

Министерство здравоохранения Республики Беларусь

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«ГРОДНЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

Н.А. Нечипоренко

А.Н. Нечипоренко

Г.В. Юцевич

**ПРОСТАТ-СПЕЦИФИЧЕСКИЙ АНТИГЕН И
БИОПСИЯ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

Монография

Гродно
ГрГМУ
2014

УДК 616.65-002-076-092.1

ББК 56.996.2

Н 59

Рекомендовано Редакционно-издательским советом УО «ГрГМУ»
(протокол № 3 от 13 февраля 2013 г.).

Авторы: зав. 2-й каф. хирургических болезней, проф.
Н.А. Нечипоренко;
ассист. 2-й каф. хирургических болезней
А.Н. Нечипоренко;
врач-уролог Г.В. Юцевич.

Рецензенты: зав. каф. онкологии д-р мед. наук, проф.
К.Н. Угляница.

Нечипоренко, Н.А.

Н 59 Простат-специфический антиген и биопсия
предстательной железы : монография /
Н.А. Нечипоренко, А.Н. Нечипоренко, Г.В. Юцевич. –
Гродно : ГрГМУ, 2014. – 116 с.
ISBN 978-985-558-359-3

Работа состоит из двух частей. В I части приведены современные сведения о простат-специфическом антигене (ПСА), как неспецифическом маркере рака предстательной железы. Представлены значения концентрации общего и свободного ПСА, принятые за норму, а так же расчетные показатели ПСА, учет которых повышает диагностическую чувствительность определения этого маркера в выявлении рака простаты. Показана роль превышения концентрации общего ПСА в сыворотке крови относительно нормальных значений, как одного из ведущих показаний для выполнения биопсии предстательной железы.

Во II части работы приведена техника промежностной и трансректальной множественной биопсии предстательной железы с ультразвуковым наведением биопсийной иглы. Разбирается тактика врача при "отрицательной" биопсии в случаях сохраняющейся повышенной концентрации общего ПСА.

Работа предназначена для урологов, онкологов, клинических ординаторов и студентов старших курсов медицинских ВУЗов.

УДК 616.65-002-076-092.1

ББК 56.996.2

ISBN 978-985-558-359-3

© Нечипоренко Н.А., Нечипоренко А.Н., Юцевич Г.В., 2013

© УО «ГрГМУ», 2014

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ЧАСТЬ I. ПРОСТАТ-СПЕЦИФИЧЕСКИЙ АНТИГЕН	7
Анатомия предстательной железы	7
Функции предстательной железы.....	12
Общие сведения о простат-специфическом антигене	13
ПСА как маркер заболеваний предстательной железы	16
Содержание ПСА в сыворотке крови.....	20
Диагностические и лечебные вмешательства на предстательной железе и концентрация ПСА в сыворотке крови	22
Параметры теста ПСА, повышающие диагностическую значимость исследования в распознавании рака предстательной железы.....	25
ПСА при неопухолевых заболеваниях предстательной железы	28
ПСА при воспалении предстательной железы.....	28
ПСА и доброкачественная гиперплазия предстательной железы	29
ПСА и простатическая интраэпителиальная неоплазия.....	31
ПСА и рак предстательной железы.....	31
Роль ПСА в оценке стадии РПЖ.....	33
Значение ПСА в выявлении метастазов РПЖ в костях и лимфатических узлах.....	36
Значение ПСА в оценке эффективности лечения РПЖ.....	37
ПСА у пациентов после радикальной простатэктомии.....	37
ПСА у пациентов с РПЖ после лучевой терапии по радикальной программе.....	39
ПСА у пациентов с РПЖ после гормонотерапии.....	40
ПСА и кислая простатическая фосфатаза	42
ПСА и щелочная фосфатаза	43
ПСА в границах "серой" зоны у пациентов с аденомой предстательной железы (собственные наблюдения)	45
Роль ПСА в скрининге рака предстательной железы	58
PSA3 – новый маркер рака предстательной железы	63
ЧАСТЬ II. БИОПСИЯ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	66
Методы визуализации предстательной железы, повышающие выявление признаков РПЖ.....	67
Морфологическое подтверждение РПЖ	73
Показания к биопсии предстательной железы	73
Противопоказания к биопсии предстательной железы	76

Тонкоигольная биопсия предстательной железы	77
Пункционная тканевая биопсия предстательной железы	78
Техника пункционной тканевой биопсии предстательной железы	80
Биопсия предстательной железы биопсийным пистолетом под ультразвуковым наведением	86
Виды трансректальной тканевой биопсии предстательной железы	88
Выбор метода биопсии предстательной железы.....	94
Осложнения пункционной биопсии предстательной железы	96
Повышение эффективности биопсии предстательной железы	98
Повторная биопсия предстательной железы.....	102
Факторы прогноза результатов повторной биопсии предстательной железы при ПСА 4,1–10,0 нг/мл	104
Особенности повторной биопсии предстательной железы	105
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	108
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	110
ЛИТЕРАТУРА.....	111

ВВЕДЕНИЕ

Заболевания предстательной железы (ПЖ) составляют весьма значительную часть среди всех заболеваний у мужчин. Простатит, аденома ПЖ (*доброкачественная гиперплазия предстательной железы – ДГПЖ*) и рак предстательной железы (РПЖ) – наиболее частые заболевания предстательной железы. Естественно, РПЖ представляет наиболее актуальную социальную и медицинскую проблему, поскольку выходит на второе место среди всех онкологических заболеваний у мужчин. [1]. Так, за последние десять лет в Республике Беларусь число ежегодно регистрируемых случаев РПЖ увеличилось в 1,8 раза.

Довольно часто дифференциальная диагностика РПЖ представляет значительные трудности в силу схожести клинических проявлений и результатов пальцевого ректального исследования с ДГПЖ и хроническим простатитом. Это является одной из причин позднего выявления РПЖ. Такая ситуация вызвала необходимость разработки и внедрения в практику специальных исследований, позволяющих облегчить диагностику РПЖ. Речь идет об ультразвукографии, магнитно-резонансной томографии (МРТ) в разных модификациях, рентгеновской многосрезовой спиральной компьютерной томографии (МСКТ). Перечисленные методы лучевой диагностики у пациентов с заболеваниями ПЖ не позволяют диагностировать местно-локализованный РПЖ, но значимо расширяют возможности выявления признаков, подозрительных на РПЖ.

Подлинную революцию в диагностике РПЖ произвело внедрение в клиническую практику определения простат-специфического антигена (ПСА) и трансректальной многоместной биопсии ПЖ под ультразвуковым наведением.

Концентрация ПСА в сыворотке крови повышается при всех заболеваниях ПЖ и в том числе при раке. Поэтому сегодня ПСА рассматривается как неспецифический маркер РПЖ. Это и определяет онкологическое отношение

к пациентам, у которых концентрация ПСА в сыворотке крови превышает стандартную норму в 4,0 нг/мл. То есть, когда концентрация ПСА в сыворотке крови превышает нормальное значение, пациенту выполняется биопсия ПЖ с целью исключения РПЖ. Вместе с тем надо помнить, что ПСА не является специфическим маркером РПЖ, это органоспецифический маркер, поэтому поиск маркеров РПЖ продолжается.

В настоящей работе приведены сведения о значении определения концентрации ПСА в сыворотке крови как критерия отбора пациентов для биопсии ПЖ, о технике биопсии простаты как метода морфологической диагностики заболеваний ПЖ, в частности рака.

ЧАСТЬ I.

ПРОСТАТ-СПЕЦИФИЧЕСКИЙ АНТИГЕН

Анатомия предстательной железы

Предстательная железа (prostata) является непарным мышечно-железистым органом, относящимся вместе с семенными пузырьками, железами Купера и железками уретры к добавочным половым мужским железам.

Предстательная железа расположена в центре мужского таза, циркулярно охватывает шейку мочевого пузыря и проксимальный отдел уретры. Апикальной частью она соприкасается с тазовой диафрагмой, выше которой располагается наружный сфинктер уретры, осуществляющий основную замыкательную функцию. ПЖ фиксирована к диафрагме таза поперечной фасцией живота, а к лонным костям – лонно-простатическими связками и окружена клетчаткой, содержащей мощное венозное сплетение. Задняя поверхность ПЖ граничит с ампулой прямой кишки, что позволяет отчетливо пальпировать ПЖ в ходе пальцевого ректального исследования. Дорсокраниально ПЖ анатомически тесно связана с семенными пузырьками и семявыносящими протоками, которые перфорируют тело железы в косом направлении и открываются в простатическом отделе уретры на вершине семенного бугорка (рис.1).



Рисунок 1 – Отношение предстательной железы к окружающим органам и тканям

ПЖ состоит из двух боковых долей: правой и левой, соединенных спереди от уретры перешейком. Сама железа состоит из двух тканей: железистой (основной), клетки которой продуцируют простатический секрет, и мышечной. Перешеек состоит из соединительной ткани и гладких мышечных волокон и не содержит железистой ткани.

ПЖ окружена фиброзно-мышечной капсулой.

Железистая ткань ПЖ состоит из 30–50 малых ветвистых железок. Каждая такая железка имеет собственный выводной проток. Часть протоков перед впадением в уретру соединяются между собой, поэтому число устьев выводных протоков этих железок в уретре – от 16 до 32. Выводные протоки малых железок ПЖ открываются в уретру в области семенного бугорка. Просвет железок выстлан одно- или двухслойным эпителием. Между железками располагается фиброзно-мышечная ткань (рис. 2) [14].

Такое строение ПЖ объясняет ее тугоэластическую консистенцию в случаях отсутствия патологических изменений в ткани железы.

У взрослого мужчины ПЖ имеет форму усеченного конуса, основание которого прилежит к шейке мочевого пузыря, а вершина – к мочеполовой диафрагме. Проходящий через ПЖ мочеиспускательный канал на уровне семенного бугорка образует угол в 15–20°, открытый кпереди.

В ПЖ различают 4 зоны железистой ткани, которые можно выявить при УЗИ или МРТ: периферическую, центральную, переходную и периуретральную (рис. 3) [34]. Выделенные зоны отличаются друг от друга гистологическими и функциональными характеристиками их клеточных элементов.

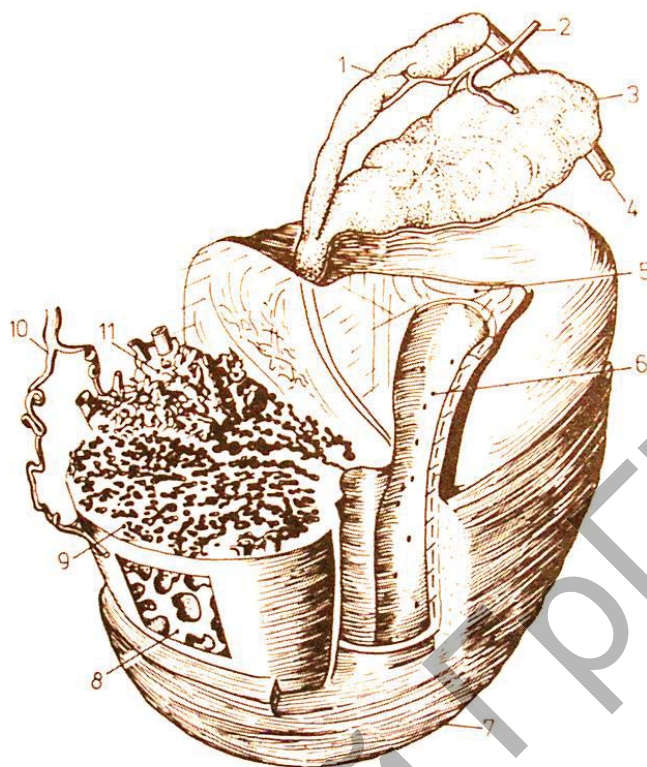


Рисунок 2 – Наружное и внутреннее строение предстательной железы

Правый семенной пузырек визуализирован после удаления мочевого пузыря (5 – плоскость сечения);

1 – ампула семявыносящего протока соединяется под острым углом с выделительным протоком семенного пузырька, образуя семявыбрасывающий проток. Этот проток под острым углом открывается в просвет уретры на верхушке семенного бугорка;

2 – артериальная веточка семенного пузырька кровоснабжает ампулу семявыносящего протока и семенной пузырек, проникает в мышечную оболочку ПЖ; 3 – семенной пузырек;

4 – семявыносящий проток; 5 – переходная зона между шейкой мочевого пузыря и уретрой. Расположение линий соответствует ходу глубоких мышечных волокон ПЖ. В окружении уретры наружные мышечные волокна и внутренние продольные являются продолжением мышечной петли шейки мочевого пузыря. 6 – устья протоков железок ПЖ, открывающихся в просвет простатического отдела уретры около семенного бугорка. 7 – верхушка ПЖ окружена поперечнополосатыми мышечными волокнами мочеполовой диафрагмы. 8 – венозное сплетение капсулы ПЖ. 9 – поперечный срез железистых структур ПЖ с их трехмерной реконструкцией (11).

10 – спиральная артерия ПЖ. (по Borkowski A., Borówka A. [14]).

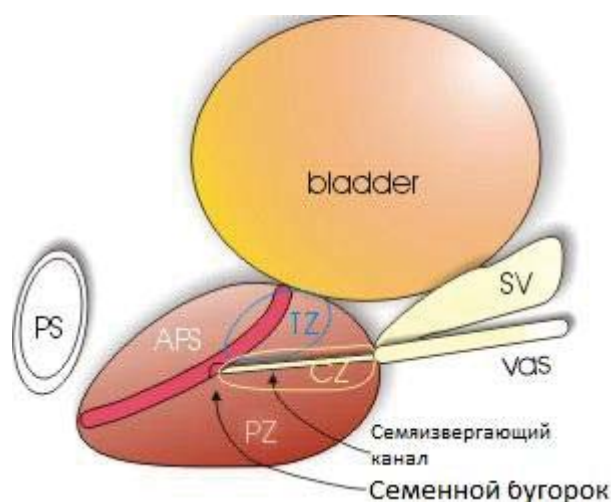


Рисунок 3 – Схема зонального строения предстательной железы [34]

PS – лобковый симфиз; AFS – передняя фиброзно-мышечная строма; SV – семенные пузырьки; CZ – центральная зона; TZ – переходная зона; PZ – периферическая зона (см. текст)

Центральная зона представлена конусовидным участком железистой ткани и составляет 25% от общей массы железистых структур ПЖ. Эта зона состоит из больших полигональных желез, выстланных папиллярным эпителием и окруженных плотной стромой. Центральная зона окружает семявыносящие протоки от семенных пузырьков до мест впадения в уретру. Протоки желез центральной зоны открываются в уретру на семенном бугорке. В центральной зоне развивается от 5 до 10% случаев РПЖ.

Периферическая зона охватывает центральную зону сзади, по бокам и снизу. Эта зона составляет до 70% объема железистой ткани предстательной железы. Железы этой зоны маленькие, выстланы однослойным цилиндрическим эпителием и окружены рыхлой стромой. Протоки этих желез открываются в дистальный сегмент простатического отдела уретры. В 70% случаев РПЖ развивается в периферической зоне.

Переходная (транзиторная) зона располагается снаружи от нижней границы внутреннего сфинктера, имеет клиновидную форму и доходит до верхнего отдела семенного бугорка. Переходная зона составляет 2–5% от массы железистой ткани ПЖ. Переходная зона представлена дву-

мя группами парауретральных желез с хорошо развитыми каналцами. Эти железы тесно взаимодействуют со строимой сфинктера. Переходная зона является источником развития 25% случаев РПЖ.

Передняя фиброзно-мышечная строма занимает переднюю поверхность ПЖ и состоит преимущественно из мышечной ткани.

Структура предстательной железы из-за большого количества желез напоминает строение губки. Крупные протоки железок предстательной железы открываются на слизистой задней стенки простатического отдела уретры у семенного бугорка. Железы, которые окружены фиброзно-мышечной стромой, делятся на наружные железы и железы, расположенные вокруг мочеиспускательного канала (парауретральные железы). Наружные железы составляют большую часть железистой ткани ПЖ.

В заднюю поверхность предстательной железы входят семявыносящие протоки, которые открываются в семявыбрасывающие протоки. В области семенного бугорка в простатическом отделе уретры семявыбрасывающие протоки открываются в просвет мочеиспускательного канала. В средней части семенного бугорка находится углубление, называемое мужской маточкой.

Кровоснабжение. Артерии предстательной железы являются веточками нижних пузырных и средних прямокишечных артерий. Многочисленные широкие вены ПЖ образуют вокруг нее мощное венозное сплетение, в которое вливается кровь из дорзальной вены полового члена, проходящей под симфизом.

Лимфоотток. Лимфатические сосуды ПЖ проходят вдоль семявыносящих протоков, по боковым стенкам таза к наружным и внутренним подвздошным лимфатическим узлам, вдоль передней поверхности крестца к нижним крестцовым лимфатическим узлам.

Иннервация. Нервы, состоящие из чувствительных постганглионарных симпатических и парасимпатических волокон, идут к ПЖ из нижнего подчревного сплетения и образуют на ее поверхности предстательное нервное спле-

тение. Чувствительные волокна, заканчивающиеся в капсуле и строге ПЖ клубочками, тельцами Фатера – Пачини, являются отростками псевдоуниполярных клеток 3–4-го крестцовых спинномозговых узлов.

Функции предстательной железы

– ПЖ вырабатывает секрет, который является составной частью спермы.

– ПЖ играет роль клапана, закрывающего просвет проксимального отдела простатической уретры во время эрекции, что препятствует ретроградной эякуляции.

– ПЖ выполняет барьерную функцию, препятствуя проникновению микроорганизмов из уретры в мочевой пузырь. Выполнение этой функции обеспечивается содержащимися в секрете железы цинк-пептидным комплексом, лизоцимом, факторами клеточного иммунитета, а также спермином и другими полиаминами (спермидин и путресцин), секретлируемые железой. Предстательную железу, продуцирующую секреторный антибактериальный IgA, следует рассматривать как часть секреторной иммунной системы.

Секрет предстательной железы имеет $pH \leq 7$ и входит в состав эякулята, составляя от 15 до 30% его объема (примерно 0,5 мл). Секрет богат глюкозой и лимонной кислотой, содержит калий и цинк. ПЖ продуцирует путресцин, спермидин, и спермин – полиамины, необходимые для синтеза ДНК, а также простагландины E, F и A, которые ответственны за подвижность сперматозоидов.

В секрете ПЖ находится фермент – кислая фосфатаза и гликопротеин – простат-специфический антиген (ПСА).

ПСА – гликопротеин с молекулярной массой 28,4 Кда, вырабатываемый секреторным эпителием ПЖ и служащий для разжижения эякулята. Повышение концентрации ПСА в сыворотке крови выше нормы отмечается при развитии любого патологического процесса в ПЖ. Наиболее частыми причинами повышения содержания ПСА в сыворотке крови являются:

– РПЖ;

- ДГПЖ;
- острый и хронический простатит;
- ишемия или инфаркт ПЖ.

Поскольку концентрация ПСА в сыворотке крови повышается и при РПЖ, то ПСА стал использоваться в качестве маркера РПЖ.

Выбор референтных значений концентрации ПСА – весьма непростая задача при использовании данного теста в качестве опухолевого маркера. Для ПСА это усугубляется тем, что содержание его в сыворотке крови увеличивается с возрастом [28]. У мужчин до 40 лет верхняя граница нормальной концентрации ПСА в крови составляет 2,5 нг/мл, а у мужчин старше 50 лет (для них риск РПЖ максимален) – 4,0 нг/мл. Поэтому референтный уровень ПСА в настоящее время в Европе принят равным 4,0 нг/мл [17].

Общие сведения о простат-специфическом антигене

В 1971 г. в Японии Nara с сотрудниками впервые открыли в сперме мужчин наличие белка, который первоначально отнесли к группе гамма-семинопротеинов. Через 2 года Li и Beling получили очищенную форму этого протеина, тоже полученную из спермы мужчин, определили его молекулярную массу (примерно 31000 дальтон) и назвали протеином EI. В 1978 г. Sensabaugh впервые установил, используя иммуноэлектрофорез, что ПСА является специфичным протеином для спермы и назвал его p30.

В 1979 г. M.C. Wang et al. [49] выделили этот белок из ткани простаты. Затем Paspidero с сотрудниками выделили ПСА из сыворотки крови, подтвердив его идентичность с антигеном выделенным Wang из предстательной железы.

В структурном отношении ПСА является гликопротеином, состоящим на 93% из аминокислот и на 7% – из углеводов. Ответственным за синтез ПСА является ген в хромосоме 19. Оказалось, что в 82% он гомологичен с геном, кодирующим калликреин-1. Другие исследования подтвердили значимую схожесть ПСА с протеазами из семейства калликреинов.

По уточненным данным ПСА имеет молекулярную массу около 34000 дальтон, построен из 240 аминокислот, продуцируется клетками эпителия выводных протоков желез предстательной железы. Окраска иммунопероксидазой позволила установить, что источником ПСА является как здоровая ПЖ, так и ДГПЖ, и РПЖ и его метастазы. Кроме того, присутствие ПСА выявлено и в других тканях (табл.1).

Таблица 1
Ткани, продуцирующие ПСА

ТКАНИ, ПРОДУЦИРУЮЩИЕ ПСА	
Здоровая простата	<i>Аденокарцинома мочевого пузыря*</i>
РПЖ	<i>Кистозный цистит*</i>
ДГПЖ	<i>Продуктивный цистит*</i>
<i>Парауретральные железы*</i>	<i>Железы Скинна*</i>
<i>Параректальные железы*</i>	<i>Слюнные железы*</i>
<i>Рак желудка*</i>	<i>Рак толстой кишки*</i>
<i>Рак легких*</i>	<i>Рак почки*</i>
<i>Рак молочной железы*</i>	

*следовые количества ПСА не имеющие клинического значения

Как отмечалось выше, повышение содержания ПСА в сыворотке крови у значительного числа пациентов с РПЖ позволило рассматривать ПСА как маркер этой опухоли. Определение концентрации ПСА в сыворотке крови сегодня получило всеобщее признание и распространение как скринингового метода выявления РПЖ.

В настоящее время используется несколько методов определения ПСА в сыворотке крови: Tandem-R PSA; Pros – Check PSA; Tandem-E PSA и YRMA – Counf PSA. Значения концентраций ПСА в этих методиках, принятых за норму, значительно отличаются друг от друга.

Pros-Check PSA и Tandem-R – это радиоиммунные методики определения ПСА, но в методе Tandem-R фирмы Hybritech используются моноклональные антитела, а в методе Pros-Check фирмы Yang используются поликлональные антитела. Порог чувствительности этих методик исследования ПСА в крови одинаков и составляет около

0,3 нг/мл. В модифицированной, сверхчувствительной поликлональной методике Pros-Check этот порог снижен до уровня <0,1 нг/мл.

Дальнейшее повышение чувствительности методов определения ПСА предполагается при внедрении новых высокоспецифичных моноклональных антител.

Кроме приведенных выше радиоиммунных методик, механизм действия которых основан на связывании антигенов и меченных I^{125} антител применяются и такие иммуноэнзимные методы, в которых используются антигены или антитела связанные с ферментами (пероксидазой, щелочной фосфатазой). Сущность этих исследований состоит в определении активности ферментов калориметрическими методами. Примером такой методики является метод Tandem-E PSA с использованием моноклональных антител.

Кроме того, ПСА можно определять люминоиммунологическим или флюороиммунологическим методами, но они применяются редко из-за их низкой чувствительности.

Для сравнения результатов исследования ПСА, полученных разными методами, используются специальные таблицы пересчета. Например: значение концентрации ПСА, определенное методом Pros – Check PSA в 1,4–1,8 раза выше, чем при исследовании методом Tandem – R PSA.

Отсутствие принятых международных стандартов при большом количестве методик определения ПСА заставляет вырабатывать показатели, соответствующие норме каждой лаборатории.

