**

Самаркандский Государственный медицинский институт

ПРОСТАТА БЕЗИ САРАТОНИ ВА РАК ОЛДИ КАСАЛЛИКЛАРИНИ ДИАГНОСТИКА ҚИЛИШ ИМКОНИЯТЛАРИ**Ш.Р. Хасанов, Н.М. Рахимов, А.Т. Тошов**

Самарқанд Давлат тиббиёт институти

DIAGNOSTIC POSSIBILITIES TO DETECT PRECANCEROUS DISEASE OF PROSTATE AND PROSTATE CANCER**Sh.R. Khasanov, N.M. Rahimov, A.T. Toshov**

Samarkand state medical institute

Трудности ранней диагностики, связанные с недостатками существующих методов, стимулируют поиск новых, более совершенных диагностических критериев.

Несмотря на внедрение в клиническую практику новых методов диагностики, проблема раннего выявления аденокарциномы предстательной железы остается весьма нерешенной [20].

Существует настоятельная необходимость в разработке методов, которые могли бы обеспечить раннее выявление заболевания и значительно повысить эффективность лечения [2]. В связи с этим проблема выявления рака простаты на ранних стадиях является весьма актуальной.

Основными методами диагностики служат пальцевое ректальное исследование, определение концентрации ПСА в крови и трансректальное УЗИ предстательной железы с последующим морфологическим исследованием. Чаще всего РПЖ локализуется в периферической зоне простаты и может быть обнаружен при пальпации простаты через прямую кишку. В отличие от нормальной простаты и доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ), участки РПЖ имеют плотную консистенцию, иногда “хрящевидной” плотности. При выполнении ПРИ необходимо обращать внимание на размеры предстательной железы, ее консистенцию, симметричность, наличие продольной бороздки, необходимо отмечать все участки уплотнения, их размеры и локализацию, распространение опухоли в сторону стенок таза, семенных пузырьков или верхушки простаты и диафрагмы таза. При наличии хронической задержки мочи иногда можно пальпировать переполненный мочевого пузырь выше простаты. Имеется большая доля субъективизма в оценке распространенности РПЖ на основании ПРИ, это исследование часто недооценивает или переоценивает местное распространение опухоли и слабо коррелирует с фактическим объемом опухоли и ее патологической стадией [7]. Кроме того, имеются и другие патологические процессы, которые сопровождаются уплотнением железы, такие, как гранулематозный простатит, склероз и конкременты простаты. При остром простатите также могут отмечаться очаговые уплотнения в железе, которые требуют динамического наблюдения после противовоспалительного лечения.

Пальцевое ректальное исследование. При обнаружении патологии при ПРИ показана биопсия простаты. Такая тактика приводит к диагностике РПЖ в 15-25% случаев [3]. Частота выявления РПЖ при подозрительном ПРИ зависит от уровня ПСА, достигая 33-83% при повышенном ПСА. При ПСА ниже 4 нг/мл ПРИ выявляет рак в 4-11% случаев [8]. Это довольно существенный риск РПЖ, поэтому при подозрении на рак при ПРИ показана биопсия, вне зависимости от уровня ПСА. Показано, что ПРИ пропускает до 50% раков, которые выявляются в результате биопсий, выполненных по поводу повышения ПСА [3]. Кроме того, ПРИ как правило выявляет достаточно большие по размеру РПЖ в

более распространенной стадии, когда проведение радикального лечения не показано.

С появлением реакции на ПСА роль ПРИ в диагностике РПЖ существенно изменилась и стала, на первый взгляд, менее заметной, что дало основание некоторым специалистам считать этот метод достоянием истории. Однако в ситуациях, когда уровень ПСА остаётся в пределах нормы, этот метод позволяет выявить рак предстательной железы и предположить стадию заболевания [2]. Большинство новообразований ПЖ локализуются в периферической зоне и могут быть выявлены при ПРИ, если их объем достигает 0,2мл и более. Вместе с тем пальцевое исследование прямой кишки самый простой, дешевый и безопасный метод обследования в диагностике заболеваний предстательной железы, в том числе и рака. Более того, ПРИ остается обязательным методом не только для диагностики, но и для дифференциальной диагностики ряда заболеваний ПЖ, в том числе доброкачественной гиперплазии простаты, ее острых и хронических инфекционно-воспалительных заболеваний.

Данные, полученные при пальпации, не всегда легко интерпретировать, но малейшее подозрение на любое из заболеваний является веским основанием для дальнейшего обследования больного. В среднем, только у одной трети пациентов с наличием пальпируемых участков, подозрительных на РПЖ, впоследствии морфологически верифицируют злокачественную опухоль [22]. Немаловажную роль играет то, что достоверность ПРИ зависит от квалификации и опыта врача.

Простатический специфический антиген (ПСА) — опухолевый маркер, определение которого проводится в сыворотке крови, применяющийся для диагностики и наблюдения за течением рака простаты и аденомы простаты — доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ). ПСА является органоспецифическим маркером, а не маркером, связанным с каким-либо конкретным заболеванием предстательной железы. ПСА с начала определения его концентрации в крови в конце 1980-х годов с диагностической целью, вызвал революционные изменения в скрининге рака предстательной железы, особенно его ранних форм, которые подлежат радикальному лечению.[2]

Простатический специфический антиген является полипептидом, состоящим из 237 остатков аминокислот, имеет несколько дисульфидных мостиков. Белок гликозилирован и вырабатывается как нормальными, так и опухолевыми клетками выводных протоков желёз простаты [1]. Простатический специфический антиген является протеазой химотрипсिनотипа, эта ферментативная функция необходима для разжижения эякулята [1]. В норме небольшое количество простат-специфического антигена поступает в эякулят и секрет простаты и очень незначительное количество попадает в кровь. К экстрапростатическим источникам относят парауретральные железы, молочную железу и амниотическую жидкость [1].

В сыворотке крови простатический специфический антиген находится в виде следующих форм:

- свободный
- связанный с α -1-антихимотрипсином
- связанный с α -2-макроглобулином.

Учитывая особенности лабораторной диагностики, рутинно определяют две формы — свободный и связанный с α -1-антихимотрипсином, которые в сумме составляют показатель, который носит название «общий ПСА».

Уровень ПСА в качестве независимого показателя является более достоверным прогностическим фактором рака, чем выявление подозрительных участков методами ПРИ и ТРУЗИ [4]. Единые международные стандарты для диагностических приборов, измеряющих уровень ПСА не установлены. Уровень ПСА является непрерывным параметром, т.е. чем выше его значение, тем больше вероятность наличия РПЖ (табл.1). В исследовании I.M. Thompson et al. (2004), проведенном в США, были подтверждены данные о том, что у многих мужчин РПЖ может присутствовать, несмотря на низкий уровень ПСА в сыворотке крови [4]. В таблице 1 представлено соотношение между наличием РПЖ и уровнем ПСА в

Таблица 1.

Риск РПЖ при низком уровне ПСА.

Уровень ПСА, нг/мл	Риск РПЖ
0-0,5	6,36%
0,6-1	10,1%
1,1 -2	17,0%
2,1 -3	23,9%
3,1 -4	26,9%

сыворотке крови у 2950 мужчин, которые в течение 7 лет вышеуказанного исследования имели нормальный уровень ПСА и отсутствие патологических изменений при ПРИ.

Эти данные подтверждают актуальность вопроса понижения порогового уровня ПСА [9]. До настоящего момента получено данных, на основании которых можно было бы определить оптимальное пороговое значение ПСА для выявления непальпируемого, но клинически значимого РПЖ. Было предложено использовать некоторые модификации значения ПСА в сыворотке, которые могут повысить специфичность этого показателя для ранней диагностики РПЖ, а именно: возрастные нормы, плотность ПСА, плотность ПСА переходной зоны и молекулярные формы ПСА. Средним нормальным уровнем ПСА считается 4 нг/мл. Кроме того, следует учитывать возрастные нормы уровня маркера: в возрасте 40-49 лет—0-2,5 нг/мл, 50-59 лет — 0-3,5 нг/мл, 60-69 лет — 0-4,5 нг/мл, 70-79 лет — 0-6,5 нг/мл [10].

Трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ). Ультразвуковое исследование нашло очень широкое применение в диагностике многих заболеваний предстательной железы, в том числе и рака. Золотым стандартом в диагностике РПЖ стало ТРУЗИ. Современные трансректальные ультразвуковые датчики обеспечивают очень высокое качество изображения и позволяют детально визуализировать структуру простаты, окружающих ее органов и тканей, а также прицельно взять биопсию из измененного участка железы. Неизменная предстательная железа при ультразвуковом исследовании имеет треугольную форму. Основание железы обращено к прямой кишке, а верхушка - к шейке мочевого пузыря. Наибольший размер железы в поперечном направлении составляет 40-45 мм, в передне-заднем направлении он равен 20-27 мм, в продольном - 35-45 мм. На ультразвуковых томограммах различаются центральная и периферическая зоны простаты, которые обычно занимают большую часть предстательной железы [19]. Широкое применение ультразвукового исследования обусловлено, прежде всего, высокой диагностической эффективностью, доступностью и безопасностью метода. Ультразвуковое исследование эффективно при динамическом контроле и оценке эффективности лечения [16]. Благодаря исследованиям J.E. McNeal (1983), в предстательной железе выделено несколько зон, отличающихся по морфологическому строению: периферическая зона (70,0-75,0% объема), центральная (20-25%), переходная (5-10%) и парауретральная зона (менее 1%). Эти данные послужили основой ТРУЗИ, предлагаемого в качестве метода скрининга РПЖ [24].

Ультразвуковое исследование ПЖ проводится также в виде трансабдоминального исследования. Основными его преимуществами являются удобство выполнения, легкая переносимость пациентами, возможность сочетания с ПРИ и одновременное исследование мочевого пузыря. К недостаткам относятся низкая разрешающая способность из-за удаленности железы от поверхности датчика, необходимость наполнения мочевого пузыря перед исследованием и плохая визуализация верхушки органа из-за интерпозиции симфиза. Кроме того, это исследование не дает полноценного отображения структуры ПЖ, однако позволяет судить о количестве остаточной мочи и состоянии верхних мочевых путей. Одновременно с этим, после выявления РПЖ оно позволяет оценить степень поражения забрюшинных лимфатических узлов. Поэтому трансабдоминальная ультрасонография применяется главным образом для уточнения стадии процесса и выбора метода лечения, когда диагноз рака уже

установлен. На ранних этапах диагностики используется преимущественно ультразвуковое исследование ПЖ трансректальным датчиком, что позволяет получать ценную информацию о возможном наличии опухолевых очагов, их размерах, количестве и локализации. Преимущество этого доступа включает возможность визуализации всего объема простаты, в том числе и капсулы, и наиболее точное измерение ее размеров. Анатомическое расположение железы у стенки прямой кишки дает возможность детального изучения всех структур органа: центральной и периферической зон, капсулы, простатической части уретры, семенных пузырьков, взаимоотношение железы со стенкой прямой кишки, перипростатической клетчаткой, мочевым пузырем [17]. Практически единственным недостатком этого доступа является невозможность применения его при некоторых заболеваниях прямой кишки (обострение геморроя, стриктура или трещина анального отверстия), а также после операций на промежности. Опухоль, как правило, имеет гипоехогенный характер и в 68% случаев развивается из периферических отделов железы. Транзиторная зона является источником опухоли у 24% больных, из центральной зоны развивается не более 8% злокачественных новообразований. В ранней стадии (T1-T2) у 75% пациентов единственным ультразвуковым признаком рака простаты, как правило, является изменение структуры ее паренхимы в виде наличия одного или нескольких узлов неправильной формы и пониженной эхогенности, локализующихся в периферической зоне. В остальных наблюдениях обнаруживаются неспецифические диффузные изменения паренхимы ПЖ, кальцинаты, кисты и ее гиперплазия. В поздних стадиях (T3-T4), когда распознавание РПЖ клинически не представляет затруднений, наблюдаются дополнительные эхографические его признаки: увеличение переднезаднего размера, наружная асимметрия органа, локальные выбухания и нечеткость наружного его контура [19]. Способность визуализировать центральную и транзиторную зоны делают ТРУЗИ незаменимым в выявлении предполагаемых очагов опухолевого роста, расположенных на значительном расстоянии от периферических отделов железы, то есть очагов, которые не могут быть обнаружены пальпаторно. С другой стороны, этот метод обеспечивает визуализацию явно неопухолевых процессов (камни ПЖ, очаги кальциноза капсулы у больных туберкулезом), имитирующих картину рака при ПРИ. Позволяя выявить вовлечение в патологический процесс капсулы предстательной железы, парапростатической клетчатки, семенных пузырьков, мочевого пузыря и прямой кишки, метод ТРУЗИ оказывает существенную помощь в уточнении местного распространения опухоли [16].

Относительно новые возможности визуализации ПЖ – цветовая ультразвуковая ангиография. Одной из самых значительных и перспективных технологий в медицинской визуализации сегодня считается технология создания трехмерных изображений [16].