Дополнительные затруднения в интерпретации результатов исследования ПСА связаны с тем, что в сыворотке крови ПСА находится в двух формах: 1) свободный ПСА (fPSA) и 2) ПСА, связанный с α -1 – антихимотрипсином или α -2 – макроглобулином.

Время полувыведения ПСА из крови, изученное J.E. Osterling [37] и T.A. Stamey [46] по данным наблюдения за пациентами после простатэктомии, составляет от 2,2 до 3,2 дня.

Таким образом, общие характеристики ПСА выглядят следующим образом: ПСА гликопротеин, построенный из 240 аминокислот, молекулярная масса 34000 дальтон; входит в состав семенной жидкости, обеспечивая ей жидкое состояние (свойства протеаз); время полураспада в сыворотке крови 2,2–3,2 дня.

ПСА как маркер заболеваний предстательной железы

Для понимания значения ПСА как маркера патологических процессов в ПЖ, необходимо познакомиться с его физиологическими особенностями и с факторами, могущими влиять на его концентрацию в сыворотке крови.

В здоровой ткани предстательной железы ПСА выделяется в просвет выводных протоков желез и в сперме находится в высокой концентрации – 0,24–5,5 мг/мл. ПСА придает текучесть сперме путем растворения высокомолекулярных белков, входящих в ее состав. ПСА обладает свойствами как химотрипсина, так и трипсина. Субстратом, из которого синтезируется ПСА, является SVSA – продукт эпителиальных клеток семенных пузырьков (seminal vesicle – specific antigen), открытый Herra и Evans.

При заболеваниях предстательной железы (в том числе и РПЖ) отмечается повышенное поступление ПСА в кровь. В связи с этим ПСА сегодня и рассматривается как маркер РПЖ.

Опухолевые маркеры – это в основном вещества белковой природы или белки, выявляемые и определяемые количественно в сыворотке крови.

Идеальный опухолевый маркер должен обладать следующими свойствами:

- 1) вырабатываться клетками рака;
- 2) определяться в сыворотке крови при достижении опухолью биологически значимой массы у всех пациентов;
- 3) выявляться в сыворотке крови достоверными методами;
- 4) концентрация маркера в сыворотке до начала лечения пациента должна коррелировать со степенью распро-

странения опухолевого процесса и степенью злокачественности опухоли;

5) концентрация маркера должна снижаться в ответ на проводимую эффективную специальную терапию;

6) концентрация маркера должна повышаться в случае возникновения рецидива опухоли или появления метастазов.

Однако надо отметить, что до настоящего времени не удалось обнаружить идеальный опухолевый маркер ни для одной из известных злокачественных опухолей человека.

Вместе с тем сегодня уже можно говорить об обнаружении маркеров целого ряда злокачественных опухолей, в том числе и РПЖ – речь идет о ПСА. ПСА по своим характеристикам больше других маркеров злокачественных опухолей отвечает требованиям, предъявляемым к идеальному опухолевому маркеру [6, 7, 14].

Идеальный опухолевый маркер должен позволять выявить злокачественную опухоль в ранних стадиях, что очень важно в рамках скрининговых обследований, а также обеспечить объективный мониторинг за течением болезни и оценку эффективности лечения (табл. 2).

Таблица 2

Характеристика идеального маркера для рака предстательной железы

Скрининговые обследования	Высокая чувствительность	Высокая специфичность	Специфичность клеточного происхождения	Прогностическое значение
Мониторинг	После лечения: информация об излечении или прогрессировании процесса		Диспансерное наблюдение: информация о прогрессировании процесса	
Атрибуты маркера	Воспроизведение, многократное определение	Низкая стоимость	Быстрота определения	Положительное восприятие пациентом

Достоинства опухолевого маркера оцениваются по известным параметрам диагностической значимости теста и выражается в %.

1. Диагностическая чувствительность (ДЧ).
2. Диагностическая специфичность (ДС).
3. Диагностическая эффективность (ДЭ).
4. Предсказательная ценность положительного результата исследования (ПЦ+).
5. Предсказательная ценность отрицательного результата исследования (ПЦ-).

1. Диагностическая чувствительность исследования ПСА представляет собой процентное выражение частоты истинно положительных результатов (ИП) теста у больных РПЖ (ПСА >4,0 нг/мл), т.е. частота концентрации ПСА в сыворотке крови более 4,0 нг/мл у больных с РПЖ:

$$ДЧ = \frac{ИП}{ИП + ЛО} \times 100\%$$

где ЛО – ложноотрицательный результат (случай, когда у пациентов с РПЖ ПСА ≤4,0 нг/мл).

2. Диагностическая специфичность (ДС) ПСА – это процентное выражение частоты истинно отрицательных результатов (ИО) (когда ПСА ≤ 4 нг/мл) у лиц, не страдающих РПЖ, т.е. вероятность нормальной концентрации ПСА при отсутствии у пациента РПЖ:

$$ДС = \frac{ИО}{ИО + ЛП} \times 100\%$$

где ЛП – ложноположительный результат (при отсутствии РПЖ ПСА >4.0 нг/мл).

3. Диагностическая эффективность (ДЭ) теста – процентное отношение истинных, т.е. соответствующих состоянию пациента (РПЖ (+) или РПЖ(-)) результатов исследования ПСА к общему числу полученных результатов:

$$ДЭ = \frac{ИП + ИО}{ИП + ЛП + ИО + ЛО} \times 100\%$$

4. Предсказательная ценность положительного результата (ПЦ+) ПСА выражается процентным отношением истинно положительных результатов (случаи, когда концентрация ПСА больше 4,0 нг/мл у пациентов, страдающих РПЖ) к общему числу положительных результатов:

$$ПЦ+ = \frac{ИП}{ИП + ЛП} \times 100\%.$$

5. Предсказательная ценность отрицательного результата (ПЦ-) выражается процентным отношением истинно отрицательных результатов (ПСА в пределах нормы при отсутствии РПЖ) к общему числу отрицательных результатов:

$$ПЦ- = \frac{ИО}{ИО + ЛО} \times 100\%$$

В табл. 3 приведена форма, упрощающая расчеты диагностической значимости тестов проведенных исследований.

Таблица 3

Расчет параметров диагностической значимости опухолевого маркера

Результат определения маркера	Наличие или отсутствие опухоли	
	Опухоль имеет место	Нет опухоли
Тест положительный	a	b
Тест отрицательный	c	d
Сумма	a + c	b + d
Диагностическая чувствительность – $ДЧ = \frac{a}{a + c} \times 100\%$	Диагностическая специфичность – $ДС = \frac{d}{b + d} \times 100\%$	
Диагностическая эффективность метода – $ДЭ = \frac{a + d}{a + b + c + d} \times 100\%$		
Прогностическая ценность положительного результата исследования – ПЦ(+) = $\frac{a}{a + b} \times 100\%$		
Прогностическая ценность отрицательного результата исследования – ПЦ(-) = $\frac{d}{d + c} \times 100\%$		

Содержание ПСА в сыворотке крови

Установлено, что у 100% здоровых мужчин в возрасте до 40 лет и у 97% мужчин в возрасте старше 40 лет концентрация ПСА в сыворотке крови находится в пределах 0,0–4,0 нг/мл (метод Tandem-R с использованием моноклональных антител). У 3% здоровых мужчин в возрасте старше 40 лет концентрация ПСА в сыворотке составляет 4,1–10,0 нг/мл, но никогда не превышает величину в 10,0 нг/мл (табл.4).

Таблица 4

Нормальное содержание ПСА в сыворотке крови мужчин

Концентрация ПСА в сыворотке крови	Частота у здоровых мужчин
0,0–4,0 нг/мл	100% здоровых мужчин в возрасте до 40 лет
0,0–4,0 нг/мл	97% здоровых мужчин в возрасте старше 40 лет
4,1–10,0 нг/мл	3% здоровых мужчин в возрасте старше 40 лет.

На протяжении суток концентрация ПСА в сыворотке крови несколько изменяется, но колебания клинически не значимы.

Считается, что суточные колебания концентрации ПСА не превышают 10%.

Заслуживает внимания замечание Т.А.Stamey [46] о том, что концентрация ПСА в сыворотке крови у больных снижается на 18–50% уже в течение 24-х часов после поступления в стационар. Это объясняется такими причинами, как ограниченный режим и половое воздержание.

Концентрация ПСА в крови зависит от возраста пациента. Исследования, проведенные в группе 6374 здоровых мужчин в возрасте старше 50 лет, позволило установить возрастные нормы ПСА. Оказалось, что концентрация ПСА в сыворотке крови достоверно возрастает пропорционально увеличению возраста исследуемого ($p < 0,0001$). *Это связано с тем, что с возрастом у мужчин отмечается увеличение массы простаты за счет развития ДГПЖ.*

В табл. 5 приведены нормы концентрации ПСА в сыворотке крови у мужчин в зависимости от возраста.

Таблица 5

Нормы концентрации ПСА в зависимости от возраста мужчин

Возраст (лет)	Нормы ПСА (нг/мл) (Tandem R)	Возраст (лет)	Нормы ПСА (нг/мл) (Tandem- R)
40–49	2,5	60 – 64	5,4
50–54	3,7	65 – 69	6,2
55–59	4,0	70 – 74	6,6

Как видно из таблицы, концентрация ПСА 6,2 нг/мл у мужчин в возрасте 50–54 года совсем не то же, что концентрация 6,2 нг/мл у мужчин в возрасте 65–69 лет.

Введение референтных значений ПСА в возрастных группах позволило повысить диагностическую специфичность ПСА у старших мужчин и диагностическую чувствительность у младших мужчин.

В связи с уточнением референтных значений ПСА в возрастных группах разработан алгоритм тактики ведения пациентов в зависимости от концентрации общего ПСА и данных пальцевого ректального исследования РПЖ (табл. 6).

Таблица 6

Алгоритм тактики ведения пациентов в зависимости от концентрации общего ПСА и результатов ПРИ у мужчин в возрасте старше 40 лет

Концентрация ПСА в сыворотке крови	Пальцевое ректальное исследование простаты	Необходимые диагностические действия
Ниже возрастной нормы	Нет изменений, подозрительных на РПЖ	Ежегодное исследование ПСА и ректальное исследование
Выше возрастной нормы	- « -	ТРУЗИ + биопсия из патологически измененных зон и классическая шестиместная биопсия с двумя биоптатами из переходной зоны простаты
Любое значение концентрации ПСА	Отмечаются изменения, подозрительные на РПЖ	ТРУЗИ + биопсия из области выявленных изменений и классическая шестиместная биопсия

Таким образом, уровень ПСА является непрерывным параметром, т.е. чем выше его значение, тем больше вероятность наличия рака предстательной железы. Это означает, что нет общепринятого порогового или пограничного значения данного показателя. Недавнее исследование по профилактике рака предстательной железы, проведенное в США, подтвердило данные о том, что у многих мужчин рак предстательной железы может присутствовать, несмотря на низкий уровень ПСА в сыворотке крови. Ниже представлено соотношение между вероятным наличием рака предстательной железы и уровнем ПСА в сыворотке крови у 2950 мужчин.

Риск РПЖ при низком уровне ПСА

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

Приведенные данные подтверждают положение о том, что ПСА является только органоспецифическим маркером, а не истинным маркером РПЖ.

Диагностические и лечебные вмешательства на предстательной железе и концентрация ПСА в сыворотке крови

С учетом 2–3-дневного периода полувыведения ПСА из сыворотки крови необходимо около 2–3 недель для полной элиминации ПСА из крови пациента.

Это имеет большое значение для планового исследования ПСА у пациентов после ректального исследования простаты, биопсии простаты, трансректальной термотерапии ДГПЖ.

Окончательно не установлено, какое влияние на концентрацию ПСА оказывает пальцевое ректальное исследование. Так, J.E. Oesterling [37] считает, что пальцевое ректальное исследование не оказывает значимого влияния на

концентрацию ПСА в сыворотке крови. Вместе с тем в исследовании Т.А. Stamey [46] показано, что пальцевое ректальное исследование почти в 2 раза повышает содержание ПСА в сыворотке крови. Мнение Т.А. Stamey о влиянии пальцевого ректального исследования (ПРИ) простаты на концентрацию ПСА в сыворотке крови представлено в табл. 7.

Таблица 7

Влияние пальцевого ректального исследования на концентрацию ПСА в сыворотке крови

ПСА до ПРИ	Изменения концентрации ПСА после ПРИ в сыворотке крови
ПСА < 10 нг/мл	Незначимое увеличение концентрации ПСА
ПСА ≥ 10 нг/мл	Значимое повышение концентрации ПСА, однако и в таком случае показана биопсия простаты

Все же в настоящее время считается, что ПРИ повышает концентрацию ПСА не значимо и не следует откладывать исследование ПСА в сыворотке после такого исследования.

После цистоскопии концентрация ПСА увеличивается в 4 раза.

После трансректальной биопсии концентрация ПСА возрастает в 57 раз [14]. В связи с этим исследование ПСА рекомендуется повторять не ранее чем через 4 недели после биопсии простаты.

Трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ) простаты вызывает незначимое увеличение концентрации ПСА в сыворотке крови.

Значимое повышение ПСА отмечается у больных с хроническим простатитом и задержкой мочеиспускания у пациентов с постоянным катетером, статистически не достоверное повышение концентрации ПСА отмечается в ответ на однократную катетеризацию мочевого пузыря.

Трансуретральная резекция простаты (ТУРП) сопровождается 53-кратным повышением уровня ПСА в крови непосредственно после операции у пациентов с ДГПЖ и

1,5-кратным повышением у больных РПЖ. Вместе с тем сама ТУРП в конечном итоге (в отдаленном периоде) приводит к значимому снижению концентрации ПСА в сыворотке крови в течение 30 дней после операции. Влияние диагностических и лечебных вмешательств на уровень ПСА в сыворотке крови приведено в табл. 8.

Таблица 8
Вмешательства на ПЖ и концентрация ПСА в сыворотке крови

Вид вмешательства	Влияние вмешательства на концентрацию ПСА
Пальцевое ректальное исследование	Незначимое увеличение
Цистоскопия	4-кратное увеличение
ТРУЗИ	Незначительное увеличение
ТУРП	1,5–53-кратное повышение после операции, затем снижение
Биопсия простаты	57-кратное повышение
Катетеризация мочевого пузыря	Не исследовано

ПСА может повышаться у пациентов с сахарным диабетом, желтухой, а также при приеме некоторых лекарственных препаратов: изоптин, изопет, дилтиазем. Широко используемые α -блокаторы не вызывают изменений в концентрации ПСА.

Ингибиторы 5- α -редуктазы (финастерид, аводарт), применяемые при лечении ДГПЖ, приводят к снижению ПСА до 50% первоначального значения, а если у пациента имеет место РПЖ, то ПСА, в результате приема им ингибиторов 5- α -редуктазы, снижается не более чем на 26%. *Отсюда вывод: если в ответ на лечение пациента с клиническими проявлениями ДГПЖ при ПСА в пределах 4,1–10,0 нг/мл содержание ПСА снижается менее чем на 50%, надо думать о РПЖ и пациенту необходимо выполнить биопсию простаты.*

Параметры теста ПСА, повышающие диагностическую значимость исследования в распознавании рака предстательной железы

Практика показывает, что при шаблонном подходе к постановке показаний для биопсии ПЖ в случаях концентрации общего ПСА в пределах 4,1–10,0 нг/мл ("серая" зона) и когда ПРИ соответствует ДГПЖ, большинство биопсий оказываются "напрасными", то есть РПЖ не подтверждается. Поэтому для снижения частоты "напрасных" биопсий в случаях концентрации общего ПСА в пределах 4,1–10,0 нг/мл и в ситуациях, когда ПРИ соответствует ДГПЖ, предложен ряд расчетных параметров общего ПСА. Учет значений этих параметров повышает диагностическую специфичность и предсказательную ценность исследования общего ПСА в отношении РПЖ и тем самым снижает частоту "напрасных" биопсий.

Так, используются следующие расчетные параметры общего ПСА: *плотность ПСА* (PSAD – PSA-density), *скорость прироста ПСА за год* (PSAV – PSA velocity); *плотность ПСА в объеме переходной зоны простаты* (PSADTZ – PSA density – transition zone); *теоретическая концентрация ПСА* (PPSA – predicted PSA) – рассчитывается по величине объема железы (в мл) и концентрации ПСА в сыворотке крови; и *отношение фракции свободного ПСА* (fPSA) к общему ПСА (tPSA) – *f/tPSA* (табл. 11).

Таблица 11

Расчет параметров ПСА для дифференциальной диагностики между РПЖ и ДГПЖ в случаях, когда общий ПСА находится в пределах 4,1–10,0 нг/мл

Плотность ПСА (PSAD) = ПСА(нг/мл) / объем простаты (мл)
Скорость прироста ПСА (PSAV) = повышение концентрации ПСА за год по сравнению с предыдущим годом
Плотность ПСА в переходной зоне (PSATZ) = ПСА/объем переходной зоны
Теоретическая концентрация ПСА (PPSA) = объем простаты x 0,12
Объем простаты (мл) = Высота x длина x ширина x 0,523

Плотность общего ПСА (PSAD)

Расчет плотности ПСА помогает в уточнении причин повышения концентрации ПСА. Значение PSAD получаем делением концентрации ПСА в сыворотке крови на объем простаты в мл [31]. Поскольку средняя плотность ПСА для ДГПЖ составляет 0,04, а для РПЖ – 0,58, то за границу нормы принята величина 0,15 нг/мл/мл. Таким образом, если PSAD превышает 0,15, это свидетельствует в пользу РПЖ, а если это значение меньше 0,15 – в пользу доброкачественного процесса. Следовательно, если PSAD превышает значение 0,15 нг/мл/мл, пациенту должна быть выполнена биопсия простаты.

Скорость прироста концентрации общего ПСА за год (PSAV)

Этот параметр касается изменений концентрации общего ПСА во времени. Повышение уровня ПСА больше чем на 0,75 нг/мл по сравнению с исходным или более чем на 20% в сравнении с определенным уровнем ПСА год назад с вероятностью до 90% свидетельствует о РПЖ. [19]. Колебания концентрации общего ПСА в крови, присущие этому маркеру, снижают специфичность PSAV. Использоваться данный тест может у мужчин, у которых концентрация общего ПСА исследовалась не менее 3-х раз на протяжении последних лет. Таким образом, в случаях, когда концентрация общего ПСА на 0,75 нг/мл превышает концентрацию ПСА, определенную год назад, эта ситуация требует обязательного исключения РПЖ, т.е. необходимо выполнить биопсию простаты. Но надо помнить, что расчет PSAV будет иметь значение только в том случае, когда пациент не принимал в течение года препаратов из группы ингибиторов 5 α -редуктаза, а само исследование ПСА должно проводиться не ранее чем через 3 недели после вмешательств на простате или пальцевого ректального исследования.

Плотность ПСА в переходной зоне (PSADTZ)

Делением концентрации общего ПСА на объем переходной зоны простаты определенным методом УЗИ или МРТ получаем значение плотности ПСА в переходной зоне. Эта величина при ДГПЖ будет меньше 1,393, а при РПЖ – больше. Поэтому в случаях, когда PSADTZ превышает значение 1,393, пациенту показана биопсия простаты.

Расчетная (предполагаемая) концентрация ПСА (PPSA)

PPSA – это произведение объема простаты на коэффициент 0,12. Если концентрация ПСА в сыворотке превышает допустимую согласно с объемом простаты, то вероятность РПЖ повышается.

Отнимая значение PPSA от истинного содержания ПСА в сыворотке крови пациента (PSA – PPSA) получаем так называемый избыток ПСА (excess PSA), который после деления на 2 обозначает ориентировочный объем опухоли в см³ (табл. 12).

Таблица 12
Распознавание РПЖ тестами ПСА

$PSAD = \frac{PSA}{\text{объем(мл)простаты}}$	PSAD < 0,1 → ДГПЖ PSAD > 0,1 → РПЖ
PPSA = объем простаты * 0,12 xsPSA = PSA – PPSA	ДГПЖ → xsPSA < 0 (PSA < PPSA) РПЖ → xsPSA > 0 (PSA > PPSA) xsPSA / 2 = приблиз. объем опухоли
PSAV = прирост концентрации PSA за год	АПЖ → < 0,75 нг/мл/год или < 20%/год РПЖ → ≥ 0,75 нг/мл/год или > 20%/год

Свободный ПСА (free PSA)

В целях дифференциальной диагностики причин повышения ПСА (вызванного РПЖ или ДГПЖ) в пределах «серой» зоны и сокращения количества "напрасных" био-

псий предлагается определять свободную фракцию ПСА в сыворотке крови.

В 1990 г. Christensson и Stenman отметили, что у каждого мужчины можно рассчитать отношение свободного ПСА к общему ПСА. Установлено, что у мужчин с распространенным РПЖ количество свободного ПСА в крови снижено. В сравнении с пациентами, страдающими ДГПЖ, у пациентов с РПЖ большая часть ПСА связана с ингибиторами протеаз. Таким образом, низкая концентрация свободного ПСА (<15% от общего ПСА) повышает вероятность наличия РПЖ и в таких случаях пациенту показана биопсия простаты [14].

Зависимость концентрации ПСА от возраста пациентов

Как отмечалось выше, некоторые авторы считают, что введение норм, связанных с возрастом пациента, может способствовать повышению чувствительности данного теста в группе молодых мужчин, а также повышению специфичности в группе пожилых мужчин. В таблице 4 приведены возрастные нормы общего ПСА в сыворотке крови.

ПСА при неопухолевых заболеваниях предстательной железы

ПСА при воспалении предстательной железы

Влияние воспаления предстательной железы (простатит) на концентрацию ПСА приведено в табл. 9.

Таблица 9

Влияние воспаления ПЖ на концентрацию общего ПСА в сыворотке крови

Неспецифическое, специфическое (туберкулез) воспаление	Повышение уровня ПСА в сыворотке крови в 3-28 раз
Острый простатит	Максимальный подъем концентрации ПСА к 5–7 дню от начала заболевания
Хронический простатит	Снижение концентрации ПСА к 8 неделе после эффективного лечения

ПСА и доброкачественная гиперплазия предстательной железы

Среди не онкологических заболеваний ПЖ наибольший интерес представляет концентрация ПСА у пациентов с ДГПЖ. Основываясь на определении ПСА методом Tandem – R PSA, Т.А. Stamey [46] расчетом установил, что каждый грамм ткани ДГПЖ обеспечивает повышение уровня ПСА в сыворотке крови на 0,31 нг/мл. В свою очередь F. Lee et al. [31] и P.J. Littrup et al. [33] показали, что 1 грамм ткани ПЖ дает увеличение концентрации ПСА в сыворотке крови на 0,12 нг/мл.

Т.А. Stamey [46], проведя специальные расчеты, установил, что 1 грамм ткани РПЖ дает увеличение ПСА на 3,5 нг/мл, т.е. отмечается 10-кратное увеличение выброса ПСА в кровь при РПЖ по сравнению с ДГПЖ. Вресе, изучая величину ПСА в 1 г ткани ПЖ (здоровая ПЖ, ДГПЖ и РПЖ), установил, что эти ткани содержат одинаковое количество ПСА. Автор отмечает, что большая концентрация ПСА в сыворотке крови у пациентов с РПЖ связана с нарушением архитектоники ткани ПЖ, «железы со слепо оканчивающимися протоками» выделяют ПСА непосредственно в кровь. Кроме того, разрушение опухолью базальной мембраны и капсулы ПЖ облегчает проникновение ПСА в просвет кровеносных сосудов.

Принимая во внимание тот факт, что РПЖ и ДГПЖ одинаково часто встречаются в одной возрастной группе мужчин, становится понятно, что весьма актуальна проблема дифференциальной диагностики между обоими заболеваниями ПЖ. Причем речь идет о случаях, когда результаты пальцевого ректального исследования соответствуют ДГПЖ, а концентрация общего ПСА находится в пределах 4,1–10,0 нг/мл.

В исследованиях Ergole с сотрудниками показано, что около 72% пациентов с ДГПЖ имеют нормальный уровень ПСА в сыворотке крови, то есть 0,0–4,0 нг/мл, у 23% пациентов концентрация ПСА в сыворотке крови находится в пределах 4,1–10,0 нг/мл и только у 5% пациентов с ДГПЖ уровень ПСА превышает значение 10,0 нг/мл (табл. 10).

Таблица 10

Концентрация общего ПСА в сыворотке крови пациентов с ДГПЖ (определение методом Tandem-R)

Концентрация ПСА в сыворотке крови	% пациентов с ДГПЖ
0,0–4,0 нг/мл	72
4,1–10,0 нг/мл	23
>10 нг/мл	5

В связи с приведенными данными о высокой частоте выполнения «напрасных» биопсий ПЖ пациентам с ДГПЖ, при ПСА 4,1–10,0 нг/мл, с целью исключения РПЖ и предложены расчетные параметры ПСА. Эти параметры позволяют более обоснованно отбирать пациентов для биопсии ПЖ при ПСА в пределах «серой» зоны – 4,1–10,0 нг/мл [36].

Надо помнить, что не существует устойчивой зависимости между объемом ДГПЖ простаты и концентрацией ПСА в сыворотке крови. Максимальные значения ПСА у пациентов с ДГПЖ достигали 34,0–40,0 нг/мл.

Создается впечатление, что значительные колебания концентрации ПСА в сыворотке крови пациентов с ДГПЖ вызваны тем, что концентрация ПСА зависит от количества эпителиальных клеток, продуцирующих ПСА. Кроме того, общеизвестно, что исследование объема одной и той же ПЖ с помощью УЗИ может дать разные результаты в зависимости от того, кто и каким способом проводит эти измерения.

ДГПЖ в 80% сопровождается простатитом, а воспаление ПЖ вызывает такой же рост общего ПСА в сыворотке, как и РПЖ T₁. Но если ПСА превышает 10,0 нг/мл, то всегда необходимо выполнить биопсию ПЖ с целью исключения рака.

Таким образом, повторим, что ПСА сегодня следует рассматривать как *органоспецифический маркер*, а не как специфический маркер рака ПЖ [3, 4].

ПСА и простатическая интраэпителиальная неоплазия

Простатическая интраэпителиальная неоплазия (ПИН), иногда именуемая атипичной гиперплазией предстательной железы с очагами дисплазии в эпителии выводных протоков железок предстательной железы, расценивается как предраковое состояние. Иммуногистохимические исследования подтвердили очень близкую связь между ПИН и РПЖ.

Исследовав операционные препараты (после аденомэктомии) и изучив уровни ПСА в сыворотке крови у 81 пациента с ДПЖ, Brawer с соавт. отметили более высокое содержание ПСА у пациентов при ПИН в сравнении с больными с банальной ДГПЖ.

Необходимо, однако, подчеркнуть, что у пациентов с РПЖ T2-3 концентрация ПСА 10-кратно выше, чем у пациентов с ПИН и 20-кратно выше, чем при ДГПЖ.

Повышение ПСА при ПИН, как и при РПЖ, вызвано разрушением базальной мембраны эпителиального слоя. Но в ПИН это повреждение значительно меньше, чем в случаях РПЖ, что и объясняет меньший выход ПСА в кровь.

Многие исследователи обращают внимание на существование ПИН и РПЖ в ранних стадиях. Поэтому все пациенты с ПИН при повышении ПСА должны тщательно обследоваться, так как представляют группу высокого риска по заболеваемости РПЖ.

ПСА и рак предстательной железы

Как уже неоднократно упоминалось, общий ПСА не является специфичным маркером РПЖ, а является специфическим белком самой ткани ПЖ, его концентрация в крови повышается в связи с разными заболеваниями этой железы и не всегда повышается в случаях рака. Поэтому чувствительность и специфичность ПСА как маркера РПЖ все же низкие [32].

Статистический анализ показывает, что ДЧ ПСА при местно локализованном РПЖ (опухоль не выходит за пре-

делу капсулы ПЖ) составляет 64% у пациентов с содержанием ПСА в границах 4,1–10,0 нг/мл и 70% у пациентов с ПСА более 10 нг/мл в сыворотке (табл. 13).

Таблица 13

Диагностическая значимость общего ПСА

Концентрация ПСА в сыворотке крови (нг/мл)	Диагностическая чувствительность ПСА при РПЖ
4,1–10,0	64%
>10,0	70%

Т.А. Stamey [46] установил среднее значение ПСА для рака ограниченного ПЖ, которое составило $11,9 \pm 1,8$ нг/мл, в то время как у пациента с ДГПЖ это значение составило $7,9 \pm 7,1$ нг/мл, и данные различия статистически достоверны ($p < 0,0001$).

Здесь надо подчеркнуть, что комплексное исследование уровня ПСА вместе с ТРУЗИ и ПРИ простаты может значительно улучшить результаты скрининговых исследований, т.е. позволяет выявить большее количество больных на ранней стадии РПЖ.

Оценивая предсказательную ценность повышения ПСА (ПЦ+) для выявления РПЖ, W.H. Cooner [24] на основании обследования 1807 мужчин, которым проведено ПРИ и ТРУЗИ, отметил следующее. Если уровень ПСА >10 нг/мл, а ПРИ и ТРУЗИ выявляют изменения, то РПЖ выявляется в 80%. Если же ПРИ или ТРУЗИ не находят подозрительных изменений на рак, то даже при ПСА >10 нг/мл рак выявляется только у 31% обследованных (табл. 14).

Таблица 14

Зависимость между ПСА, ПРИ и ТРУЗИ и наличием РПЖ (по W.Cooner [24])

ПСА, ПРИ, ТРУЗИ	Количество больных (в %) у которых диагностируется РПЖ
ПСА >10 , ПРИ(+), ТРУЗИ (+)	80%
ПСА >10 , ПРИ(-), ТРУЗИ (-)	31%

Суммируя приведенные выше данные, надо отметить, что все же концентрация общего ПСА больше 4,0 нг/мл и выполнение таким пациентам биопсии ПЖ позволяют значительно увеличить выявление РПЖ в мужской популяции. Это относится, прежде всего, к скрининговым исследованиям, т.е. когда выявление доклинических форм РПЖ влечет за собой агрессивное лечение.

Роль ПСА в оценке стадии РПЖ

Myrle et al. изучили результаты обследования 553 мужчин, страдавших РПЖ. У 447 из них (81%) отмечено повышение концентрации ПСА в сыворотке крови, причем % пациентов с повышением ПСА возрастал параллельно со стадией распространения болезни. Концентрация ПСА в сыворотке крови >4,0 нг/мл имела место у 63% пациентов с РПЖ T1, у 71% – с РПЖ T2, у 81% – с РПЖ T3 и у 88% – с РПЖ T4.

Однако прямой зависимости концентрации ПСА от стадии процесса проследить не удастся. Поэтому только одной концентрации ПСА для определения стадии РПЖ недостаточно.

Вместе с тем обращает на себя внимание тот факт, что у пациентов с РПЖ, ограниченным ПЖ или только с инвазией в капсулу, ПСА очень редко превышает 50 нг/мл.

Отсюда, если концентрация общего ПСА составляет 75–100 нг/мл и более, такая ситуация должна расцениваться как проявление, характерное для РПЖ T₃₋₄ с наличием метастазов.

W.H.Cooper [24] опубликовал данные о наблюдениях случаев повышения ПСА в сочетании с изменениями подозрительными на РПЖ, отмеченными в ходе пальцевого исследования предстательной железы. Эта комбинация значительно повысила подтверждение РПЖ (табл.15).

T.A. Stamey [46] исследовал PSAD в сыворотке крови при РПЖ. Им установлено, что эта величина составляет 3,5 нг/мл/см³ ткани опухоли. Другими исследователями проведен расчет PSAD на весь объем простаты. Было показано, что если плотность ПСА в сыворотке составляет

$>0,15$ нг/мл/см³, можно с большой долей вероятности думать о РПЖ.

Особенно учет величины PSAD имеет большое значение при концентрациях общего ПСА в пределах 4,1–10,0 нг/мл. В этих ситуациях PSAD может оказаться единственным способом, позволяющим отличить РПЖ от ДГПЖ, когда ПРИ и ТРУЗИ соответствуют ДГПЖ.

Такие пациенты (с PSAD $> 0,15$ нг/мл), чтобы не пропустить РПЖ, должны быть взяты под строгий контроль и систематически наблюдаться с выполнением поисковой биопсией перед выполнением им ТУРП как метода лечения ДГПЖ.

Вассон-Gibod отметил значение PSAD даже у пациентов с ПСА 2,6–3,0 нг/мл (исследование методом поликлональных антител фирмы Yang).

С такой же целью разработан и используется показатель PSAV – темп роста ПСА за год.

PSAV $> 20\%$ в год является признаком РПЖ.

Таблица 15

Вероятность наличия РПЖ в зависимости от концентрации ПСА и результатов ПРИ простаты

Концентрация ПСА (нг/мл)	% пациентов с РПЖ
ПРИ(-)	
<4,0	2,5
4,1–10,0	5,5
>10,0	30,0
ПРИ (+)	
4,1–10,0	38,0
>10,0	65,0

Исследование PSAV наиболее показано при наблюдении за пациентами, у которых отмечается незначительное повышение концентрации ПСА (4,1–10,0 нг/мл), а PSAD у них ниже, чем 0,150 нг/мл/см³. При этом необходимо помнить, что пациенты не должны принимать препараты, которые могут влиять на выделение ПСА, кроме того, ПСА надо исследовать не ранее чем через 2–3 недели после трансректальных вмешательств на ПЖ.

Сравнивая PSADTZ и PSAD, Valish отметил бóльшую специфичность PSAD при ДГПЖ, чем при РПЖ. (табл. 16).

Таблица 16

PSAD, PSADTZ и PSAV в распознавании РПЖ

ДГПЖ (нг/мл/мл)	РПЖ
PSAD < 0,150	>0,150
PSADTZ < 1,39	>1,39
PSAV < 20% в год или <0,75 нг/мл/год	>20% в год или >0,75 нг/мл/год

Интересная попытка с целью отличить ДГПЖ от РПЖ по концентрации ПСА предпринята F. Lee et al. [31] и P. Littrup et al. [33], разработавших алгоритм дифференциальной диагностики. Они рассчитали, что вклад простатической ткани в концентрацию ПСА в сыворотке составил 0,12 нг/мл/гр. Отсюда был рассчитан уровень предполагаемой концентрации ПСА (PPSA); PPSA = объем ПЖ x 0,12.

Если концентрация ПСА в сыворотке крови (sPSA) больше чем PPSA, то используется следующий алгоритм, позволяющий рассчитать объем опухолевой ткани и диаметра опухоли ПЖ.

$$sPSA - PPSA/2 = \text{объем опухоли (см}^3\text{)};$$

$$\sqrt[3]{\text{объем}} = \text{диаметр опухоли (см)}.$$

Так можно определить величину большинства клинически значимых РПЖ (т.е. >0,5 см).

В других сообщениях, посвященных методам дифференциации между ДГПЖ и РПЖ, A.Christensson et al. [22], A.T. Socket [23] привели результаты исследований двух фракций ПСА: свободного и связанного с ингибитором протеазы α -антихимотрипсином у пациентов с ДГПЖ и РПЖ.

Из этого исследования видно, что у пациентов с РПЖ % связанного ПСА в общем объеме ПСА в сыворотке значимо выше, чем у пациентов с ДГПЖ ($p < 0, 0001$).

Свободный ПСА у пациентов с РПЖ составляет не более 20% общего ПСА. На основании анализа этих

данных J.E. Osterling [37] предложил определять только связанный ПСА, тем самым повышая клиническую информативность этого теста.

J.E. Oesterling [37] высказался о том, что определение только связанного ПСА в сыворотке крови (при sPSA от 4,1 до 10,0 нг/мл) позволяет не выполнять до 30% биопсий ПЖ в случаях, когда нижняя граница нормы для свободного ПСА составляет 23% от общего ПСА. У пациентов с малой ПЖ эту границу можно снизить до 14%. Практически эти данные можно использовать у пациентов с ПСА 4,1–10,0 нг/мл, у которых первая биопсия не дает данных в пользу рака. Если же у таких пациентов содержание свободного ПСА не превышает 20% общего ПСА, необходима повторная биопсия.

Значение ПСА в выявлении метастазов РПЖ в костях и лимфатических узлах

С целью уточнения наличия костных метастазов и их локализации выполняется сцинтиграфия костей. Определение ПСА в сыворотке крови позволяет отобрать пациентов, которым можно сцинтиграфию не делать.

K. Chybowski et al. обследовали 521 пациента и пришли к выводу о том, что среди таких факторов прогноза, как степень злокачественности, стадия распространения опухоли и концентрация ПСА, последний показатель имеет наибольшую статистическую зависимость от наличия метастазов в костях ($p < 0,00001$). Пациенты с ПСА < 20 нг/мл в 99,7% не имели сцинтиграфических признаков метастазов в костях.

Следовательно, сцинтиграфия костей может не выполняться у пациентов с впервые выявленным РПЖ, у которых концентрация ПСА $< 10,0$ нг/мл.

Уровень общего ПСА может косвенно указывать и на наличие метастазов в лимфатических узлах. Gerber и соавт. выполнили лапароскопическую лимфаденэктомию у 100 пациентов с РПЖ с клиническим распространением только в пределах ПЖ. Установлено, что метастазы в

лимфатических узлах были выявлены только тогда, когда уровень ПСА в сыворотке крови превышал 20 нг/мл.

Метастазы РПЖ в лимфатических узлах отмечаются очень редко у пациентов с уровнем ПСА <20,0 нг/мл.

Л.Е. Oesterling [37] представил результаты своего наблюдения, в котором отмечено, что 91,3% пациентов с РПЖ с метастазами в лимфатических узлах имели уровень ПСА выше 10,0 нг/мл.

В другом сообщении (Scardino et al.) утверждается, что имеет место прямая зависимость между содержанием ПСА в сыворотке крови и степенью дифференцировки опухолевых клеток. Клетки низко дифференцированного РПЖ выделяют меньше ПСА, а высокий уровень ПСА в сыворотке у таких пациентов объясняется тем, что низкодифференцированные раки быстро достигают значительной массы, что и отражается на количестве ПСА, попадающего в кровь.

Все же необходимо отметить, что внедрение в клинику исследования уровня ПСА в целях диагностики РПЖ не снизило частоту рака, выявляемого случайно, однако статистически достоверно снизилась частота распространенных форм РПЖ, выявляемых случайно.

Значение ПСА в оценке эффективности лечения РПЖ

На основании имеющихся сообщений о значении ПСА как маркера РПЖ представляется, что наибольшее значение ПСА имеет в наблюдении за пациентами с РПЖ, которым проведено радикальное лечение в виде простатэктомии. Динамика концентрации ПСА имеет значение и в оценке эффективности ЛТ и гормонотерапии, хотя и в меньшей степени, чем после радикальной простатэктомии.

ПСА у пациентов после радикальной простатэктомии

Теоретически после удаления ПЖ уровень ПСА в сыворотке должен снизиться практически до нуля.

Принимая во внимание 2–3-недельную сохранность ПСА в сыворотке крови, первое исследование ПСА после

простатэктомии должно выполняться через 3–4 недели после операции.

В зависимости от метода определения ПСА в сыворотке крови уровень ПСА после простатэктомии, свидетельствующий о не радикальности операции, составляет 0,2–0,6 нг/мл. Повышение уровня ПСА у пациентов после простатэктомии отмечено во всех случаях развития местного рецидива и(или) появления отдаленных метастазов. И наоборот, по данным Hudson, не было рецидивов и метастазов у пациентов после простатэктомии с уровнем ПСА ниже 0,5 нг/мл. Большинство и других исследований подтверждают роль определения ПСА в оценке радикализма простатэктомии, и одновременно исследование позволяет выявить пациентов с высоким риском прогрессирования болезни. Особо ярко данное положение подтверждается исследованием Lange, основные результаты которого приведены в табл. 17.

Таблица 17

Концентрация ПСА в сыворотке крови после простатэктомии

Уровень ПСА	Прогностическая значимость показателей ПСА в отношении прогрессирования РПЖ
<0,2 нг/мл	Вероятность рецидива <10%
0,2–0,4 нг/мл	Вероятность рецидива 60%
>0,4 нг/мл	Рецидив в 100% на протяжении ближайших 6 месяцев
Повышение уровня ПСА в ряде последующих исследований у большинства пациентов опережает клинические проявления рецидива на 6–12 месяцев, и опережает проявление метастазов на сцинтиграммах скелета на 12–43 месяца	

Считается, что уровень ПСА после простатэктомии должен снизиться до следовых значений в течение трех месяцев после операции. Через три месяца уже не следует ожидать снижения концентрации ПСА, так как определяемый уровень ПСА свидетельствует о недостаточном радикализме вмешательства.

Т.А. Stamey [46] опубликовал сообщение о результатах исследования ПСА особо чувствительными методами, позволяющими обнаруживать концентрации менее

0,1 нг/мл в группе пациентов, перенесших простатэктомию. Возможность определения таких низких концентраций ПСА ускорило установление рецидива РПЖ примерно на 310 дней.

De Kernion et al. провели анализ прогрессирования РПЖ у пациентов после радикальной простатэктомии. Установлено, что в группе пациентов с отдаленными метастазами двукратное повышение уровня ПСА отмечалось значительно быстрее (4,1 месяц), чем в группе пациентов с местным рецидивом (11,4 месяца) ($p < 0,0004$).

ПСА у пациентов с РПЖ после лучевой терапии по радикальной программе

До настоящего времени опубликовано небольшое количество работ, посвященных вопросу содержания и динамики ПСА у пациентов с РПЖ, получавших лучевую терапию (ЛТ) в виде дистанционной γ -терапии или внутритканевого облучения. Наиболее подробно данный вопрос отражен в работе Т.А. Stamey [46]. Этот исследователь отметил следовые значения ПСА только у 11% пациентов, наблюдавшихся в течение 5 лет после окончания ЛТ. В течение первых 12 месяцев после ЛТ концентрация ПСА в сыворотке крови снизилась у 82% леченых пациентов. В группе из 80 человек, наблюдавшихся более чем 1 год после ЛТ, только у 8% снижение ПСА продолжалось, у 51% отмечено нарастание ПСА, у остальных 41% отмечена стабилизация концентрации ПСА. У пациентов с тенденцией к нарастанию концентрации ПСА установлено прогрессирование процесса (положительные результаты биопсии или появление отдаленных метастазов). Т.А. Stamey [46], обследуя пациентов, у которых после ЛТ появились метастазы в костях, установил, что у них был удивительно низкий уровень ПСА – 8-10 нг/мл. Для сравнения надо отметить, что, по его же данным, у не леченых пациентов уровень ПСА в стадии РПЖ Т3 составил 563 ± 104 нг/мл. Сводные данные об уровнях ПСА у пациентов, получавших ЛТ, приведены в табл. 18.

Таблица 18

ПСА в сыворотке крови пациентов с РПЖ, получавших ЛТ

Концентрации ПСА, не определяемые в течение 2–5 лет после окончания ЛТ, отмечены у 11–17% пациентов.
Сниженное содержание ПСА в течение 12 мес. после ЛТ отмечено у 82% пациентов. Через год концентрация ПСА продолжает снижаться только у 8% пациентов.
Стабильное содержание ПСА через 12 мес. после ЛТ отмечено у 41% пациентов, нарастание уровня ПСА – у 51%.
Концентрация ПСА >10,0 нг/мл свидетельствует о неполном разрушении опухоли или о наличии метастазов (развитие метастазов в костях отмечено даже при концентрации ПСА в 8,0 нг/мл).

В другом сообщении Kabalin et al. показали, что ПСА имеет значение для подтверждения не радикальности ЛТ по поводу РПЖ при значениях 10 нг/мл в 63% случаев, в то время как ПРИ было положительным только в 26%.

ПСА у пациентов с РПЖ после гормонотерапии

Уровень ПСА в сыворотке крови пациентов с РПЖ, получающих гормонотерапию, целью которой является снижение продукции тестостерона яичками до кастрационных значений или блокада рецепторов для транспорта дигидротестостерона из цитоплазмы клетки в ядро клетки, является важным показателем эффективности такого лечения и его прогноза.

По мнению Gleave, резкое снижение уровня ПСА после начала гормонотерапии свидетельствует о быстром снижении синтеза ПСА регулируемом андрогенами и об активации апоптоза, а медленное снижение ПСА после начала лечения является признаком уменьшения опухоли в размерах.

Kuriyama с соавт. на основании наблюдения 96 пациентов, получавших только гормональную терапию, установили, что выживаемость пациентов обратно пропорциональна концентрации ПСА в сыворотке крови. Чем быстрее происходит снижение уровня ПСА и чем уровень ПСА в сыворотке ниже, тем больше выживаемость больных. T.A. Stamey показал, что пациенты с уровнем ПСА <2,5 нг/мл, сохраняющимся в течение 6 месяцев от начала лечения гор-

монами, имеют достоверно благоприятный прогноз. В другом исследовании Hudson показал, что клинически проявляющееся прогрессирование РПЖ отмечается у 88% пациентов, леченных гормонами с концентрацией ПСА >10,0 нг/мл (табл. 19).

Таблица 19

ПСА в сыворотке крови пациентов с РПЖ, получающих гормонотерапию

Концентрация ПСА <2,5 нг/мл, сохраняющаяся как результат на гормонотерапию в течение 6 месяцев, – благоприятна в плане прогноза.
--

Клиническое прогрессирование заболевания отмечается у 88% пациентов при концентрации ПСА >10,0 нг/мл.

На основании наблюдения за 500 пациентами с РПЖ в стадии T3 Lightner с соавт. показали, что концентрация ПСА дает наблюдающему врачу столько же информации, сколько и сцинтиграфия костей.

Исследование ПСА в динамике у пациентов с РПЖ, получивших или получающих специальное лечение, позволяет получить объективную информацию о состоянии процесса без использования динамической сцинтиграфии скелета.

С учетом своей органной специфичности ПСА широко используется в качестве иммуногистохимического маркера ткани предстательной железы. Исследования многих специалистов подтвердили, что 99% первичных очагов рака в предстательной железе и 99% его метастазов дают положительную окраску на ПСА.

Не отмечено в то же время позитивного окрашивания на ПСА в других тканях (не предстательная железа). Важным является и то, что положительную окраску на ПСА проявляет ткань РПЖ подвергнутого лечению, в том числе и ЛТ. Это позволяет установить источник метастазов аденокарциномы, а также позволяет отличить первичный РПЖ от первичного рака мочевого пузыря, особенно в случаях низкодифференцированных опухолей. Однако

следует помнить, что более дифференцированные опухоли окрашиваются интенсивнее.

ПСА и кислая простатическая фосфатаза

Почти полвека кислая простатическая фосфатаза (КПФ) считалась лучшим и единственным маркером РПЖ. Со времени внедрения в практику ПСА многие исследователи сравнивают диагностические возможности и значение КПФ в процессе наблюдения за пациентами, страдающими заболеваниями ПЖ.

Наблюдая 553 пациентов с РПЖ, Myrtle et al. отметили повышение концентрации ПСА в сыворотке более чем в 81% случаев, в то время как КПФ была повышена только у 43% пациентов. Большая диагностическая чувствительность ПСА по сравнению с КПФ отмечена, прежде всего, в случаях ранних форм РПЖ.

В выявлении РПЖ и наблюдений за пациентами с РПЖ, особенно в его ранних стадиях, определение концентрации ПСА в сыворотке крови является более чувствительным тестом, чем КПФ. Причиной этого считается большая органоспецифичность ПСА и его меньшая молекулярная масса.