Последние разработки в области матричных датчиков, внедрение новых ультразвуковых принципов обработки нелинейных сигналов, применение эхоконтрастных препаратов сделали возможным получение высококачественных 3D-изображений. 3D-ТРУЗИ демонстрирует высокую эффективность в стадировании РПЖ и даже превосходит магнитно-резонансную томографию в отношении дифференциальной диагностики ограниченных и локализованных форм РПЖ, особенно, если это касается гипоехогенных образований. Изоэхогенные и гиперэхогенные опухоли требуют более детального исследования [23].

Трепанбиопсия. Биопсия. Следующим логичным этапом диагностики РПЖ является биопсия предстательной железы, позволяющая получить морфологическое подтверждение диагноза, определить степень распространенности, злокачественности рака по Глиссону, наличие рецепторов андрогенов в опухоли и оценить эффективность различных методов лечения.

Показанием для назначения биопсии является патологический уровень ПСА и/или подозрительные участки, выявляемые во время ПРИ. Так же при назначении биопсии следует учитывать возраст пациента, возможные сопутствующие заболевания и осложнения. Высокий уровень ПСА, выявленный в одном исследовании, не является прямым показанием к биопсии. Необходимо повторно определить уровень ПСА через несколько недель в стан-

дартных условиях (то есть без эякуляции и без манипуляций, таких как катетеризация, цистоскопия и при отсутствии инфекции мочеполовых путей), в той же диагностической лаборатории с использованием тех же методов.

В настоящее время проведение биопсии предстательной железы под контролем ультразвука является стандартным методом диагностики. Хотя, при биопсии ПЖ используется преимущественно трансректальный способ, некоторые урологи производят ее трансперинеально [13]. Частота обнаружения рака при помощи трансперинеальной биопсии ПЖ сопоставима с частотой обнаружения при трансректальной биопсии [25]. Показаниями для проведения повторной биопсии являются: увеличивающийся или стабильно высокий уровень ПСА, подозрительные участки, выявленные при ПРИ, атипичная мелкоацинарная пролиферация. Оптимальный срок проведения повторной биопсии не установлен. Чем позднее проводится повторная биопсия, тем выше частота обнаружения РПЖ. Наличие простатической интраэпителиальной неоплазии высокой степени, без дополнительных исследований, больше не рассматривают в качестве показания к повторной биопсии. Наличие множественных очагов простатической интраэпителиальной неоплазии, выявленных в нескольких биоптатах, считается основанием для ранней повторной биопсии [6]. Заболеваемость РПЖ, выявляемая при помощи повторной сатурационной биопсии, варьируется от 30 до 43%, и зависит от количества столбиков, полученных при предыдущих биопсийных исследованиях [12]. При первичной биопсии забор ткани выполняется в периферических отделах предстательной железы. Секстантная биопсия больше не считается эффективной. При объеме предстательной железы в 30-40 см³ необходимо взять не менее 8 столбиков. С увеличением количества столбиков более 12, точность анализа существенно не меняется [5]. По результатам Британского исследования по диагностике и лечению РПЖ была рекомендована 10-точечная биопсия. Проведение диагностической трансуретральной резекции ПЖ вместо повторных биопсий нецелесообразно. Частота обнаружения рака при этом методе не превышает 8%, что свидетельствует о его неэффективности при диагностике рака. Четкие показания для биопсии семенных пузырьков пока не определены. При уровне ПСА >15-20 нг/мл биопсия показана, только если ее результаты будут иметь решающее значение при определении лечения. При этих значениях ПСА вероятность прорастания опухоли в семенные пузырьки составляет 20-25%. Первичная биопсия с забором ткани переходной зоны характеризуется очень низкой частотой обнаружения РПЖ, поэтому забор ткани переходной зоны следует проводить только при повторной биопсии [26]. Тонкоигольная аспирационная биопсия менее эффективна, чем трансректальная толстоигольная биопсия под контролем ТРУЗИ. При помощи трансректальной толстоигольной биопсии можно более точно определить сумму баллов по Глисон и размер опухоли. Широкое внедрение новых методов в клиническую практику меняет привычные диагностические алгоритмы. Не всегда просто выбрать такой метод исследования, чтобы при минимальной стоимости получить максимальную информацию и избежать осложнений. Таким образом, в настоящее время ведутся активные исследования, направленные на совершенствование ранней диагностики РПЖ.