По мнению Т.А. Stamey [46], концентрация ПСА зависит от стадии РПЖ, а концентрация КПФ не позволяет установить начальные формы (Т1-2) РПЖ, поскольку у большинства пациентов с РПЖ в стадиях Т1-2 концентрация КПФ остается в пределах нормальных величин, в то время как ПСА у этих же пациентов значимо выше нормы. Возможно, это связано с меньшей массой молекул ПСА (34000 дальтон у ПСА и 100000 у КПФ), что может упрощать проникновение ПСА через базальную мембрану эпителиальных клеток ПЖ в просвет сосудов.

Проведенные исследования диагностической информативности ПСА и КПФ показали, что ПСА обладает большей, чем КПФ ДЧ, ДЭ и ПЦ(-) и меньшей, чем КПФ ДС и ПЦ(+). J.E. Oesterling [37] сравнил данные о ДЧ и ДС общего ПСА и КПФ в выявлении РПЖ (табл. 20).

Таблица 20

Показатели диагностической информативности ПСА и КПФ в выявлении РПЖ

Показатель диагностической информативности	ПСА		КПФ	
	>5 нг/мл	>10 нг/мл	>4 u/L	>8 u/L
ДЧ (в %)	75	65	33	20
ДС (в %)	53	87	100	100
ПЦ(+) (в %)	83	93	100	100
ПЦ(-) (в %)	51	46	34	30
ДЭ (в %)	69	71	49	40

Помимо известных преимуществ ПСА в диагностике и наблюдении за пациентами с РПЖ, определение КПФ оказывается весьма пригодным у больных, которые с низким уровнем ПСА были отобраны для выполнения простатэктомии. Если у таких пациентов отмечается значимое повышение КПФ, надо обоснованно подозревать, что РПЖ прорастает капсулу ПЖ, а небольшое повышение ПСА объясняется уменьшенным содержанием ПСА в клетках рака в связи с их низкой дифференциацией.

ПСА и щелочная фосфатаза

Опубликованные Killiana результаты исследования ПСА, КПФ и общей щелочной фосфатазы (ОЩФ) у пациентов с РПЖ в момент стабилизации процесса показали, что только ПСА оказался клинически пригодным маркером угрожающего прогрессирования процесса. В то время когда значение концентрации ОЩФ не изменяется, повышение содержания ПСА опережает клинические проявления прогрессирования процесса на 6 месяцев.

Исследование уровней ПСА тесно связано с показаниями для выполнения биопсии предстательной железы. Считается, что концентрация ПСА, превышающая 4,0 нг/мл, всегда требует исключения РПЖ. Поскольку единственным методом подтверждения РПЖ в настоящее время является биопсия ПЖ, то концентрация ПСА превышающая 4,0 нг/мл, уже является показанием для выпол-

нения биопсии. Приведенные ниже наши наблюдения, с одной стороны, подтверждают значение биопсии ПЖ в случаях превышения нормы концентрации ПСА в крови, а с другой – простое следование этому принципу влечет за собой большое количество «напрасных» биопсий. Особенно это относится к значениям ПСА в пределах «серой зоны» – 4,1–10,0 нг/мл.

В подтверждение сказанному приведем собственные результаты исследования уровней общего ПСА у пациентов с клинически диагностированной ДГПЖ II стадии и результаты стандартной и гипотетической тактики ведения пациентов с ДГПЖ при ПСА в пределах от 0,0 до 10,0 нг/мл.

В повседневной урологической практике диагностика ДГПЖ основывается на клинических проявлениях заболевания (учащенное, затрудненное мочеиспускание, ослабление напора струи мочи, ноктурия, ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря после мочеиспускания), на результатах ПРИ (увеличенная, шарообразная предстательная железа тугоэластической консистенции, сглаженность или отсутствие междолевой бороздки), на данных УЗИ (увеличенная предстательная железа однородной структуры часто с характерным внутрипузырным компонентом), на результатах экскреторной урографии (форма тазовых отделов мочеточников в виде "рыболовных крючков", на нисходящей цистограмме характерный дефект нижнего контура мочевого пузыря).

При наличии остаточной мочи более 100 мл пациент с ДГПЖ подвергается хирургическому лечению – выполняется ТУРП или открытая аденомэктомия. А гистологическим исследованием операционного материала в 8–10% случаев диагностируется РПЖ. Такие случаи хорошо известны практикующим урологам, особенно во времена, предшествовавшие внедрению в практику определения ПСА. Эти результаты воспринимались как особенность клинического течения начальной формы РПЖ. Внедрение в практику определения ПСА в сыворотке

крови позволило значительно улучшить ситуацию с диагностикой начальной формы РПЖ [20].

Вместе с тем, как уже отмечено выше, и ПСА, как маркер РПЖ, не всегда позволяет выявлять это заболевание, особенно на начальных стадиях, а также провести дифференциальную диагностику между ДГПЖ и РПЖ, особенно при значениях ПСА в области "серой" зоны.

ПСА в границах "серой" зоны у пациентов с аденомой предстательной железы (собственные наблюдения)

Мы провели анализ результатов исследования общего ПСА у пациентов с клинически диагностированной ДГПЖ II стадии в сравнении с гистологическими исследованиями ткани ПЖ. ДГПЖ была диагностирована по результатам изучения жалоб пациентов, данных ПРИ, УЗИ и экскреторной урографии [5].

У 195 пациентов с диагностированной клинически ДГПЖ II стадии концентрация общего ПСА была в пределах 1,8–10,0 нг/мл. Верхней границей нормы ПСА считали 4,0 нг/мл. При ПСА \leq 4,0 нг/мл биопсия ПЖ не выполнялась. Пациентам устанавливался диагноз ДГПЖ и они были оперированы – выполнялась ТУР ДГПЖ или аденомэктомия.

При ПСА в пределах 4,1–10,0 нг/мл пациентам выполнялась шестиместная трансректальная биопсия ПЖ под ультразвуковым наведением. Диагноз и дальнейшая тактика ведения этих пациентов определялись результатами гистологического исследования биопсийного материала.

Все пациенты были разделены на 3 возрастные группы: I группа (50–59 лет) – 48 чел., II группа (60–69 лет) – 106 чел., III группа (70–79 лет) – 41 чел.

Оценку роли исследования общего ПСА провели по результатам гистологических исследований биопсийного и операционного материала у всех 195 пациентов с учетом

стандартной нормы ПСА – 4,0 нг/мл, гипотетической нормы ПСА – 3,0 нг/мл и возрастных норм ПСА.

Результаты исследования концентрации общего ПСА у пациентов I–III групп, диагностическую и лечебную тактику в зависимости от концентрации ПСА, а также результаты гистологического исследования биопсийного и операционного материала у 195 пациентов приведены в таблицах 21, 22, 23.

В I возрастной группе (50–59 лет) стандартная норма концентрации ПСА 0,0–4,0 нг/мл, гипотетическая норма 0,0–3,0 нг/мл и возрастная норма 0,0–3,5 нг/мл. В табл. 21 цветом маркированы строки при концентрации ПСА, превысившей возрастную норму.

Таблица 21

Результаты биопсии ПЖ и гистологического исследования операционного материала после ТУРП или аденомэктомии у 48 пациентов I группы (возраст 50–59 лет) с учетом стандартной, гипотетической и возрастной норм общего ПСА

Концентрация общего ПСА (нг/мл)	Кол-во пациентов	Выполнена биопсия ПЖ	Результат биопсии ПЖ	Выполнена аденомэктомия или ТУРП	Результат гистологического исследования операционного материала
0,0-3,0	6	-	-	6	ДГПЖ- 6
3,1-3,5	7	-	-	7	ДГПЖ-7
3,6-4,0	22	-	-	22	ДГПЖ – 21 РПЖ-1
4,1–10,0	13	13	ДГПЖ – 12 РПЖ – 1	12	ДГПЖ – 11 РПЖ – 1

*Цветом маркированы строки с уровнями ПСА, превышающими возрастную норму

Из таблицы 21 следует, что у 6 пациентов при концентрации ПСА, соответствовавшей гипотетической норме (0,0-3,0 нг/мл), и у 7 пациентов при концентрации ПСА в пределах возрастной нормы (3,1–3,5 нг/мл) биопсия не выполнялась и РПЖ по результатам гистологических исследований операционного материала не было.

В группе из 22 мужчин при концентрации ПСА 3,6–4,0 нг/мл, что соответствовало стандартной норме, но превышало возрастную норму, биопсия не выполнялась, а РПЖ по результатам гистологического исследования операционного материала (после ТУРП) оказался у 1 (4,5±4,4%) из этих пациентов при ПСА 3,6 нг/мл.

У 13 человек из этой возрастной группы концентрация общего ПСА превышала стандартную и возрастную норму и была в пределах 4,1–10,0 нг/мл. Всем им выполнена биопсия ПЖ. РПЖ диагностирован у 1 пациента с ПСА 6,2 нг/мл. У остальных биопсия оказалась «отрицательной», был выставлен диагноз ДГПЖ и пациенты оперированы. Гистологическим исследованием операционного материала (после аденомэктомии) РПЖ выявлен еще у 1 при ПСА 7,1 нг/мл.

Таким образом, в группе пациентов в возрасте 50–59 лет уровень общего ПСА превышал стандартную норму (4,0 нг/мл) у 13 человек. РПЖ оказался у 2 из них (15,4±10,0%). Следовательно, выполненная 11 пациентам биопсия ПЖ оказалась «напрасной» (84,6±10,0%).

Среди 35 человек из этой группы пациентов с концентрацией ПСА $\leq 4,0$ нг/мл РПЖ выявлен только у 1 (2,8±2,8%).

Верхняя граница возрастной нормы (3,5 нг/мл) была превышена у 35, РПЖ установлен у 3 из них (8,6±4,7%).

У 2 пациентов РПЖ выявлен при уровне ПСА, превышавшем стандартную норму в 4,0 нг/мл (15,4±10,0%).

Таким образом, среди 48 пациентов в возрасте 50–59 лет, с признаками ДГПЖ II ст., РПЖ оказался у 3, у всех этих пациентов концентрация ПСА превышала возрастную норму (3,5 нг/мл). У 2 пациентов с РПЖ (66,7%) концентрация ПСА превышала стандартную норму в 4,0 нг/мл. **Поэтому у пациентов с ДГПЖ в возрасте 50–59 лет показанием для биопсии ПЖ целесообразно считать концентрацию общего ПСА, превышающую возрастную норму (3,5 нг/мл).** Вместе с тем только у 66,7% пациентов с РПЖ в этой возрастной группе концентрация общего ПСА превышала стандартную норму в 4,0 нг/мл.

В табл. 22 приведены результаты морфологических исследований предстательной железы у 106 пациентов с ДГПЖ II ст. в возрасте 60–69 лет с учетом гипотетической, стандартной и возрастной норм концентрации общего ПСА.

Таблица 22

Результаты биопсии и гистологического исследования операционного материала после удаления ДГПЖ у 106 пациентов II группы (возраст 60–69 лет) с учетом концентрации общего ПСА в сыворотке крови

Концентрация общего ПСА	Кол-во Пациентов	Выполнена биопсия ПЖ	Результат биопсии простаты	Выполнена аденомэктомия или ТУРП	Гистологическое исследование операционного материала
0,0-3,0	15	-	-	15	ДГПЖ – 15
3,1-4,0 нг/мл	20	-	-	20	ДГПЖ – 19 РПЖ – 1
4,1-4,5 нг/мл	32	32	ДГПЖ-30 РПЖ-2	30	ДГПЖ-29 РПЖ – 1
4,6–10,0 нг/мл	39	39	ДГПЖ-37 РПЖ –2	37	ДГПЖ – 36 РПЖ – 1

* Цветом маркирована строка при уровне ПСА, превышавшем возрастную норму

Из таблицы 22 видно, что среди 15 пациентов в возрасте 60–69 лет с уровнем ПСА 0,0–3,0 нг/мл (гипотетическая норма ПСА) РПЖ не было.

Среди 20 пациентов с концентрацией ПСА 3,1–4,0 нг/мл, что соответствовало стандартной норме, но превышало гипотетическую норму в 3,0 нг/мл, биопсия ПЖ не выполнялась, но в операционном материале РПЖ оказался у 1 человека. Концентрация общего ПСА у этого пациента составила 3,5 нг/мл.

Анализ этих наблюдений показывает, что РПЖ у пациентов в возрастной группе 60–69 лет появляется при уровне ПСА >3,0 нг/мл.

Среди 32 пациентов с концентрацией ПСА 4,1–4,5 нг/мл, что превышало стандартную норму (4,0 нг/мл), но было в пределах возрастной нормы (0,0–4,5 нг/мл), выполнена биопсия. РПЖ в результате про-

веденной биопсии выявлен у 2 пациентов и у одного – по результатам гистологического исследования операционного материала после аденомэктомии. Таким образом, РПЖ установлен у 3 человек ($9,4 \pm 5,1\%$).

Среди 39 пациентов с уровнем общего ПСА 4,6–10,0 нг/мл, что превышало стандартную и одновременно возрастную норму, биопсия выполнена всем. По данным гистологического исследования биопсийного материала РПЖ диагностирован у 2 человек ($5,1 \pm 3,5\%$). Остальным 37 пациентам с «отрицательной» биопсией выполнена ТУР ДГПЖ или аденомэктомия. Гистологическое исследование операционного материала, проведенное 37 пациентам, позволило еще у 1 ($2,7 \pm 2,7\%$) диагностировать РПЖ.

Следовательно, среди 71 пациента с уровнями ПСА в пределах 4,1–10,0 нг/мл, что превышало стандартную норму, РПЖ оказался у 6 ($8,4 \pm 3,3\%$). Биопсия, выполненная всем этим 71 пациенту, позволила выявить РПЖ у 4, и у 2 человек РПЖ выявлен только после гистологического исследования операционного материала после ТУРП или аденомэктомии. Таким образом, биопсия ПЖ, выполненная 71 пациенту в 65 случаях ($91,5 \pm 3,3\%$) оказалась «напрасной».

Как видно, у 6 пациентов из 7 с РПЖ в возрасте 60–69 лет ($85,7\%$) концентрация общего ПСА превышала значение 4,0 нг/мл и только у 1 пациента ($14,3\%$) концентрация ПСА была ниже стандартной нормы и находилась в пределах 3,1–4,0 нг/мл.

Гипотетически, если бы мы ориентировались только на значение возрастной нормы ПСА (0,0–4,5 нг/мл) и выполнили бы биопсию простаты только у пациентов с уровнем ПСА, превышавшим 4,5 нг/мл, можно было бы выявить РПЖ только у 3 человек из 7, страдавших РПЖ. В этом случае 57,1% пациентов с РПЖ были бы подвергнуты аденомэктомии или ТУРП с ошибочно установленным диагнозом ДГПЖ.

Анализ диагностической значимости определения общего ПСА у пациентов с ДГПЖ в возрасте 60–69 лет показывает, что биопсия ПЖ показана при concentra-

ции ПСА 4,1–10,0 нг/мл, поскольку у 85,7% пациентов с РПЖ в данной возрастной группе концентрация ПСА находится именно в этих пределах. В случаях концентрации ПСА в пределах 3,1–4,0 нг/мл необходимо использовать дополнительные параметры ПСА для обоснования показаний к биопсии ПЖ.

В группе пациентов в возрасте 70–79 лет (41 человек) результаты биопсии ПЖ и гистологического исследования операционного материала с учетом концентрации общего ПСА приведены в табл. 23.

Таблица 23

Результаты биопсии и гистологического исследования операционного материала после удаления ДГПЖ у 41 пациента III группы (возраст 70–79 лет) с учетом концентрации общего ПСА

Концентрация общего ПСА	Кол-во пациентов	Выполнена биопсия ПЖ	Результат биопсии простаты	Выполнена аденомэктомия или ТУРП	Гистологическое исследование операционного материала
0,0-3,0	4	-	-	4	ДГПЖ – 4
3,1-4,0 нг/мл	16	-	-	16	ДГПЖ – 15 РПЖ – 1
4,1–6,5 нг/мл	12	12	ДГПЖ-11 РПЖ-1	11	ДГПЖ – 10 РПЖ-1
6,6-10,0 нг/мл	9	9	ДГПЖ -8 РПЖ- 1	8	ДГПЖ -7 РПЖ – 1

* Цветом маркирована строка при уровне ПСА, превысившем возрастную норму

Данные таблицы 23 свидетельствуют о том, что среди 4 пациентов с концентрацией ПСА 0,0–3,0 нг/мл (гипотетическая норма) РПЖ не было. Среди 16 пациентов с концентрацией общего ПСА 3,1–4,0 нг/мл, что соответствовало стандартной норме, биопсия ПЖ не выполнялась, а РПЖ был диагностирован по данным гистологического исследования операционного материала (после аденомэктомии) у 1 (6,3±6,1%). Концентрация ПСА у этого пациента была 3,5 нг/мл.

Среди 21 пациента с уровнем ПСА в пределах 4,1–10,0 нг/мл (превышение стандартной нормы) всем выполнена биопсия ПЖ. Биопсия позволила выявить РПЖ у 2 (9,5±6,4%) человек. Остальным 19 выставлен диагноз ДГПЖ II ст. и пациентам выполнена аденомэктомия или ТУР ДГПЖ. При гистологическом исследовании операционного материала РПЖ диагностирован еще у 2 из этих 19 человек (10,5±7,0%). Таким образом, РПЖ оказался у 4 из 21 пациента (19,0±8,5%). Биопсия же оказалась «напрасной» у 17 человек (80,9±8,5%).

Если бы показанием для биопсии ПЖ в этой группе пациентов было только повышение концентрации ПСА выше возрастной нормы (0,0–6,5 нг/мл), то РПЖ был бы выявлен только у 2 пациентов из 5 (40,0±21,9%).

Таким образом, среди 5 пациентов с РПЖ в возрасте 70–79 лет концентрация ПСА превышала стандартную норму в 4,0 нг/мл у 4-х (80,0%) и только у одного она составила 3,5 нг/мл.

Следовательно, у пациентов с ДГПЖ в возрасте 70–79 лет биопсия ПЖ должна быть обязательной при концентрации ПСА, превышающей 4,0 нг/мл. Ориентироваться на возрастную норму не следует, поскольку значительно повышается риск запоздалой диагностики РПЖ. При концентрации ПСА меньше 4,0 нг/мл необходимо использовать дополнительные параметры ПСА для обоснованного предложения выполнить биопсию ПЖ.

В общей сложности среди 195 пациентов с клинически диагностированной ДГПЖ II стадии РПЖ установлен у 15 чел. (7,7±1,9%). Концентрация впервые однократно исследованного общего ПСА в сыворотке крови превышала стандартную величину в 4,0 нг/мл у 105 чел. (53,8±3,6%), среди них РПЖ оказался у 12 (11,4±3,1%); среди 195 пациентов с ДГПЖ возрастная норма уровня ПСА была превышена у 73 чел. (37,4±3,5%), РПЖ среди них был у 8 (10,9±3,6%).

Концентрация общего ПСА в 3,0 нг/мл была превышена у 170 чел. ($87,2 \pm 2,4\%$), РПЖ среди них оказался у 15 ($8,8 \pm 2,2\%$).

Ни у одного из 25 пациентов с концентрацией ПСА меньше 3,0 нг/мл РПЖ не было.

При гистологическом исследовании операционного материала (после ТУР ДГПЖ или аденомэктомии) у 90 пациентов с $ПСА \leq 4,0$ РПЖ оказался у 3 ($3,3 \pm 1,9\%$), причем у всех этих пациентов концентрация общего ПСА была в пределах 3,1–4,0 нг/мл. Таким образом, если за норму концентрации общего ПСА принимать значения в пределах 0,0–4,0 нг/мл, то 20% пациентов с РПЖ не будут подвергнуты биопсии ПЖ, т.е. диагноз будет установлен поздно.

Среди 105 пациентов с ДГПЖ с концентрацией ПСА, превышавшей стандартную норму в 4,0 нг/мл, РПЖ оказался у 12 ($11,4 \pm 3,1\%$), причем биопсией РПЖ диагностирован в 7 случаях и в 5 РПЖ выявлен только при гистологическом исследовании операционного материала после ТУР или аденомэктомии, то есть, биопсия у этих 5 пациентов оказалась ложно-отрицательной.

Следовательно, у 93 пациентов ($88,6 \pm 3,1\%$) с клинически диагностированной ДГПЖ при концентрации общего ПСА 4,1–10,0 нг/мл биопсия ПЖ оказывается «напрасной».

Возрастная норма уровня ПСА была превышена у 73 чел. ($37,4 \pm 3,5\%$). РПЖ при биопсии в этой группе диагностирован у 4 ($5,5 \pm 2,7\%$), и по данным гистологического исследования операционного материала еще у 4 ($5,5 \pm 2,7\%$), т.е. в группе пациентов, у которых уровень возрастной нормы ПСА был превышен, РПЖ оказался у 8 чел. ($10,9 \pm 3,6\%$).

Для наглядности приведем табл. 24, которая отражает выявляемость РПЖ в зависимости от различных норм концентрации ПСА среди 195 пациентов с клиническими проявлениями ДГПЖ при ПСА 1,8–10,0 нг/мл.

За нормы приняты значения общего ПСА в интервале 0,0–4,0 нг/мл, 0,0–3,0 нг/мл и возрастные нормы ПСА.

Таблица 24

Выявляемость РПЖ в зависимости от различных норм ПСА

Концентрация общего ПСА в сыворотке крови	РПЖ, выявленный по результатам биопсии ПЖ	РПЖ по гистологическому исследованию операционного материала после аденомэктомии или ТУР ДГПЖ	Всего пациентов с РПЖ
Гипотетическая норма ПСА 0,0-3,0 нг/мл (n=25)	Биопсия не выполнялась	-	-
ПСА 3,1-4,0 нг/мл (n=65)	Биопсия не выполнялась	3 (4,6±2,6%)	3 (4,6±2,6%)
ПСА 4,1-10,0 нг/мл (n=105)	7 (6,7±2,4%)	5 (4,7±2,0%)	12 (11,4±3,1%)
Концентрация ПСА, соответствовавшая возрастной норме (n=112)	Если бы биопсия гипотетически не выполнялась	7 (6,2±2,3%)	7 (6,2±2,3%)
ПСА > возрастных норм (n=83)	4 (4,8±2,3%)	4 (4,8±2,3%)	8 (9,6±3,2%)

Как видно из таблицы, исследование общего ПСА и выполнение биопсии ПЖ в группе пациентов с концентрацией ПСА 4,1–10,0 нг/мл (105 чел.) позволило выявить РПЖ у 7 (6,7±2,4%). У 5 (4,7±2,0%) биопсия оказалась ложно отрицательной и РПЖ диагностирован только по результатам гистологического исследования операционного материала после аденомэктомии или ТУРП.

Среди 65 пациентов с ПСА в пределах 3,1–4,0 нг/мл у 3 из них (4,6±2,6%) РПЖ диагностирован по результатам гистологического исследования операционного материала после аденомэктомии или ТУРП.

Если бы мы определяли показания для биопсии ПЖ, исходя из возрастных норм ПСА, то получили бы следующую картину. Повышение ПСА (выше возрастной нормы) имело место у 83 чел. Биопсия ПЖ выполнена всем 83 пациентам. РПЖ по данным биопсии диагностирован у 4 (4,8±2,3%), у остальных 79 пациентов биопсия была «отрицательной» и этим больным выполнена операция по поводу ДГПЖ. При гистологическом исследовании операционного материала РПЖ диагностирован еще у 4 человек. Таким образом, у 7 человек, у которых концентрация ПСА соответствовала возрастной норме, и биопсия ПЖ поэтому

им бы не выполнялась, РПЖ был бы диагностирован с опозданием.

Следовательно, при не выполнении исследования крови на концентрацию общего ПСА среди 195 пациентов с клинически диагностированной ДГПЖ у 15 чел. ($7,7 \pm 1,9\%$) РПЖ был бы выявлен при гистологическом исследовании операционного материала после ТУРП или аденомэктомии.

Таким образом, исследование концентрации общего ПСА и выполнение биопсии при превышении его концентрации значений стандартной нормы снижает количество пациентов с РПЖ, выявляемым только при гистологическом исследовании операционного материала после аденомэктомии или ТУРП с $11,4 \pm 3,1\%$ до $4,7 \pm 2,0\%$ (см. таблицу 24).

Снижение верхней границы нормы общего ПСА с 4,0 до 3,0 нг/мл по нашим данным позволяет включить всех пациентов с латентным РПЖ в группу, подлежащую выполнению биопсии ПЖ, что повышает вероятность своевременного выявления РПЖ, но вместе с тем почти на 36% увеличится количество «напрасных» биопсий.

С целью оценки диагностической значимости исследования концентрации общего ПСА как маркера РПЖ мы изучили известные показатели диагностической информативности общего ПСА для выявления РПЖ при стандартном нормальном значении в 4,0 нг/мл, при нормальных возрастных показателях ПСА и при гипотетической норме в 3,0 нг/мл. Рассчитывали диагностическую чувствительность (ДЧ), диагностическую специфичность (ДС), диагностическую эффективность (ДЭ), предположительную ценность (ПЦ) положительного (+) и отрицательного (-) результатов исследования ПСА.

Показатели диагностической значимости исследования общего ПСА для выявления РПЖ при ПСА в пределах 4,1–10,0 нг/мл в трех возрастных группах анализированных нами пациентов приводим ниже.

Показатели информативности общего ПСА в пределах 4,1–10,0 нг/мл для выявления РПЖ среди 48 пациентов с ДГПЖ II стадии в возрасте 50–59 лет

Показатель	ДЧ	ДС	ПЦ+	ПЦ-	ДЭ
Значение	66%	75%	15%	97%	75%

Показатели информативности общего ПСА в пределах 4,1–10,0 нг/мл для выявления РПЖ среди 106 пациентов с ДГПЖ II стадии в возрасте 60–69 лет

Показатель	ДЧ	ДС	ПЦ+	ПЦ-	ДЭ
Значение	85%	34%	8%	97%	38%

Показатели информативности общего ПСА в пределах 4,1–10,0 нг/мл для выявления РПЖ среди 41 пациента с ДГПЖ II стадии в возрасте 70–79 лет

Показатель	ДЧ	ДС	ПЦ+	ПЦ-	ДЭ
Значение	80%	80%	19%	95%	56%

Как видно из приведенных расчетов, концентрация общего ПСА в пределах 4,1–10,0 нг/мл является результатом РПЖ только у 19% мужчин с клиническими признаками ДГПЖ в возрасте 70–79 лет. В возрастных группах 50–59 и 60–69 лет концентрация общего ПСА в пределах 4,1–10,0 нг/мл является результатом РПЖ, соответственно, у 15 и 8% пациентов.

В табл. 25 приводим показатели диагностической информативности исследования концентрации общего ПСА в сыворотке крови пациентов с ДГПЖ для выявления РПЖ в зависимости от норм общего ПСА.

Таблица 25

Показатели диагностической информативности концентрации общего ПСА в выявлении РПЖ в зависимости от норм общего ПСА

Показатели диагностической информативности общего ПСА	ПСА в пределах 4,1–10,0 нг/мл (в%)	При ПСА, превышающем возрастную норму (в%)	ПСА в пределах 3,1–10,0 нг/мл (в %)
ДЧ	80,0	53,3	100,0
ДС	48,0	63,9	16,1
ДЭ	50,0	63,1	92,3
ПЦ+	11,0	10,9	8,8
ПЦ–	96,0	94,3	100,0

Приведенные данные свидетельствуют о том, что отмечаются значительные различия в показателях диагностической информативности концентрации общего ПСА при использовании разных значений нормы ПСА. Поэтому учет только концентрации общего ПСА как критерия для выполнения биопсии ПЖ является не достаточным. Снижение верхней границы нормы общего ПСА до 3,0 нг/мл приводит к значимому увеличению частоты "напрасных" биопсий, а использование только возрастного показателя общего ПСА для отбора пациентов для биопсии ПЖ значимо снижает выявляемость РПЖ.

Следовательно, в клинической практике наибольшую диагностическую значимость для выявления РПЖ имеют уровни ПСА от 0,0 до 4,0 нг/мл, поскольку значения ПСА в этих пределах отмечаются высокой вероятностью отсутствия РПЖ (96,0%). Вместе с тем концентрация общего ПСА в сыворотке крови в пределах 4,1–10,0 нг/мл ("серая" зона) также характеризуется низкой вероятностью наличия РПЖ, подтвержденного биопсией. Этот показатель составляет всего 11,4%, то есть 88,6% выполненных биопсий, показаниями для которых был только уровень общего ПСА в пределах 4,1–10,0 нг/мл, оказываются "напрасными".

Повторим, что в случаях ПРИ(+) всегда должна быть выполнена биопсия простаты, независимо от значения общего ПСА.

Оценка результатов исследования значений ПСА у мужчин с клинически диагностированной ДГПЖ и оценка

результатов биопсий, выполненных у таких пациентов при ПСА в границах «серой» зоны, позволяет нам рекомендовать следующий алгоритм выбора показаний для биопсии ПЖ с учетом концентрации ПСА в пределах 4,1–10,0 нг/мл (табл. 26).

Таблица 26

Алгоритм тактики ведения мужчин с учетом концентрации общего ПСА

Результаты исследования ПСА	Тактика ведения пациентов
ПСА от 0,0–4,0 нг/мл.	Выполняется ПРИ. В случаях ПРИ (+) – биопсия простаты. В случаях ПРИ(–) – при наличии признаков простатита – соответствующее лечение с регулярным исследованием ПСА. При отсутствии симптоматики – стандартное наблюдение.
ПСА 4,1–10,0 нг/мл	Выполняются ПРИ и ТРУЗИ простаты. ПРИ (+) или ТРУЗИ (+) – биопсия простаты. ПРИ (–) и ТРУЗИ (–) – определение свободного ПСА. В случае свободного ПСА < 15% от общего – биопсия простаты. Если свободный ПСА >15% общего, то ситуация расценивается как отсутствие РПЖ и биопсия не нужна. Проводится курс противовоспалительного лечения и контроль ПСА через 3 мес. Если через 3 мес. общий ПСА снижается более чем на 50% от исходного, ситуация расценивается как отсутствие РПЖ. Если общий ПСА снижается менее чем на 50%, необходимо выполнить биопсию ПЖ.
ПСА >10,0 нг/мл	Выполняется биопсия ПЖ под ТРУЗ наведением.

Таким образом, не всегда уровень общего ПСА у пациента в пределах 4,1–10,0 нг/мл является безоговорочным показанием для биопсии простаты. Если ПРИ и(или) ТРУЗИ позволяют выявить признаки, подозрительные на РПЖ, биопсия выполняется обязательно, если нет, то надо определить дополнительные показатели ПСА и исключить воспалительный процесс в ПЖ.

Дальнейшее повышение диагностической чувствительности и специфичности лабораторных тестов, позволяющих более обоснованно подозревать РПЖ и сократить число "напрасных" биопсий простаты, связывается с внедрением в практику новых маркеров, которые будут уже не простат-специфическими, а раково-специфическими.

Особый интерес представляет вопрос о влиянии препаратов из группы ингибиторов 5 α -редуктазы (аводарт) на концентрацию общего ПСА и о принципах мониторинга концентрации общего ПСА у пациентов с ДГПЖ, получающих лечение ингибиторами 5 α -редуктазы.

Известно, что прием ингибиторов 5 α -редуктазы (аводарт, проскар) приводит к снижению концентрации общего ПСА на 50% и более от исходного уровня. Этот эффект может способствовать запоздалой диагностике РПЖ у таких пациентов, поскольку концентрация ПСА уже определяется воздействием ингибитора 5 α -редуктазы и будет ниже той, которая была бы в случае отсутствия приема данного препарата при развитии РПЖ.

В связи с этим сегодня рекомендуется следующая тактика ведения пациентов с ДГПЖ с учетом динамики концентрации общего ПСА в условиях постоянного приема ингибиторов 5 α -редуктазы.

Пациентам с ДГПЖ, получающим лечение ингибиторами 5 α -редуктазы (аводарт, проскар), необходимо выполнять анализ крови на общий ПСА 1 раз в 6 месяцев на протяжении всего периода приема препарата. Любое повышение концентрации общего ПСА относительно предыдущего значения должно рассматриваться как результат возможного развития РПЖ и пациенту должна быть выполнена биопсия предстательной железы.

Роль ПСА в скрининге рака предстательной железы

Термин скрининг (screening) означает массовое обследование лиц, не считающих себя больными, для выявления скрыто протекающих заболеваний. Скрининг обычно проводится с использованием дешевых, простых, неинвазивных диагностических процедур, позволяющих с большой вероятностью выявлять признаки искомого заболевания.

Как отмечают Б.П. Матвеев и соавт. [4], "В последние годы возник повышенный интерес к проблеме скрининга рака предстательной железы в связи с тем, что он является

одним из наиболее часто встречающихся злокачественных новообразований мужчин. В некоторых развитых странах смертность при этом заболевании занимает второе место среди всех причин смертности от рака". Отсюда вполне оправданы массовые профилактические осмотры мужчин с целью раннего выявления РПЖ. Сегодня большие надежды связаны с исследованием уровня общего ПСА с целью отбора лиц для более углубленного обследования, вплоть до биопсии ПЖ с целью раннего выявления рака.

Выделены группы мужчин подлежащих обязательно-му скринингу для раннего выявления РПЖ:

1. Мужчины в возрасте 50–70 лет с неотягощенным соматическим статусом, которым возможно проведение радикального лечения в случае выявления РПЖ (Возрастные рамки для скрининга обусловлены тем, что выявляемость РПЖ у мужчин моложе 50 лет незначительна, с возрастом концентрация ПСА увеличивается и диагностическая ценность метода снижается, а после 70–75 лет продолжительность жизни не превышает 10 лет и не зависит от выявления доклинической стадии РПЖ).

2. Все мужчины, предъявляющие жалобы на расстройства мочеиспускания.

3. Мужчины старше 50 лет, которым планируется длительная терапия по поводу ДГПЖ или хронического простатита.

4. Мужчины старше 40 лет, имеющие отягощенную наследственность по РПЖ.

В настоящее время рекомендуются следующая организационная схема проведения скрининга РПЖ.

Скрининг должен проводиться урологом, в кабинете, оснащённом аппаратом УЗИ с ректальным датчиком.

Исследования, применяемые при проведении скрининга РПЖ:

ПСА, ПРИ, ТРУЗИ (или абдоминальное УЗИ).

Варианты тактики ведения пациентов по результатам скринингового обследования:

1. ПСА $\leq 4,0$ нг/мл, ПРИ (-) – повторное обследование в зависимости от исходных значений ПСА.

2. ПСА 4,1–10,0 нг/мл – определение соотношения свободный ПСА/общий ПСА в %:

а) если свободный ПСА составляет более 15% от общего – динамическое наблюдение;

б) если свободный ПСА составляет менее 15% от общего – БИОПСИЯ ПЖ.

3. Любое значение ПСА в случаях ПРИ (+) и (или) ТРУЗИ (+) – БИОПСИЯ ПЖ.

Однако мнения о ценности массовых обследований мужчин с целью выявления РПЖ противоречивы, поскольку раннее выявление РПЖ еще не гарантирует увеличения выживаемости. Бесспорно только то, что раннее выявление РПЖ снижает частоту осложнений и таким образом улучшает качество жизни пациентов. [12, 43].

Анализ результатов массовых обследований мужчин на предмет выявления РПЖ показал как преимущества этой методики, так и ее недостатки. Так, Б.П.Матвеев и соавт. [4] указывают, что к преимуществам массовых обследований мужчин на предмет выявления РПЖ относятся:

- наличие простых методов обследования (ПСА, пальцевое исследование предстательной железы);

- выявление РПЖ на ранних стадиях, когда возможно полное излечение;

- благоприятное психологическое воздействие на мужчин, результаты обследования которых оказались отрицательными;

- могут уменьшить частоту осложнений и смертность от рака предстательной железы.

В то же время выявлен и целый ряд недостатков:

- высока вероятность выявления медленно растущих форм РПЖ;

- эффективность в отношении снижения смертности не доказана;

- некоторые выявленные случаи бессимптомного РПЖ могут никогда не перерасти в манифестные формы заболевания;

- ложноположительные результаты оказывают отри-

цательное влияние на психоэмоциональный статус пациентов;

- дорогостоящие методы, требующие больших временных затрат;

- биопсия ПЖ под контролем ТРУЗИ осложняется инфекцией в 2% случаев.

И в то же время в отсутствии перспектив первичной профилактики РПЖ скрининг рассматривается как возможный путь снижения смертности от РПЖ. В настоящее время наиболее эффективными методами раннего выявления РПЖ является комбинация исследований: определение общего ПСА, выполнение ПРИ и ТРУЗИ.

Анализ выявленных случаев РПЖ показал, что сочетание 3-х диагностических методов (ПСА, ПРИ и ТРУЗИ) способствовало выявлению потенциально излечимых опухолей. [38, 43]. Исследования показали, что случаи РПЖ, выявленные методом ПРИ, относились к более распространенным формам по сравнению с опухолями, обнаруженными только с помощью ТРУЗИ или измерением уровня ПСА.

Сторонники и критики скрининга признают, что с помощью ПСА можно обнаружить ранние формы РПЖ, но убедительных доказательств влияния маркера на снижение смертности в настоящее время не существует. Кроме того, пока нет и единой точки зрения, что считать успехом скрининга и каковы должны быть доказательства признания целесообразности скрининга [2, 8].

В последние годы большой интерес в скрининговых программах представляет проблема определения отдельных форм ПСА, и в частности свободного ПСА. Установлено, что если у пациентов с общим ПСА в пределах 4,1–10,0 нг/мл содержание свободного ПСА составляет <15%, это позволяет с большой вероятностью подозревать РПЖ и пациенту необходима биопсия ПЖ. Если содержание свободного ПСА >15%, в этих случаях вероятность РПЖ низкая. Использование сниженной концентрации свободного ПСА как аргумента в пользу биопсии на 36,7% снижает количество "напрасных" биопсий. При этом

потеря невыявленных РПЖ составляет 10%. Таким образом, расчет отношения уровня свободного к общему ПСА снижает число «напрасных» биопсий при скрининге рака предстательной железы с использованием ПСА, при низком количестве ложноотрицательных результатов исследования [15, 16, 51].

Практика показывает, что, несмотря на относительно низкую диагностическую чувствительность ПРИ в выявлении РПЖ, все же ПРИ остается одним из основных методов диагностики различных заболеваний предстательной железы, в том числе и рака.

ТРУЗИ имеет неоспоримые преимущества перед другими методами интроскопии, используемыми для визуализации предстательной железы. Возможность измерения линейных размеров, объема простаты, оценки ее внутренней структуры и состояния перипростатических тканей, а также выявления увеличенных регионарных лимфатических узлов позволяет использовать ультразвуковую томографию для определения клинической стадии РПЖ.

Таким образом, в диагностике РПЖ ТРУЗИ оказывается более чувствительным по сравнению с ПРИ.

Данные Б.П.Матвеева и соавт. [4] показывают, что достоверность выявления РПЖ, основанная на разных диагностических методах, составляет: для ПСА – 23%; ТРУЗИ – 33%, ПРИ – 37.9%, сочетание ПРИ и ТРУЗИ – 45.5%, а сочетание ПСА, ПРИ и ТРУЗИ – 69.2%. Исходя из вышеизложенного, авторы приходят к заключению, что ни ТРУЗИ, ни определение уровня ПСА, ни ПРИ не могут служить самостоятельными методами скрининга РПЖ. *Лишь комплексное обследование, включающее ПСА, ПРИ и ТРУЗИ, позволяет с высокой степенью достоверности выявлять признаки РПЖ и обоснованно выполнять биопсию предстательной железы.*

Мы не можем полностью согласиться с приведенной выше точкой зрения авторитетных российских специалистов. В целях скрининга РПЖ использовать сразу три метода исследования (ПСА, ПРИ и ТРУЗИ) в современных условиях нереально. Наше исследование показало, что оп-

ределение концентрации общего ПСА позволяет отобрать группу мужчин для дальнейшего обследования, вплоть до биопсии ПЖ. Самую сложную категорию мужчин представляют пациенты с концентрацией общего ПСА в пределах 4,1–10,0 нг/мл. В этой группе даже применение расчетных показателей ПСА и учет концентрации свободного ПСА, а также проведение курса противовоспалительного лечения не всегда позволяют снять подозрение о РПЖ, и приходится выполнять биопсию ПЖ. Действительно, надо признать, что раннее выявление РПЖ достигается сегодня ценой большой частоты "напрасных" биопсий, выполняемых пациентам с ПСА в пределах 4,1–10,0 нг/мл с целью исключить возможное наличие РПЖ у пациента, однако эта цена оправдана медико-социальной, да и экономической значимостью раннего выявления РПЖ. Надеемся на то, что в ближайшее время в практику будут внедрены новые маркеры РПЖ, обнаружение которых в крови будет с большой вероятностью свидетельствовать о наличии РПЖ. Это позволит снизить и частоту "напрасных" биопсий простаты.

РСА3 – новый маркер рака предстательной железы

Сегодня уже известно несколько новых специфических маркеров РПЖ. Наиболее изученным является РСА3. Это дополнительный маркер, который обладает большей чувствительностью и специфичностью в выявлении РПЖ по сравнению с ПСА.

РСА3 (Prostate cancer antigen 3) – аббревиатурой РСА3, обозначается молекулярно-генетический тест для раннего распознавания РПЖ. РСА3 — ген, с которого в клетках предстательной железы синтезируется некодирующая РНК. При РПЖ экспрессия РСА3 РНК сильно повышена. РНК РСА3, определяемая в моче с помощью ПЦР – высокоспецифичный маркер РПЖ. Внедрение этого теста в клиническую практику позволит улучшить диагностику и наблюдение за пациентами с РПЖ.

Тест PROGENSA™РСА3 позволяет анализировать клетки ПЖ непосредственно в пробе мочи.

Этот тест лишь недавно начал применяться в Европе.

Отличительной особенностью РСАЗ является то, что РСАЗ – производное исключительно клеток опухоли ПЖ. Когда клетки предстательной железы начинают неконтролируемо размножаться, возрастает содержание мРНК РСАЗ. Исследования показали, что при РПЖ раковые клетки продуцируют в 60–100 раз больше мРНК РСАЗ, чем при доброкачественных заболеваниях ПЖ.

Повышенные значения РСАЗ говорят о присутствии клеток карциномы. Результаты исследований показали, что медианные уровни ПСА и средний уровень РНК РСАЗ составили 5,8 нг/мл и 31,7, соответственно. Поэтому за норму РСАЗ принято значение 35, в случаях превышения этого значения необходимо выполнение биопсии ПЖ.

Показатель РСАЗ является высокоспецифичным, и особенно рекомендуется к использованию у пациентов с сохраняющимся повышенным уровнем ПСА и отрицательным результатом биопсии.

PROGENSA™РСАЗ-тест – это не замена биопсии ПЖ. Однако данный тест является хорошим критерием для определения целесообразности выполнения биопсии. Это особенно касается пациентов, у которых в крови уровень ПСА находится в пределах 4,1–10,0 нг/мл.

Методика забора материала для определения РСАЗ

1. Пациент перед забором материала для исследования должен выпить 500 мл жидкости, чтобы можно было получить достаточный объем мочи.

2. Непосредственно перед забором мочи пациенту выполняется массаж предстательной железы (Направление движения пальца по поверхности железы показано на рисунке 4).

3. После массажа ПЖ пациент мочится в промаркированную емкость (первая порция – 20–30 мл). Если пациенту не удалось сдержать мочеиспускание и он собрал больше 20–30 мл в емкость, исследуется все собранное количество мочи. Для проведения анализа на РСАЗ необходимо не менее 2,5 мл мочи.



Рисунок 4 – Схема направления движений пальца по задней поверхности ПЖ при выполнении массажа

4. Пробы мочи, которые не сразу поместили в пробирки для транспортировки, необходимо хранить при температуре 2–8⁰С. Охлажденную пробу в течение 4 часов после сбора необходимо переместить в пробирки для транспортировки мочи (рис.5).



Рисунок 5 – Схема забора мочи для определения РСА3

5. Плотно закрытая емкость с пробой мочи 5 раз встряхивается, чтобы ресуспензировать клетки.

6. Крышка с емкости снимается и специальной пипеткой 2,5 мл собранной мочи переносится в пробирку. Уровень мочи должен находиться между двумя черными линиями на этикетке пробирки.

7. Плотно закрытая пробирка 5 раз встряхивается, чтобы хорошо перемешать мочу и проба транспортируется в лабораторию.

ЧАСТЬ II.

БИОПСИЯ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

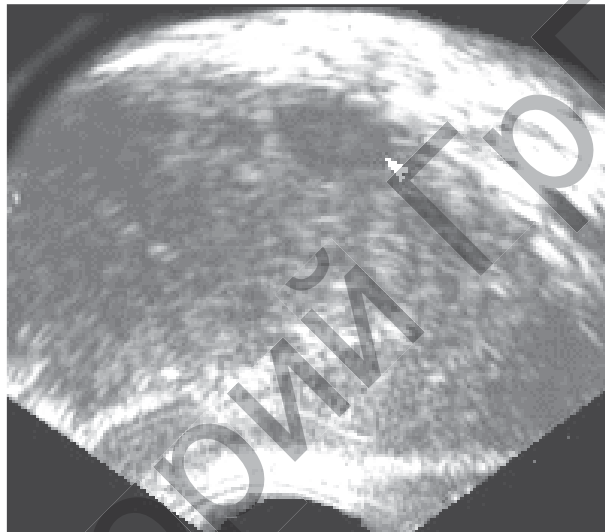
Необходимость обследования пациента на предмет исключения РПЖ возникает в двух случаях: при появлении жалоб на нарушения акта мочеиспускания (учащенное, затрудненное мочеиспускание, ослабление струи мочи, чувство неполного опорожнения мочевого пузыря, острая задержка мочеиспускания) и в случае обнаружения повышенного уровня простат-специфического антигена в сыворотке крови в ходе профилактического исследования уровня ПСА. В обеих ситуациях обследование пациентов начинается с пальцевого ректального исследования, которое позволяет выявить увеличение ПЖ, изменение ее консистенции, отношение железы к прямой кишке и тканям таза. Появление в ПЖ очагов хрящевой плотности, бугристости, нечеткость границ простаты позволяет обоснованно подозревать РПЖ и выполнять биопсию [18].

Следующим после ПРИ исследованием является исследование крови на ПСА (если это исследование до контакта с пациентом не проводилось) и УЗИ предстательной железы, причем необходимо трансректальное ультразвуковое исследование, или МРТ таза. Эти исследования позволяют оценить состояние паренхимы предстательной железы и у ряда пациентов выявить изменения в ее структуре, подозрительные на РПЖ. ТРУЗИ и МРТ позволяют, выявив подозрительные очаги в железе, обоснованно рекомендовать пациенту биопсию ПЖ, поскольку только биопсия позволяет подтвердить РПЖ.

Таким образом, сегодня ПСА и ПРИ лежат в основе показаний для биопсии, а ТРУЗИ и МРТ уточняют состояние структуры ПЖ и более обоснованно определяют наличие подозрительных на рак очагов и, соответственно, показаний для биопсии.