Использованная литература:

1. Владимиров В.Г. Усовершенствование методики трансперинеальной биопсии предстательной железы на основе топографо-анатомических исследований // Андрология и генитальная хирургия. 2009. №1. С.19–22.
2. Глыбочко П.В. Возможности клинико-лабораторных и лучевых методов в диагностике рака предстательной железы // Материалы 2-го Всероссийского национального конгресса по лучевой диагностике. М., 2008. С.71.
3. Каприн А.Д. Рак РПЖ: новые возможности в диагностике локализованных и местно распространенных форм заболевания // Андрология и генитальная хирургия. 2006. №2. С.15–19.
4. Котляров П.М. Лучевая диагностика рака предстательной железы // Российский онкологический журнал. 2008. №4. С.49–53.
5. Матвеев Б.П. Клиническая онкоурология. М., 2004. С.122-127.

6. Назаренко Г.И. Допплерографическая семиотика заболеваний предстательной железы: дифференциальная диагностика и возможности прогнозирования биологической активности опухолей // Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2003. №2. С.12–21.
7. Плеханов А.Ю. с соавт. Диагностические возможности УЗИ предстательной железы // Урология. 2007. №4. С.43–47.
8. Пушкарь Д.Ю. Диагностические возможности биопсии простаты // Урология. 2002. №6. С.46–51.
9. Пушкарь Д.Ю., Раснер П.И. Диагностика и лечение локализованного рака предстательной железы. М., 2008. 320 с.
10. Сапожников С.А., Кобаладзе К.М. Усовершенствование диагностики рака предстательной железы за счет унификации техники выполнения трансперинеальной биопсии простаты // Вестник РГМУ. 2009. №3. С.39.
11. Чепуров А.К. Стадирование рака предстательной железы с использованием трехмерной эхографии с мультипланарной реконструкцией изображения и 3D-эхоангиографией // Андрология и генитальная хирургия. 2009. №2. С.65–69.
12. Шилл В.Б., Комхаир Ф., Харгрив Т. Клиническая андрология. М., 2011. 800 с.
13. Шолохов В.Н. Ультразвуковая томография в комплексной диагностике и оценке эффективности лечения злокачественных новообразований мочевого пузыря и предстательной железы // Автореф. дис. ... докт. мед.наук. РОНЦ им. Н.Н. Блохина Российской АМН. М., 2000. 45с.
14. Catalona W.J., Richie J.P., Ahmann F.R. et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: Results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. // Urology. 1994. Vol. 151. P.1283—1287.
15. Donovan J, Hamdy F, Neal D, Peters T, Oliver S, Brindle L, Jewell D, Powell P, Gillatt D, Dedman D, Mills N, Smith M, Noble S, Lane A. Prostate Testing for Cancer and Treatment (ProtecT) feasibility study // Health Technol. Assess. 2003. №7(14). P.1–88.
16. Eichler K, Hempel S, Wilby J, Myers L, Bachmann L.M, Kleijnen J. Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review // Urology. 2006. №175(5). P.1605–12.
17. Hara R., Jo Y., Fujii T., Kondo N., Yokoyama T., Miyaji Y., Nagai A. Optimal approach for prostate cancer detection as initial biopsy: prospective randomized study comparing transperineal versus transrectal systematic 12-core biopsy // Urology. 2008. №71(2). P.191–5.
18. Merrimen J.L, Jones G, Walker D, Leung C.S, Kapusta L.R, Srigley J.R. Multifocal high grade prostatic intraepithelial neoplasia is a significant risk factor for prostatic adenocarcinoma // Urology. 2009. №182(2). P.485–90.
19. Partin A.W., Yoo J., Carter H.B. et al. The use of prostate specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer // Urology. 1993. Vol.150. P.110—114.
20. Schroder F.H., van der Maas P., Beemsterboer P., et al. Evaluation of the digital rectal examination as a screening test for prostate cancer. Rotterdam section of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. // National Cancer Instructions. 1998. Vol.90. P.1817—1821.
21. Stamey T.A. Localized prostate cancer. Relationship of tumor volume to clinical significance for treatment of prostate cancer // Cancer. 1993. №1;71(3 Suppl.). P.933–8.
22. Thompson I.M. Prevalence of prostate cancer among men with a prostatespecific antigen level < or =4.0 ng per milliliter // National England Journal of Medicine. 2004. №27; 350(22). P.2239–46.
23. Walz J., Graefen M., Chun F.K., Erbersdobler A., Haese A., Steuber T., Schlomm T., Huland H., Karakiewicz P.I. High incidence of prostate cancer detected by saturation biopsy after previous negative biopsy series // European Urology. 2006. №50(3). P.498–505.