Методы визуализации предстательной железы, повышающие выявление признаков РПЖ

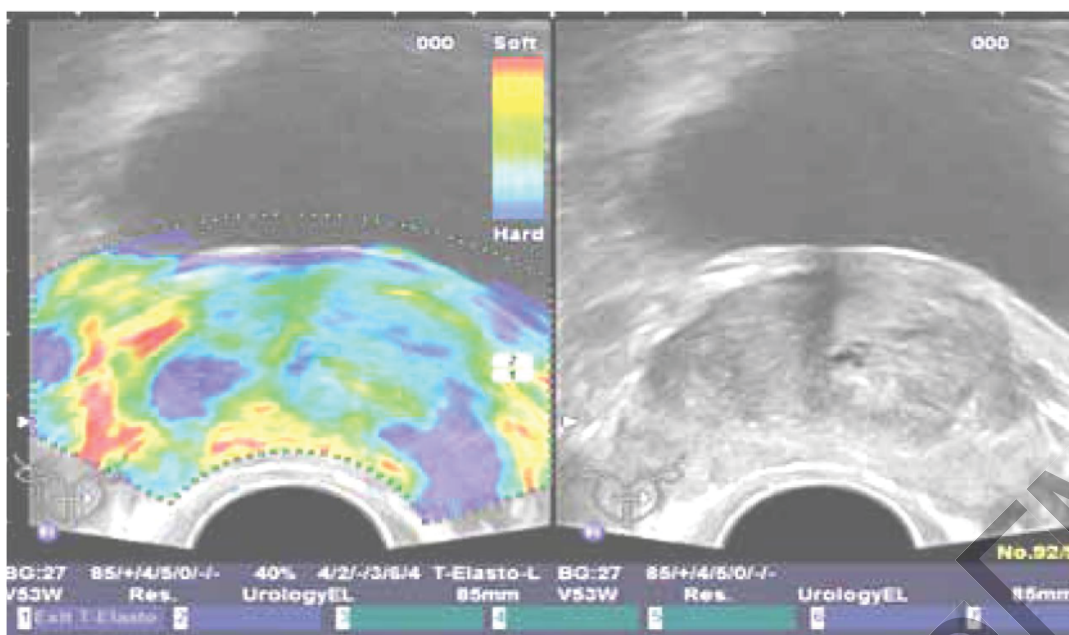
В ходе традиционного наружного трансабдоминального и промежностного ультразвукового исследования не всегда можно выявить гипоэхогенный участок в периферической зоне предстательной железы, характерный для рака. Даже ТРУЗИ в режиме серой шкалы не всегда позволяет определить рак предстательной железы с достаточной достоверностью (рис. 6) [9, 10, 47, 48].



**Рисунок 6 – Гипоэхогенный очаг
в периферической зоне ПЖ – рак**

Определенные надежды на повышение разрешающих возможностей УЗИ связываются с эластографией.

Американские исследователи подчеркивают приоритетное значение этой технологии в ультразвуковой диагностике РПЖ. Метод основан на определении не только ультразвуковых характеристик, но и эластичности ткани предстательной железы (рис. 7).



а

б

Рисунок 7 – ТРУЗИ предстательной железы

а – эластография – мультифокальный РПЖ (темные очаги);

б – эхограмма простаты в режиме серой шкалы

Известно, что злокачественные клетки расположены очень плотно и эластичность опухолевой ткани резко снижена. Это и определяет уролог при пальцевом исследовании предстательной железы. Однако хрящевая плотность очага в ПЖ свидетельствует, как правило, о распространенном процессе. На ранних стадиях пальпаторно определить уплотнение в железе невозможно. Ультразвуковой аппарат с функцией эластографии, помимо получения изображений в режиме серой шкалы, позволяет осуществлять цветное картирование зон с различной эластичностью: обычная ткань окрашивается зеленым цветом, а ткань, подозрительная на рак – синим. При использовании эндоскопического датчика можно определить инвазию опухоли в капсулу предстательной железы.

Но наиболее перспективной методикой выявления признаков РПЖ является магнитно-резонансная томография. На томограммах видны структура предстательной железы, опухолевые узлы, их величина, степень прорастания капсулы, инфильтрация мочевого пузыря, семенных пузырьков, окружающей клетчатки. Однако и МРТ не является методом ранней диагностики РПЖ.

Учитывая высокую стоимость, МРТ не имеет преимуществ перед ТРУЗИ. Чувствительность метода в оценке стадии рака предстательной железы составляет 77%, специфичность 57%.

МРТ особо показана пациентам с уже диагностированным РПЖ, клиническая стадия, которого не ясна. Преимущество МРТ по сравнению с другими методами визуализации, такими как КТ и ТРУЗИ, заключается в лучшей визуализации структур малого таза, их взаимоотношений, возможности выбора проекции – аксиальной, сагиттальной и корональной (рис. 8, 9).

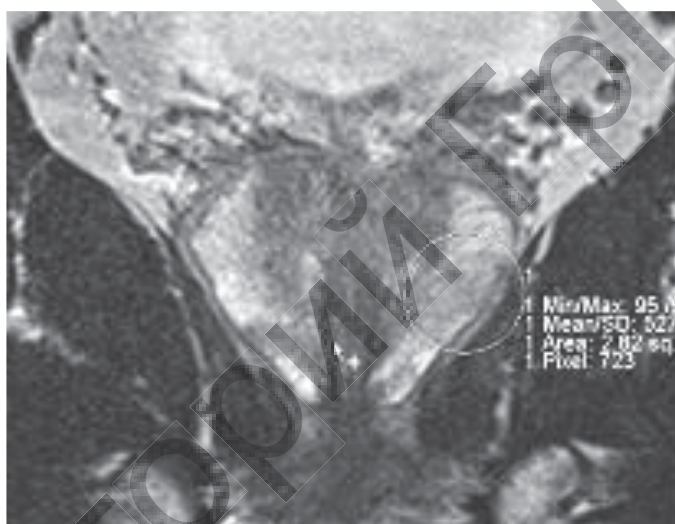


Рисунок 8 – МРТ предстательной железы – очаг в периферической зоне левой доли (обведен пунктиром)

МРТ позволяет получить детальное изображение шейки мочевого пузыря и изучить положение ПЖ, с ее помощью можно определить инфильтрацию мышцы, поднимающей задний проход, прямой кишки, стенки мочевого пузыря, прорастание опухоли в перипростатические ткани, метастазы в регионарные лимфатические узлы и кости таза (рис. 10, 11).

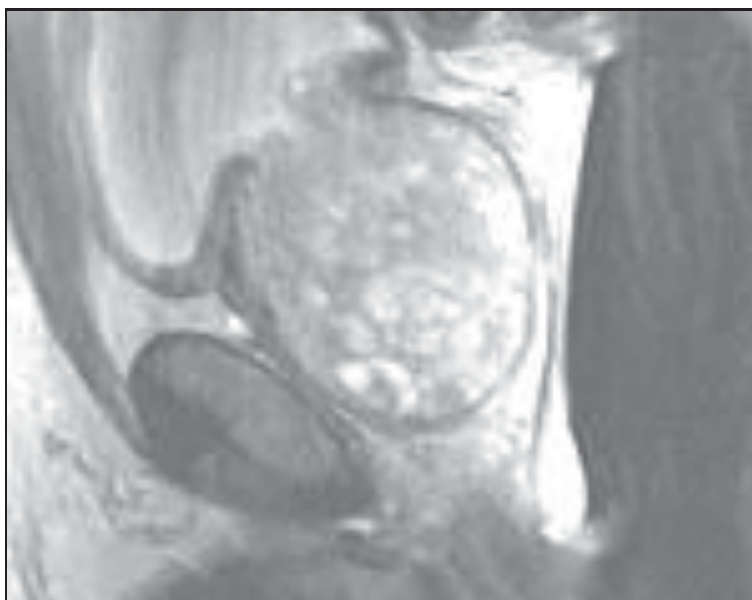


Рисунок 9 – МРТ предстательной железы (срез в сагиттальной плоскости) – увеличение и неоднородность ее структуры

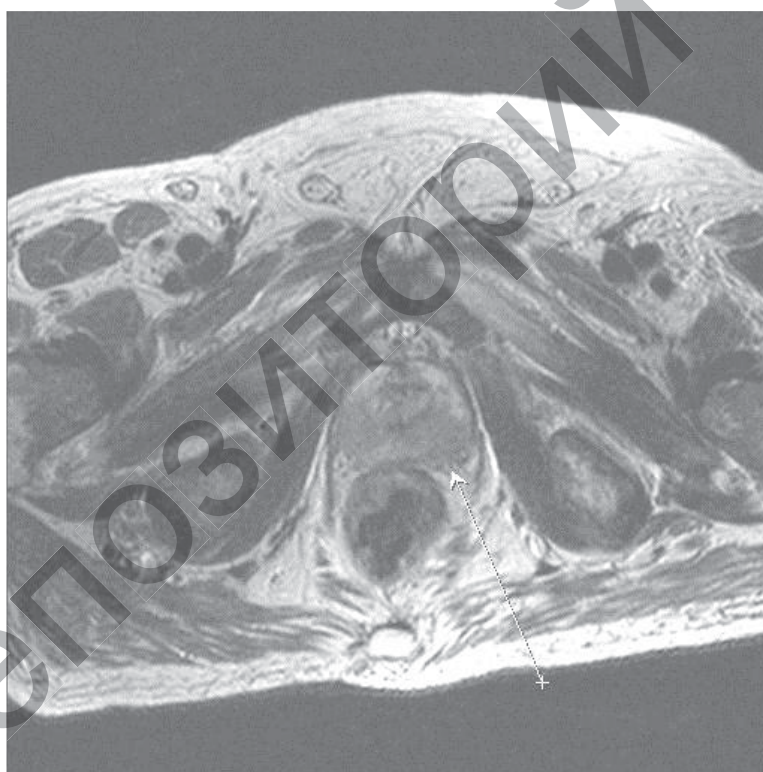
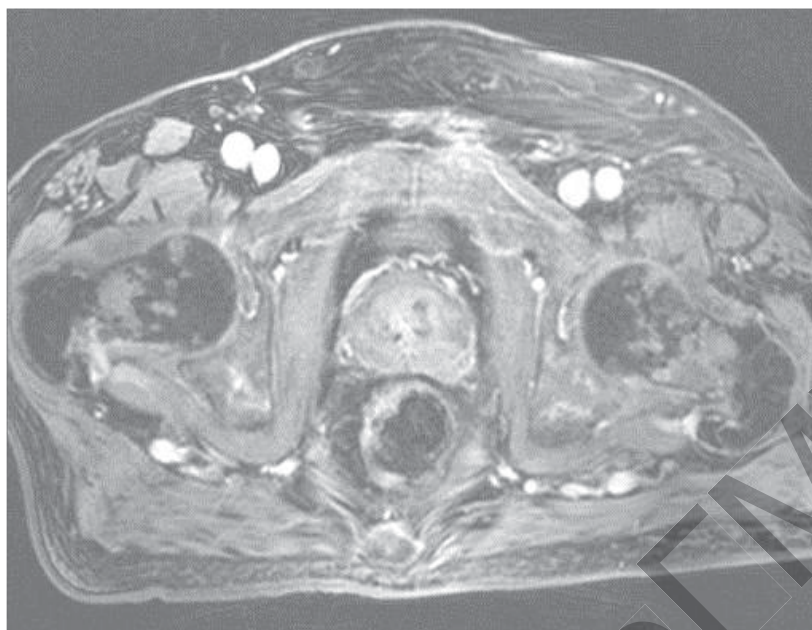


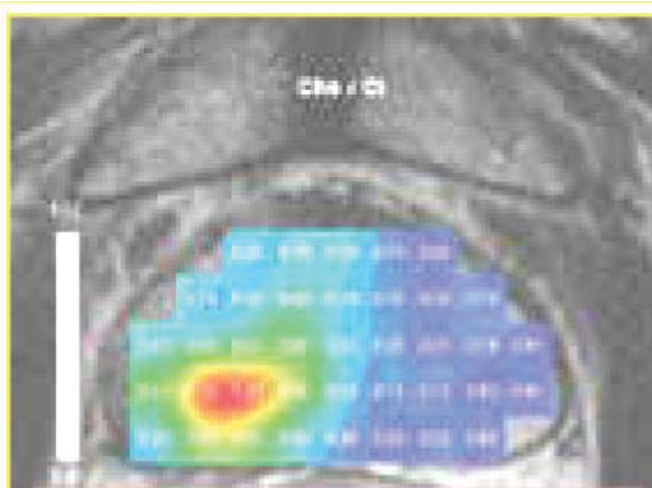
Рисунок 10 – МРТ предстательной железы – в периферической зоне левой доли предстательной железы участок пониженной плотности с нечеткими границами (стрелка) – рак



**Рисунок 11 – Томограмма того же пациента, что и на рис. 10.
В головках бедренных костей имеются
МР-признаки метастазов**

Разрешающие возможности МРТ значительно расширены внедрением модификаций исследования. Так, разработана методика магнитно-резонансной томографии ПЖ с динамическим контрастированием.

Метод позволяет определить подозрительные участки с наличием опухолевых клеток по скорости накопления в них контрастного препарата. Для методики характерен очень высокий пик накопления в участках опухоли за счет высокой ее васкуляризации и неоангиогенеза. В норме накопление парамагнетика происходит в течение 60 секунд. При РПЖ этот показатель снижается до 20–30 сек. (рис. 12).



**Рисунок 12 – МРТ с динамическим контрастированием
(быстрое интенсивное накопление
парамагнетика в правой доле ПЖ – рак)**

Итак, МРТ предстательной железы показана в случаях, когда концентрация общего ПСА по неясной причине превышает значение 4,0 нг/мл, а также в случаях, когда существует подозрение на РПЖ, но при биопсии раковые клетки не были обнаружены.

В зависимости от гистологического заключения будет дополнительно проводиться МРТ в модификации магнитно-резонансной спектроскопии (МРС).

Этот метод подтверждает наличие опухоли на основании обнаружения продуктов обмена веществ, что повышает диагностическую ценность. Определяется подозрительный участок ткани, который может быть целенаправленно подвергнут биопсии. Результат: Комбинация МРТ – простаты и МРС – отчетливо повышает точность – обнаруживаются примерно 80% всех возможных случаев РПЖ, которые могут быть своевременно излечены.

Есть и другие модификации МРТ предстательной железы, которые повышают информативность исследования в отношении выявления очагов, подозрительных на РПЖ. Речь идет о сочетании двух дополняющих друг друга изображений: морфологическая томография (T2-взвешенные последовательности) и функциональная визуализация (последовательности диффузии, перфузии и спектроскопия).

Морфологическое подтверждение РПЖ

Ткань предстательной железы для гистологического исследования может быть получена путем открытой или пункционной промежностной или трансректальной биопсии, а также в процессе хирургического вмешательства на ПЖ (ТУРП или открытая операция).

Биопсия предстательной железы прошла значительный путь от трансректальной или промежностной биопсии под контролем пальца, введенного в прямую кишку, к трансректальной пункционной многоместной биопсии под контролем трансректального ультразвукового исследования [11].

Стандартным методом визуализации ПЖ при проведении биопсии является ТРУЗИ, которое, с одной стороны, позволяет оценить размеры и форму ПЖ, а также выявить очаговые изменения в железе и семенных пузырьках, с другой стороны, ТРУЗИ позволяет получить биопсийный материал из разных зон ПЖ, что является обязательным для адекватности исследования. Пионерами такой системной биопсии являются К.Hodge et al. [30].

Трансректальная многоместная биопсия предстательной железы –завершающий этап диагностики рака.

Дальнейшим развитием биопсии ПЖ явилась сатурационная биопсия или 3-D стереотаксическая биопсия. Это исследование показано в случаях необходимости проведения повторной биопсии, когда первичная биопсия оказалась отрицательной, а подозрение на РПЖ сохраняется.

Показания к биопсии предстательной железы

Общепринятыми показаниями для биопсии простаты являются:

- концентрация общего ПСА в сыворотке крови $>4,0$ нг/мл, содержание свободного ПСА менее 15% от общего, а также при ПСАЗ в моче >35 ;
- обнаружение методом ПРИ в ПЖ участков, подозрительных на рак;

- выявление очагов пониженной плотности в периферической зоне ПЖ методами ТРУЗИ или МРТ;
- необходимость уточнения стадии РПЖ в случаях ранее подтвержденного РПЖ после ТУРП или чреспузырной аденомэктомии, выполнявшихся по поводу ДГПЖ.

При назначении биопсии ПЖ следует учитывать возраст пациента, его общее состояние и сопутствующие заболевания (шкалы ASA и SEPOD, а также индекс сопутствующих заболеваний Чарльсона).

Шкала ASA (American Association of Anesthetists) (шкала Американской Ассоциации Анестезиологов)

Классификация ASA не позволяет прогнозировать риск биопсии в случае отдельно взятого пациента. Но в связи со своей простотой и доступностью классификация ASA широко используется в рамках предоперационной оценки состояния пациента.

Шкала ASA		
Класс	Физическое состояние	Пример
I	Полностью здоровый пациент	Пациент с паховой грыжей
II	Пациент с системным заболеванием умеренной тяжести	АГ, легкое течение сахарного диабета без поражения органов мишеней
III	Пациент с тяжелым, но с компенсированным заболеванием	Стенокардия, умеренная или тяжелая ХОБЛ
IV	Пациент с тяжелым некомпенсированным заболеванием, которое представляет постоянную угрозу для его жизни	Прогрессирующая ХОБЛ, сердечная недостаточность
V	Умирающий пациент, смерть которого ожидается в течение 245 часов, независимо от проведения хирургического вмешательства	Разрыв аневризмы аорты, массивная ТЭЛА
E	Экстренные случаи	

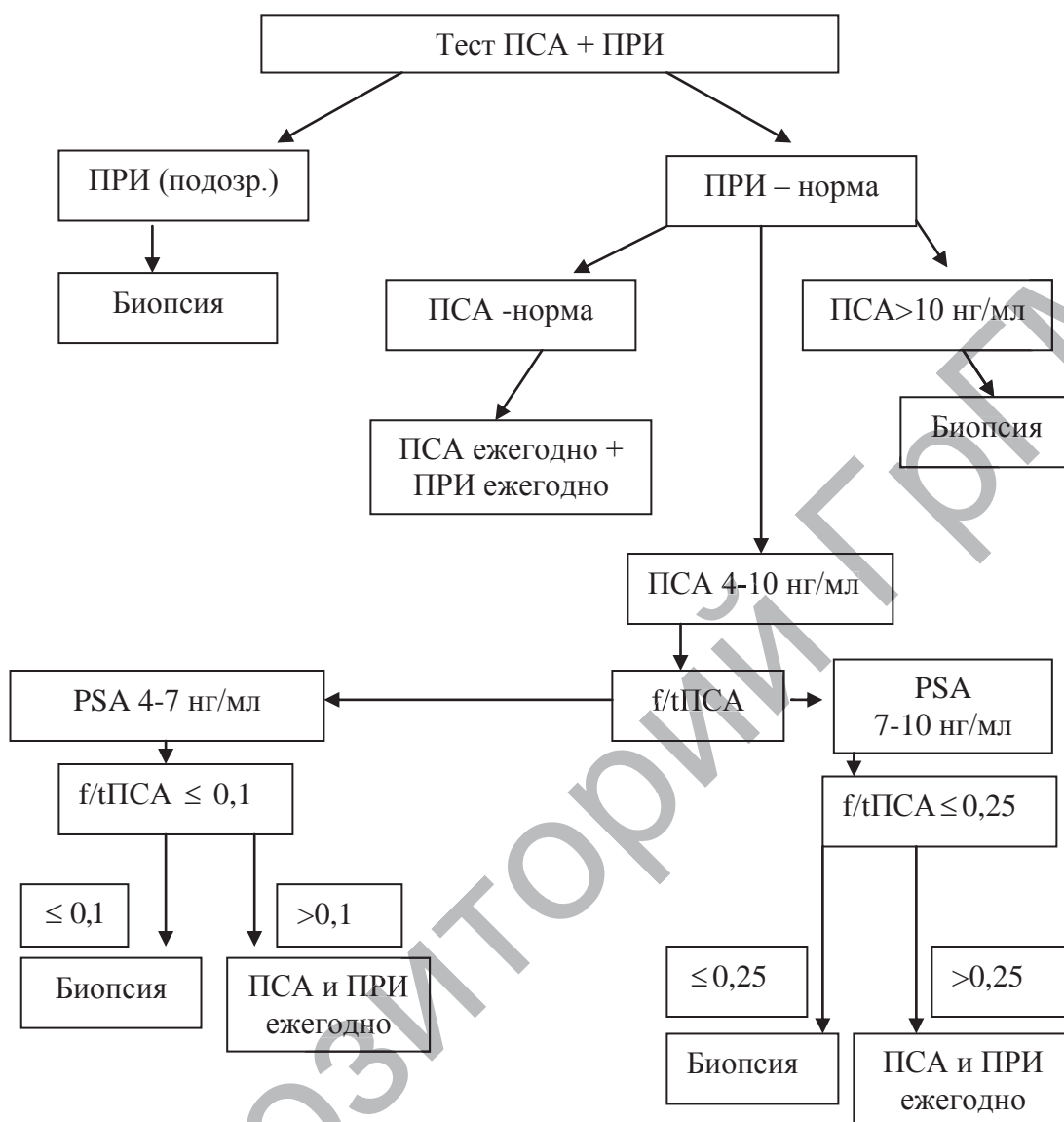
Шкала CEPOD, определяющая характер и тяжесть хирургического вмешательства

Шкала CEPOD	
Класс (степень) 1	<i>Плановые:</i> Вмешательство планируется на время, которое устраивает как хирурга, так и пациента
Класс (степень) 2	<i>Отсроченные:</i> Вмешательство в течение 24 часов
Класс (степень) 3	<i>Срочные:</i> Вмешательство должно быть выполнено в период от 1 до 3 недель. Предпочтение отдается ранним вмешательствам, хотя некоторая отсрочка не представляет угрозы для жизни
Класс (степень) 4	<i>Экстренные вмешательства:</i> Необходимо начать операцию в течение 1 часа. Проведение интенсивной терапии, реанимации осуществляется одновременно с началом вмешательства

Шкалы ASA и CEPOD позволяют рассмотреть вмешательство (биопсию ПЖ), с точки зрения общего риска с учетом характера (срочности) вмешательства и предполагаемой продолжительности жизни пациента. Системы позволяют урологу и анестезиологу охарактеризовать переносимость и оправданность проведения лечения в виде возможной радикальной простатэктомии, а, следовательно, и выбрать вид биопсии ПЖ.

В настоящее время проведение биопсии предстательной железы под контролем УЗИ является стандартным методом получения ткани для исследования. Хотя при биопсии предстательной железы используется преимущественно трансректальный способ, некоторые урологи производят ее трансперинеально. Частота обнаружения рака при помощи трансперинеальной биопсии предстательной железы сопоставима с частотой обнаружения при трансректальной биопсии. Трансперинеальный способ под контролем ультразвука является полезной альтернативой в особых случаях, например, у пациентов после экстирпации прямой кишки.

Для наглядности показания к биопсии ПЖ по результатам ПРИ и концентрации ПСА представлены схемой-алгоритмом, разработанной A.Antoniewicz [9].



Противопоказания к биопсии предстательной железы

- общее тяжёлое состояние больного;
- острые инфекционные заболевания;
- острый простатит;
- неконтролируемые нарушения свёртывающей системы крови;
- прием пациентом антикоагулянтов;
- острый воспалительный процесс в прямой кишке и параректальном пространстве;
- осложнённый геморрой;

- кровотечение из прямой кишки;
- наличие каловых масс в прямой кишке.

Типы пункционной биопсии предстательной железы

Различают 2 типа пункционной биопсии ПЖ:

- 1) тонкоигольная аспирационная биопсия (получение материала для цитологического исследования);
- 2) пункционная тканевая биопсия (получение столбика ткани ПЖ).

Тонкоигольная биопсия предстательной железы

Тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) предстательной железы представляет собой пункцию простаты тонкой иглой и аспирацию клеточных структур в просвет иглы мощным шприцем. Из пунктата готовятся мазки для цитологического исследования.

Для ТАБ используются иглы диаметром 0,5–0,7 мм из набора Franzen (рис. 13), состоящего из иглы длиной 20–21 см диаметром просвета 0,7 мм, трубки-проводника с кольцом на дистальном конце для ногтевой фаланги указательного пальца и шприца емкостью 10 см³.

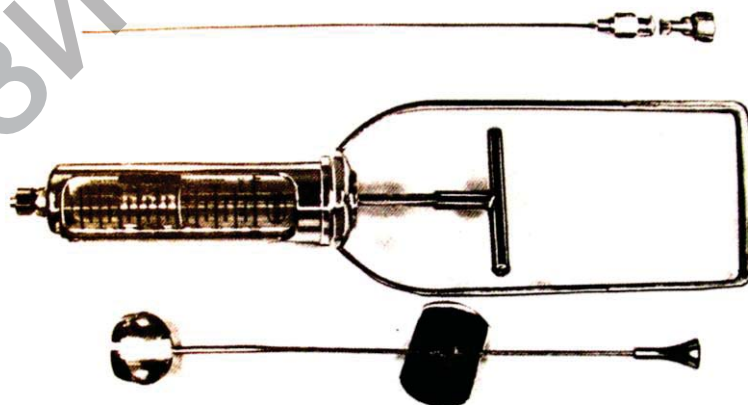


Рисунок 13 – Набор Franzen для ТАБ предстательной железы

Использование тонкой иглы позволяет многократно выполнить пункцию подозрительных очагов простаты и для сравнения получить материал из неизменных участков железы.

Пункционная тканевая биопсия предстательной железы

Основным принципом тканевой биопсии ПЖ является системность, то есть образцы ткани железы должны быть взяты не только из подозрительных участков, а из всей периферической зоны ПЖ. Шестиместная (секстантная) биопсия, предложенная в 1989 г. К.К. Hodge et al. [30], предусматривает исследование образцов ткани ПЖ из 6 точек. При выполнении секстантной биопсии из каждой доли предстательной железы берут по три образца ткани (из базальной, апикальной и средней части железы).

В настоящее время повсеместно выполняется пункционная мультифокальная (многоместная) тканевая биопсия ПЖ под ультразвуковым контролем. Материал берется из 6–24 точек предстательной железы.

В наиболее передовых клиниках применяется сатурационная или 3-D стереотаксическая биопсия ПЖ. При этой методике берется 24 образца ткани предстательной железы. В результате увеличения количества материала исследование становится более точным, т. е. этот вид биопсии позволяет выявить более ранние стадии РПЖ. А от этого зависит стадирование процесса и выбор метода лечения.

Секстантная биопсия не считается адекватным методом, так как дает до 35% ложноотрицательных результатов [21, 26]. При объеме предстательной железы 30–40 см³ необходимо взять не менее 8 столбиков. С увеличением количества столбиков более 12 точность анализа существенно не изменяется (уровень доказательности 1а). По результатам Британского исследования по диагностике и лечению РПЖ была рекомендована 10-местная биопсия (уровень доказательности 2а, табл. 27).

Биопсия семенных пузырьков

Четкие показания для проведения биопсии семенных пузырьков пока не определены. При уровне ПСА >15–20 нг/мл биопсия показана только в том случае, если ее результаты будут иметь решающее значение для выбора метода лечения, т.е. если они могут исключить радикальное удаление предстательной железы вследствие распространения опухоли на семенные пузырьки или радикальную лучевую терапию. При концентрации ПСА >15–20 нг/мл вероятность прорастания опухоли в семенные пузырьки составляет 20–25% (уровень доказательности 2а).

Биопсия переходной зоны

Первичная биопсия с забором ткани переходной зоны характеризуется очень низкой частотой обнаружения РПЖ, поэтому забор ткани из ПЗ предстательной железы следует проводить только при повторной биопсии (уровень доказательности 1b).

Сущность сатурационной биопсии предстательной железы

Выполняется промежностная многоместная биопсия (получение от 20 до 30 столбиков ткани ПЖ) путем использования специального наружного направителя в виде решетки, позволяющей пунктировать все зоны железы под УЗИ наведением.

Заболеваемость РПЖ, выявляемая при помощи повторной сатурационной биопсии, варьируется от 30 до 43% и зависит от количества столбиков, полученных при предыдущих биопсиях (уровень доказательности 2а). Однако недостатком 3-D стереотаксической биопсии является высокая частота развития задержки мочеиспускания (10%) (уровень доказательности 2b).

Европейская ассоциация урологов использует следующие уровни доказательности и степени клинических рекомендаций (табл. 27–28).

Таблица 27

Уровни доказательности

Уровень доказательности	Тип данных
1a	Метаанализ рандомизированных контролируемых исследований (РКИ)
1b	Хотя бы одно РКИ
2a	Хотя бы одно хорошо выполненное контролируемое исследование без рандомизации
2b	Хотя бы одно хорошо выполненное квази-экспериментальное исследование
3	Хорошо выполненные не экспериментальные исследования: сравнительные, корреляционные или «случай-контроль»
4	Экспертное консенсусное мнение либо клинический опыт признанного авторитета

Таблица 28

Степени рекомендаций

Степень	Основание рекомендаций
A	Основана на клинических исследованиях хорошего качества, по своей тематике непосредственно применимых к данной специфической рекомендации, включающих, по меньшей мере, одно РКИ
B	Основана на результатах клинических исследований хорошего дизайна, но без рандомизации
C	Составлена при отсутствии клинических исследований хорошего качества, непосредственно применимых к данной рекомендации

Техника пункционной тканевой биопсии предстательной железы

Пункционная тканевая биопсия выполняется разными типами игл Tru- Cut диаметром от 22 до 16 Ga (gauge).

Пункция ПЖ выполняется через промежность (промежностная биопсия) или через прямую кишку (трансректальная биопсия) под контролем пальца, введенного в прямую кишку или под ультразвуковым наведением биопсийной иглы. В настоящее время биопсия ПЖ в подавляющем большинстве случаев выполняется через прямую кишку

при ультразвуковом наведении биопсийными иглами 18–16 Ga. Эта методика позволяет получить несколько столбиков ткани ПЖ для гистологического исследования.

Трансперинеальный (промежностный) доступ используется при стенозе ануса или при резекции прямой кишки, когда не представляется возможным ввести в нее необходимый инструмент.

Широкое распространение биопсия ПЖ получила с появлением высокоскоростных устройств для биопсии, состоящих из биопсийного пистолета и специальных биопсийных игл. Биопсийная игла, установленная в пистолет, вводится в предстательную железу через просвет прямой кишки. Пружинный механизм биопсийного пистолета обеспечивает мгновенное введение внутреннего стилета иглы в ПЖ. Оригинальный желобок на боковой поверхности стилета иглы обеспечивает попадание в него ткани ПЖ. Последующий скоростной выход срезающего цилиндра иглы позволяет получить столбик ткани в желобке стилета иглы.

Биопсию ПЖ биопсийным пистолетом можно выполнять как под контролем ТРУЗИ, так и под контролем пальца, введенного в прямую кишку. Этот вид биопсии не требует обезболивания. Метод забора материала для гистологического исследования позволяет получить достаточно материала для гистологического исследования с оценкой степени дифференцировки опухолевых клеток (категория G) и степени злокачественности рака по классификации Gleason.

Набор инструментов для выполнения биопсии простаты приведен на рис. 14.

Пункционная тканевая биопсия ПЖ, независимо от способа ее выполнения, является простой безопасной и эффективной процедурой. Биопсия может выполняться в амбулаторных условиях, но требуется специальная подготовка.

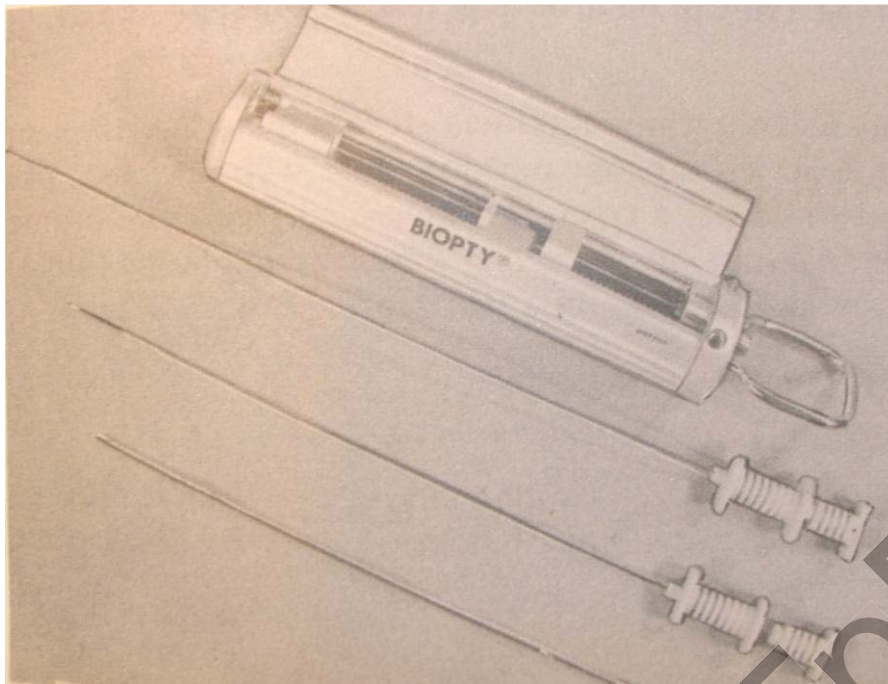


Рисунок 14 – Набор приспособлений для биопсии предстательной железы

Биопсийный пистолет, биопсийные иглы и трубчатый проводник для выполнения биопсии под контролем пальца

При всех видах биопсии следует соблюдать следующие правила: необходима профилактическая антибактериальная терапия до и после выполнения биопсии, для снижения болевых ощущений необходимо назначение противовоспалительных и обезболивающих препаратов (нестероидные противовоспалительные средства) в течение нескольких дней или биопсия выполняется под обезболиванием [7, 45]. Одним из наиболее часто применяемых является лекарственный комплекс, в состав которого входят: бисептол-480 (табл. 2 раза в день) или бутадиион (2x1) в течение 5–7 дней.

Применяется несколько методик выполнения тканевой биопсии ПЖ вручную, с использованием иглы Tru-Cut.

Техника №1

Система стилет-игла вводится трансректально или трансперинеально вглубь простаты, затем выдвигается стилет медленным движением и быстрым движением надвигается игла на стилет. Удаляется вся система из простаты.

Техника №2

Система игла-стиллет трансректально или трансперинеально подводится к предстательной железе, стиллет вводится в простату и быстрым движением надвигается игла на стиллет, после чего удаляется вся система из ПЖ.

Биопсия иглой Tru-Cut диаметром 22 Ga выполняется через промежность, используется местное обезболивание тканей промежности и околопростатических тканей раствором ксилокаина или лидокаина 1% с использованием техники №2. Схема техники биопсии приведена на рис. 15.

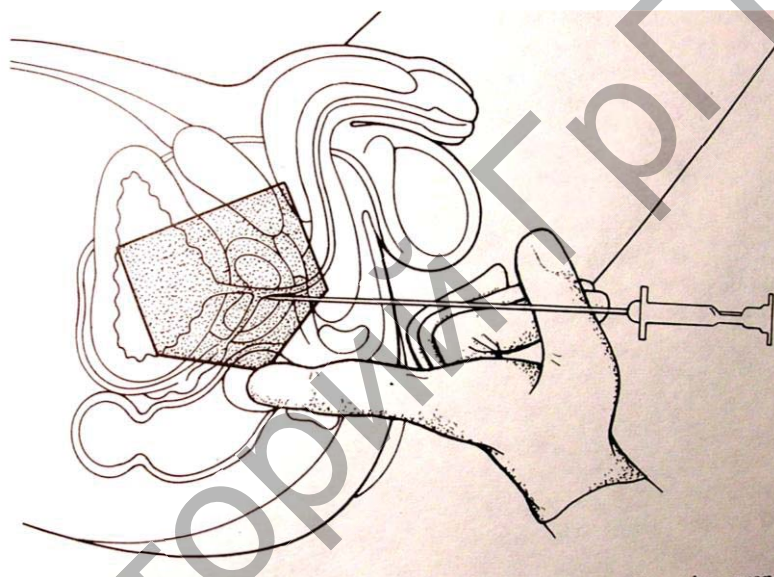


Рисунок 15 – Схема биопсии ПЖ иглой Tru-Cut 22Ga, выполняемая вручную под контролем пальца

Важно подчеркнуть следующее: эффект обезболивания процедуры зависит от точности введения анестетика в околопростатическое пространство [7, 9, 13, 21, 48].

Указательным пальцем, введенным в прямую кишку, врач должен определить конец иглы, а также образующуюся подушку раствора в околопростатическом пространстве. В положении для литотомии после обработки промежности скальпелем рассекается кожа на 2–3 см выше ануса. В разрез вводится игла, которую держит врач в правой руке и под контролем указательного пальца левой руки, введенного в прямую кишку, производится пункция простаты. Затем ногтевой фалангой вводится стиллет иглы в простату. Быст-

рым движением надвигается наружная часть иглы на стилет. Теперь игла извлекается из простаты, выводится стилет из кожуха иглы и инъекционной иглой из бороздки снимается столбик ткани простаты. Столбик ткани помещается в 10% раствор формальдегида. Приведенную процедуру надо повторить несколько раз. Полученные столбики ткани должны быть хорошо определяемыми и достаточно толстыми, что позволит получить адекватное гистологическое заключение.

В принципе биопсийные иглы одноразового использования, и хотя их можно повторно стерилизовать, но, как правило, уже после первой биопсии игла теряет остроту и со временем – после нескольких биопсий – получение столбиков ткани, пригодных для гистологического исследования, становится невозможным.

Трансректальная пункционная тканевая биопсия предстательной железы с использованием биопсийного пистолета под контролем пальца

Вмешательство проводится в амбулаторных условиях в положении пациента на урологическом кресле. Трансректальная пункция не вызывает значимых болевых ощущений и эта процедура не требует общего обезболивания. За 5–10 дней до биопсии начинается антибактериальная профилактика местных инфекционно-воспалительных осложнений назначением бисептола или бутапиразола. Эта техника биопсии позволяет отнести процедуру к прицельной биопсии, сущность которой состоит во введении в прямую кишку под контролем пальца стальной трубки-проводника, диаметр и длина которой позволяют введение по ней биопсийной иглы 16–18 G. Роль трубки-проводника может исполнить и пластиковый буж из системы "Nephrofix". Хирург, выполняющий биопсию, проводит ректальное пальцевое исследование, а затем в прямую кишку вводит указательный палец с трубкой-проводником и подводит дистальное отверстие трубки к участку простаты, подозрительному на рак, так, чтобы по просвету трубки провести иглу к предстательной железе (рис. 16).

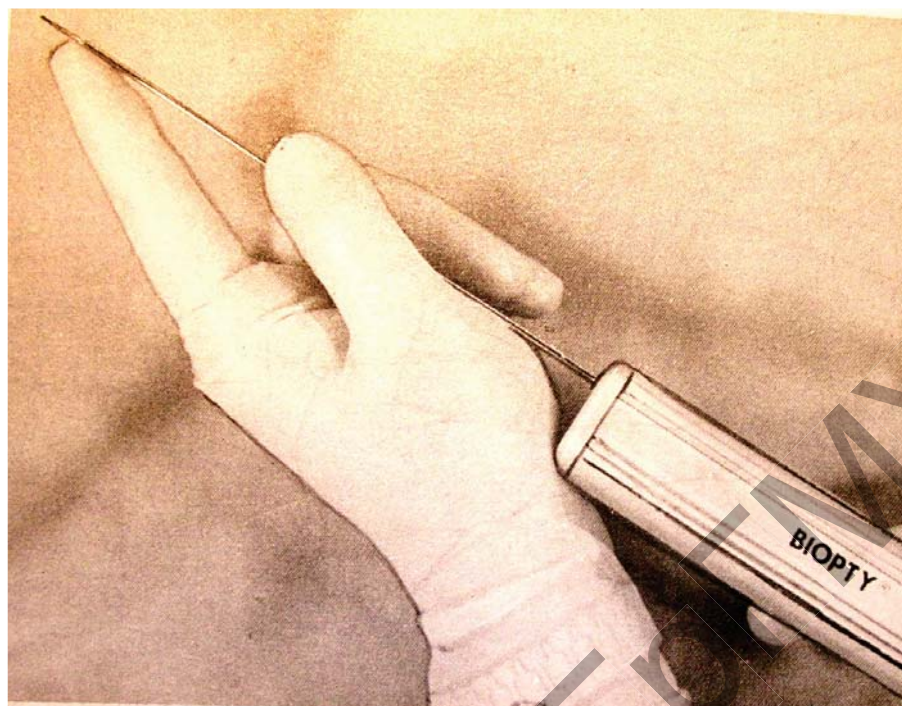


Рисунок 16 – Положение указательного пальца и биопсийной иглы для выполнения пункционной биопсии предстательной железы

По классической схеме К. Hodge et al. [30] у пациентов, у которых ПСА повышен и подозревается РПЖ при отрицательном ПРИ, необходимо получить 6 столбиков ткани простаты (по 3 из каждой доли).

Полученный биопсийный материал сразу помещается в 10% раствор формалина.

Преимуществами биопсии ПЖ с помощью трубки-проводника являются:

- точное наведение иглы на очаг, определяемый пальцевым исследованием;
- однократное введение в прямую кишку пальца с трубкой-проводником без необходимости повторных выведений его при множественной биопсии;
- свободное маневрирование иглой без опасения повреждения пальца хирурга.

Биопсия предстательной железы биопсийным пистолетом под ультразвуковым наведением

Техника этого вида биопсии является комбинацией трансректального УЗИ простаты и описанной выше биопсии типа Tru-Cut биопсийным пистолетом [29]. Причем биопсия может быть выполнена как трансректально, так и через промежность под контролем УЗИ. В последнее время доминирующее значение в выполнении биопсии ПЖ имеет трансректальная пункция под ультразвуковым наведением. Этому способствует разработка специального ректального датчика с каналом для биопсийной иглы (рис. 17–19).

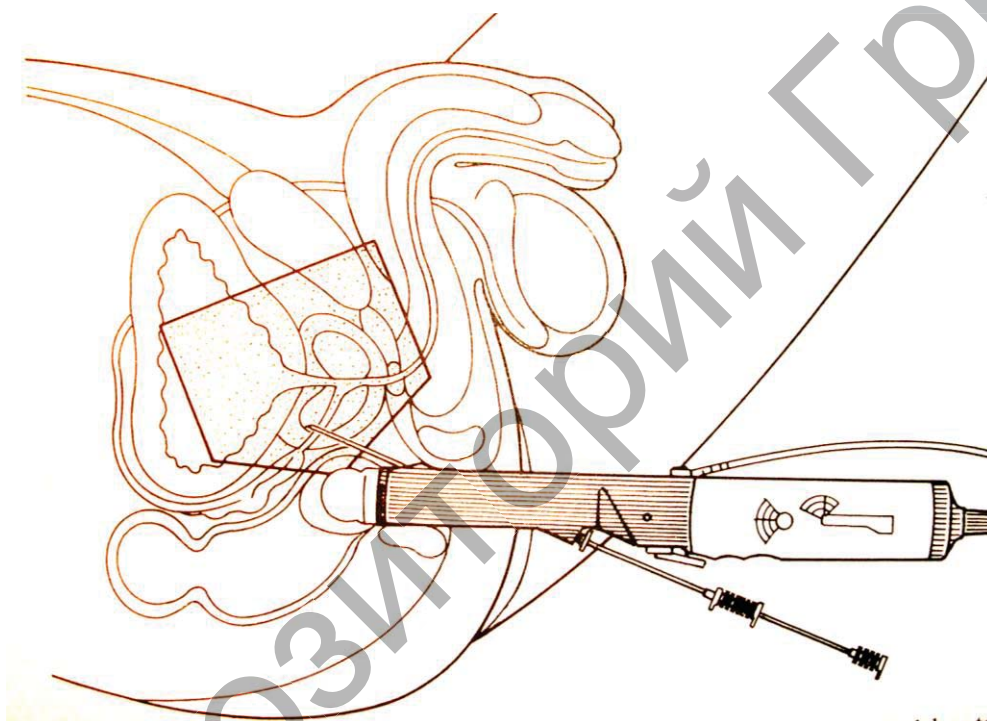


Рисунок 17 – Схема трансректальной биопсии ПЖ под ультразвуковым наведением вручную (косой ход направляющего канала биопсийной иглы)



Рисунок 18 – Схема трансректальной пункционной биопсии ПЖ под ультразвуковым наведением с прямым ходом канала, направляющего биопсийную иглу (использование биопсийного пистолета)

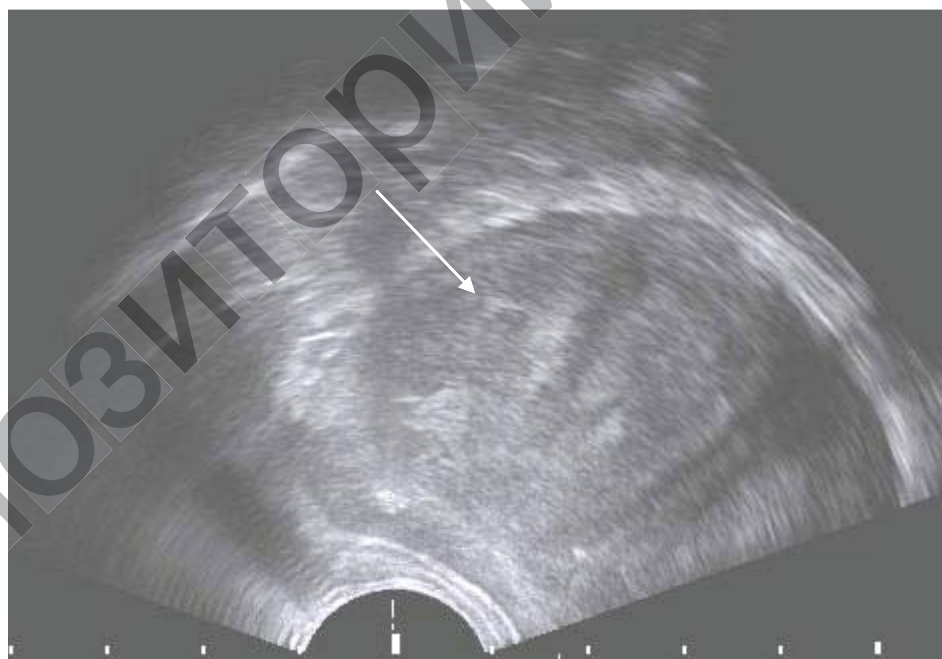


Рисунок 19 – Ультразвуковое изображение предстательной железы во время выполнения прицельной биопсии (Очаг пониженной плотности в простате показан стрелкой)

Чаще всего используются многоплоскостные ректальные датчики с частотой колебаний 7–10 МГц.

По просвету пункционного канала провидится биопсийная игла, заряженная в биопсийный пистолет. Головка датчика с иглой подводится к ПЖ. Современные ультразвуковые ректальные датчики позволяют вывести на экран монитора все интересующие врача участки предстательной железы, а ориентировочная линия на экране монитора позволяет уточнить направление движения иглы в ткани железы. Момент пункции ПЖ четко визуально определяется на экране монитора.

В процессе биопсии должно быть получено минимум 6 столбиков ткани ПЖ, особенно это правило должно соблюдаться в случаях, когда в ходе ПРИ патологических очагов в предстательной железе не обнаруживается. Ультразвуковое наведение позволяет получить материал из трех областей каждой доли простаты.

Пункционная тканевая биопсия позволяет получить информацию о двух важнейших особенностях патологического процесса в предстательной железе:

- 1) морфологическое подтверждение особенностей патологического процесса (рак, аденома, простатит и т.д.);
- 2) в случае РПЖ результаты биопсии позволяют уточнить стадию процесса.

Велико прогностическое значение пункционной биопсии ПЖ и часто ее результаты определяют возможность проведения радикального лечения пациента РПЖ, а также прогноз течения заболевания [35, 44].

Виды трансректальной тканевой биопсии предстательной железы

Различают несколько видов трансректальной тканевой биопсии простаты. В табл. 29 приведена классификация видов биопсии ПЖ

Таблица 29

Классификация видов биопсии простаты (A.Antoniewicz [9])

Виды биопсии предстательной железы		
Формальная биопсия	Прицельная биопсия	Поисковая биопсия
1. Тонкоигольная аспирационная. 2. Пункционная промежностная тканевая биопсия, выполняемая вручную или с использованием биопсийного пистолета. 3. Трансректальная тканевая биопсия с пальцевым наведением иглы (вручную или с использованием биопсийного пистолета). 4. Трансректальная тканевая биопсия с ультразвуковым наведением иглы с использованием биопсийного пистолета	1. Пункция в патологический очаг. 2. Пункция с целью уточнения стадии РПЖ (семенные пузырьки, верхушка ПЖ, сосудисто-нервные пучки, парапростатические ткани)	1. Шестиместная (6х) 2. Шестиместная + латеральная (12х). 3. Биопсия по расширенному протоколу (16–18х)
СТЗ-4N0,1M0,1	СТ2-3N0M0	СТ1a-c, 2aN0M0

Формальная биопсия показана при РПЖ СТЗ-4N0,1M0,1 (в случаях ПРИ+, ПСА выше 20 нг/мл); преклонный возраст пациента.

Выполняются 1–2 пункции определяемого очага в простате иглой 12–14 G, биоптаты помещаются в одну емкость.

В случаях, подлежащих выполнению формальной биопсии, возможно использование тонкоигольной пункции простаты с цитологическим исследованием мазков, приготовленных из пунктата.

Прицельная биопсия стадирующая показана при РПЖ СТ2a-b, T3aN0 M0 – (биоптаты из 3 зон в обеих долях простаты).

Дополнительно для гистологического исследования должны быть получены участки ткани из семенных пузырьков, сосудисто-нервных пучков, верхушки ПЖ, из области начала уретры и из парапростатической клетчатки.

Информативность установления степени местной распространенности РПЖ по результатам биопсии в сравнении с гистологическим исследованием препарата – 50–60%.

Прицельная биопсия очага в ПЖ показана при РПЖ СТ2a-b,3aN0 M0.

Биопсия выполняется под контролем ПРИ – очаг ощущается при пальцевом исследовании.

Биопсия может быть выполнена под контролем ТРУЗИ в случаях, когда очаг плохо определяется в ходе ПРИ, но хорошо визуализируется в ТРУЗИ.

Биопсия поисковая многоместная показана при РПЖ СТ1с, T2aN0M0 и при подозрении на РПЖ.

Неизвестно, есть ли у пациента РПЖ или нет, но биопсия в ТРУЗИ обеспечивает попадание иглы в зоны наиболее вероятной локализации ракового процесса.

На схемах задней поверхности простаты (рис. 20–22) приводим точки введения иглы при выполнении многоместной трансректальной биопсии ПЖ.

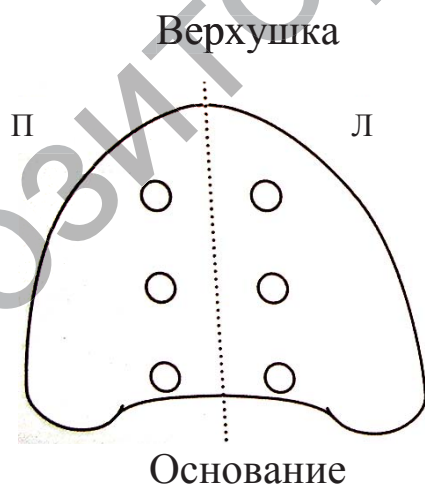


Рисунок 20 – Шестиместная (3x2) стандартная поисковая биопсия
(ПСА более 10 нг/мл, когда ПРИ соответствует ДГПЖ)

Расширенные протоколы биопсии предстательной железы и выявляемость РПЖ

Большое количество проспективных исследований, сравнивающих разные тактические подходы к биопсии ПЖ, показывают, что шестиместная биопсия периферической зоны простаты является недостаточной и количество пункций должно быть увеличено, как и расширены зоны получения биоптатов. Необходимо выполнять пункции более латерально в центральной зоне и в области верхушки ПЖ.

В связи с этим оригинальная методика К. Hodge et al. [30] была модифицирована.

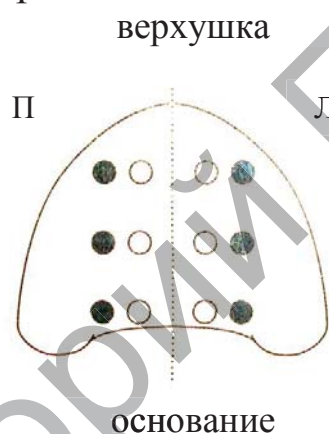


Рисунок 21 – Двенадцатиместная биопсия ПЖ (шестиместная (3x2) поисковая + дополнительно 3x2 пункции по краям периферической зоны) (ПСА 4,1–10,0 нг/мл, когда ПРИ позволяет заподозрить РПЖ)

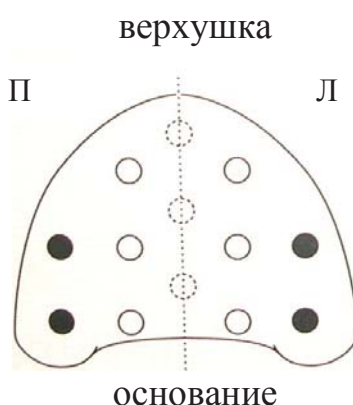


Рисунок 22 – Шестиместная стандартная биопсия (3x2) + дополнительных 2x2 пункции по боковым краям периферической зоны + 3 дополнительных пункции по средней линии (переходная зона) (при ПСА 4,1–10,0 нг/мл, когда ПРИ соответствует ДГПЖ)

При выполнении биопсии было предложено направлять иглу более латерально (т.н. латерализация пункции) с целью захвата большего количества ткани периферической зоны железы, где преимущественно и выявляется рак (рис. 23) [48]. Последним существенным нововведением была разработка в 1997 г. L. Eskew et al. [27] методики систематической расширенной биопсии, включавшей получение дополнительных столбиков ткани наряду со стандартными шестью.

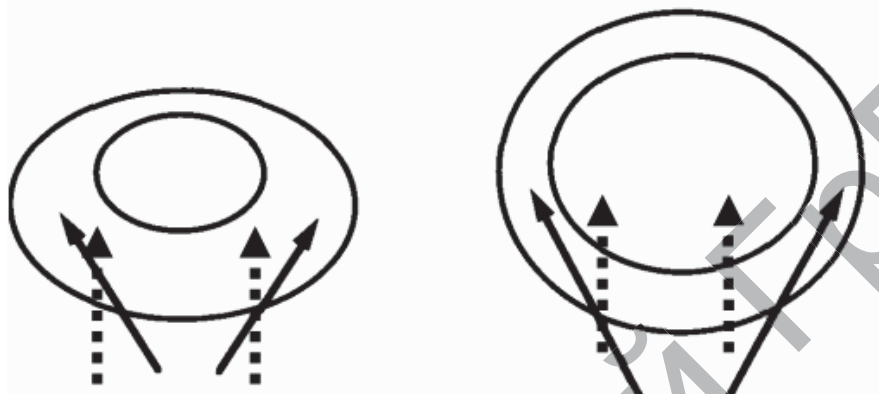


Рисунок 23 – Схема выполнения биопсии в случае нормальной предстательной железы (слева) и при ДГПЖ (справа)

Латеральное отклонение иглы (сплошная стрелка) позволяет получить максимальный объем ткани периферической зоны в отличие от стандартной биопсии (пунктирная стрелка) (По О.Г. Суконко и соавт. [7]).

Максимально расширенные протоколы биопсии ПЖ (20–30) позволяют выявлять РПЖ у мужчин, у которых первая и вторая биопсии при большой ПЖ и повышенном ПСА были отрицательными [9]. Выполнение биопсии предстательной железы по расширенному протоколу необходимо выполнять под обезболиванием [45] (рис. 24–25).

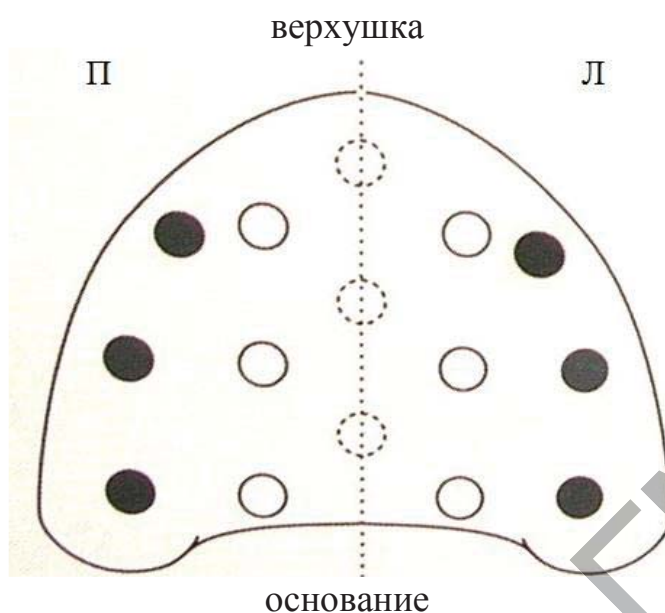
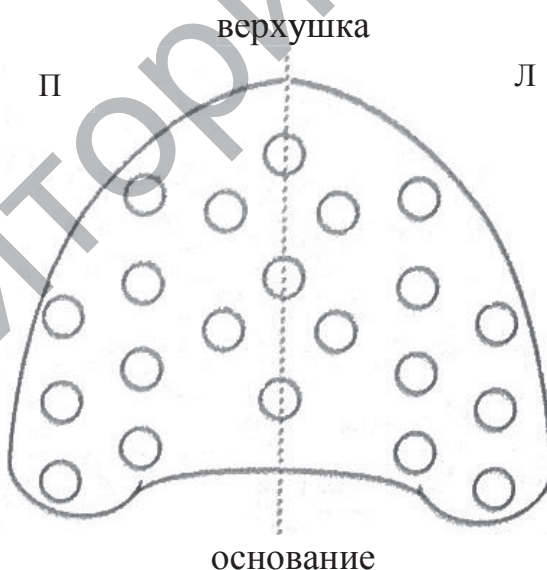


Рисунок 24 – Расширенный протокол повторной биопсии ПЖ
 (15-местная биопсия при большой ПЖ и высокой концентрации
 ПСА, когда ПРИ подозрительно на РПЖ).
 Шестиместная стандартная (3x2) + шестиместная боковая (3x2) +
 переходная зона (3x1).



**Рисунок 25 – Максимально расширенный протокол повторной
 биопсии ПЖ (большая простата, высокая концентрация ПСА,
 когда ПРИ подозрительно на РПЖ)**
 Шестиместная латеральная (3x2) + восьмиместная боковая (4x2) +
 четырехместная переходной зоны (2x2) + 3x1 по средней линии

Выбор метода биопсии предстательной железы

Выбор методики выполнения биопсии ПЖ иногда затруднителен. Без сомнения, биопсия ПЖ в каждом конкретном случае должна быть наиболее простой в техническом исполнении, наиболее дешевой и безопасной при обеспечении получения материала, достаточного для качественного гистологического исследования. Несомненно, на выбор методики биопсии определяющее значение имеет наличие соответствующего оборудования.

В каждом урологическом кабинете поликлиник должны быть условия для выполнения одного из двух способов пункционной биопсии ПЖ: тонкоигольной биопсии с получением материала для цитологического исследования и промежностной пункционной тканевой биопсии иглой типа Tru-Cut.

В урологическом стационаре необходимо наличие биопсийного пистолета и трубчатого проводника для трансректального проведения иглы к предстательной железе. Необходимо наличие ультразвукового сканера с ректальным датчиком, оснащенный направляющим каналом для выполнения трансректальной биопсии под ультразвуковым наведением.

Несмотря на относительно большой выбор методик биопсии ПЖ, необходимо учитывать цели, стоящие перед биопсией:

- планируемая биопсия имеет только диагностическое значение (рак – да или нет);
- планируемая биопсия имеет диагностическое значение в широком смысле слова относительно РПЖ (степень местной распространенности РПЖ по критерию "Т", степень дифференцировки клеток – категория G; степень дифференцировки клеток по шкале Gleason; в каком количестве биопсированных столбиков ткани простаты обнаружены раковые клетки и т.д.).

Цель биопсии – подтверждение РПЖ в следующих случаях.

Пациент, у которого заподозрен РПЖ на основании положительного ПРИ (ПРИ +), которому в случае РПЖ будет показано паллиативное лечение.

С учетом возраста пациента, степень местного распространения РПЖ (Т3-4), наличие лимфогенных или гематогенных метастазов, высокая концентрация ПСА или общее тяжелое состояние пациента или его желание лечиться только консервативными методами. В этих случаях должен быть выбран наиболее простой из доступных способов гистологического подтверждения РПЖ. В этих случаях может быть использована тонкоигольная биопсия простаты с получением материала для цитологического исследования, но может быть выполнена и трансректальная пункционная биопсия иглой Tru-Cut с использованием биопсийного пистолета под контролем пальца.

Цель биопсии – расширенная диагностика РПЖ

Пациент, у которого при ректальном исследовании обнаружены признаки РПЖ (ПРИ +), предположительно пациенту может быть выполнена радикальная простатэктомия (РПЖ Т1-2).

В этих случаях необходимо выполнение пункционной трансректальной биопсии с ультразвуковым наведением биопсийной иглы Tru-Cut с использованием биопсийного пистолета. Выполняются пункции опухолевых очагов под УЗИ наведением, а также очагов без признаков опухолевого поражения.

Пациенты с ПРИ(-), у которых РПЖ заподозрен в связи с повышением ПСА.

Выполняется шестиместная поисковая трансректальная биопсия с ультразвуковым наведением иглы.

Осложнения пункционной биопсии предстательной железы

В большинстве случаев осложнений, связанных с пункционной биопсией ПЖ, не наблюдается. Однако пациенты должны быть информированы о том, что после процедуры могут развиваться осложнения в виде инфекционного процесса в ПЖ или в виде кровотечения из прямой кишки. [41, 42].

Иногда может образоваться гематома в области промежности, которая обычно не требует специального лечения или может отмечаться умеренная гематурия. В ряде случаев наблюдается повышение температуры тела до 38°C.

Пациента необходимо предупредить о возможном появлении кратковременного поноса и наличия крови в кале, а также кратковременных дизурических расстройств. Иногда может появиться кратковременная уретроррагия и гемоспермия.

В целом частота встречаемости серьезных осложнений невелика и составляет, по данным зарубежных авторов, 1–2%. Все осложнения биопсии ПЖ условно разделяют на незначительные (гематурия, гемоспермия, боли в области промежности и прямой кишки разной степени выраженности) и серьезные (простатит, орхоэпидидимит, острая задержка мочеиспускания, кровотечение из прямой кишки, потеря сознания во время биопсии).

После завершения процедуры биопсии необходимо убедиться в отсутствии продолжающегося кровотечения из прямой кишки или уретры и обратить особое внимание пациента на возможные негативные проявления вследствие биопсии ПЖ. При амбулаторном выполнении биопсии пациент обязательно должен знать, куда он может обратиться за экстренной помощью при возникновении серьезного осложнения.

Наиболее серьезным осложнением является бактериемия, которая может сопровождаться септициемией с витальным риском вследствие септического шока при отсутствии немедленной адекватной парентеральной антибакте-

риальной терапии. Возможно также возникновение острого простатита с общими проявлениями (лихорадка, озноб) и симптомами нижних мочевыводящих путей (учащенное, малообъемное, резко болезненное мочеиспускание).

Эти осложнения развиваются в случаях плохой подготовки прямой кишки, когда игла проходит через каловые массы. Наиболее частыми проявлениями инфекционных осложнений являются: повышение температуры тела, болевые ощущения в промежности. Гематурия, появление крови в кале или гемоспермия являются результатом самой пункции. Перечисленные симптомы быстро проходят. Только иногда требуется антибактериальная терапия.

Риск развития серьезных осложнений снижается при проведении профилактической антибактериальной терапии. [25, 27, 50].

При появлении гипертермии выше $38,5^{\circ}\text{C}$, озноба, при ухудшении общего состояния, выраженной дизурии пациент должен быть госпитализирован для проведения парентерального лечения двумя антибактериальными препаратами.

Осложнения в виде ректоррагии, гематурии и гемоспермии встречаются довольно часто. Выделение крови из прямой кишки и примесь крови в моче, как правило, проходят в течение нескольких часов, но могут сохраняться и несколько дней, а гемоспермия – несколько недель.

При интенсивном выделении крови из прямой кишки в ходе биопсии рекомендуется легкая компрессия простаты ультразвуковым датчиком на 5–10 минут или кратковременный массаж предстательной железы пальцем с последующей возможной установкой тампона в прямую кишку на несколько часов. При сохраняющейся ректоррагии в прямую кишку вводят катетер Фолея (с баллоном, наполненным до 30 мл) и фиксируют в натяжении.

Необходимость наложения швов на кровоточащий сосуд стенки прямой кишки или уретроцистоскопия для удаления сгустков крови из мочевого пузыря после перенесенной биопсии ПЖ относятся к казуистике.

Повышение эффективности биопсии предстательной железы

Поскольку единственным методом, позволяющим подтвердить РПЖ, является морфологическое исследование, то к биопсии ПЖ предъявляются повышенные требования как в плане технического выполнения, так и трактовки микроскопической картины в полученном материале.

В последние годы всеми исследователями отмечается, что значительная часть биопсий ПЖ, выполненных в случаях клинического подозрения на РПЖ, оказывается «отрицательной». Так, после первой биопсии ПЖ рак подтверждается только у 20–40% пациентов, подвергнутых этому исследованию. В остальных 60–80% случаев РПЖ не подтверждается, что позволяет говорить, с одной стороны, о высокой частоте «напрасных» биопсий, а с другой – о высокой частоте неинформативных биопсий, поскольку подозрение на РПЖ остается и требуется повторная биопсия.

В связи со сказанным, в настоящем разделе мы хотим осветить вопрос о повышении эффективности биопсии ПЖ и о повторных биопсиях.

Чем можно объяснить высокий % «отрицательных» биопсий в общем количестве исследований у пациентов, у которых подозревается РПЖ? Это можно объяснить тремя моментами: 1) биопсийная игла не попала в зону локализации опухолевого очага (1 биоптат составляет примерно 1/700 часть массы простаты), 2) ошибки в трактовке микроскопической картины биопсированного материала и 3) у пациента нет РПЖ и биопсия оказалась «напрасной», при в общем то высокой информативности исследования.

В наших наблюдениях частота «положительных» первых биопсий до внедрения исследования ПСА составляла 80%, что объясняется первичным обращением за медицинской помощью пациентов с РПЖ в стадии Т3-4. В настоящее время (с внедрением в практику исследования ПСА) частота первых «положительных» биопсий

снизилась до 30–40%, а 60–70% биопсий оказываются «отрицательными». Поэтому повышение эффективности биопсии ПЖ может быть достигнуто за счет обоснованного сокращения показаний к биопсии.

Что надо понимать под «повышением эффективности биопсии предстательной железы» в случаях подозрения на РПЖ?

Повышение эффективности биопсии предстательной железы – это повышение выявляемости РПЖ путем биопсии при одновременном снижении частоты «отрицательных» биопсий за счет сокращения количества «напрасных» биопсий и сокращения частоты не попадания иглы в опухолевый очаг.

Биопсия ПЖ рекомендуется значительному количеству пациентов, у которых единственным показанием является концентрация ПСА в пределах 4,1–10,0 нг/мл. Уже сегодня считается, что количество биопсий ПЖ можно сократить на 20% за счет более строгого отбора пациентов для этого исследования.

Таким образом, повышение информативности биопсии ПЖ в плане выявления начальных форм РПЖ может быть осуществлено за счет повышения количества биоптатов и расширения пунктируемых зон (расширенные протоколы биопсии), а также за счет более строгого отбора пациентов для биопсии, используя дополнительные параметры ПСА и новые специфические маркеры РПЖ. С целью повышения эффективности повторной биопсии и может быть применена методика сатурационной (3-D стереотаксической) биопсии.

Мы располагаем анализом результатов 387 биопсий ПЖ. Среди них *формальных биопсий было 135, прицельных – 152; поисковых – 100.*

Среди 135 пациентов с РПЖ T3-4N0,1M0,1 отмечены типичные изменения со стороны ПЖ в ходе выполнения ПРИ (увеличенная плотная, бугристая предстательная железа), ПСА колебался от 21 до 158 нг/мл. У 54 пациентов на

урограммах выявлены метастазы в костях таза и(или) в позвонках. Концентрация общего ПСА у всех была в пределах 25–140 нг/мл. Морфологическое подтверждение диагноза получено путем выполнения *формальной* биопсии. Получали 2 столбика ткани ПЖ путем трансректальной или промежностной пункции под пальцевым контролем. Использовали различные биопсийные устройства. Уже первая биопсия позволила подтвердить РПЖ у 127 человек. У 8 человек в биоптатах клетки рака не были обнаружены.

Повторно биопсия выполнена 7 пациентам спустя 5–8 дней после первой процедуры. Было получено по 4 фрагмента ткани простаты путем трансректальной пункции под пальцевым контролем. РПЖ подтвержден у 7.

Прицельная биопсия выполнена 152 пациентам. Уровень ПСА у них был в пределах 5,6–15,0 нг/мл, при ректальном исследовании плотный узел в одной доле выявлен у 48 чел. и у 104 отмечено уплотнение обеих долей простаты. Была выполнена 4-местная (86) и 6-местная (66) прицельная биопсия. Под пальцевым контролем биопсия выполнена в 111 случаях и под контролем ТРУЗИ – в 41.

Результаты гистологического исследования биоптатов после первой биопсии оказались следующими. РПЖ – 60; ДГПЖ – 57; хронический простатит – 22; ПИН отмечен в 9 случаях; фиброзно-мышечная ткань в биоптатах обнаружена у 4-х человек.

Среди 57 пациентов с диагностированной по данным первой биопсии ДГПЖ аденомэктомия выполнена 41. Гистологическое исследование операционного материала позволило выявить РПЖ у 3 человек. Повторно биопсия выполнена 7 из этой группы – РПЖ выявлен у 2.

Среди 22 пациентов с хроническим простатитом по данным первой биопсии повторная биопсия выполнена 16 пациентам спустя 3–6 месяцев в силу сохраняющегося повышения ПСА, несмотря на проведенную антибактериальную терапию. РПЖ выявлен у 3, у остальных – ДГПЖ и хронический простатит.

Среди 9 человек с диагностированной ПИН биопсия выполнена 7 через 3–4 месяца после первой биопсии. РПЖ выявлен у 3.

Во всех случаях повторная биопсия выполнялась под пальцевым контролем, поскольку пальпаторно в ПЖ четко определялся патологический очаг.

Таким образом, в группе пациентов, которым выполнена первая прицельная биопсия в патологический очаг при повышенном уровне ПСА, рак подтвержден в 60 случаях ($39,4 \pm 3,9\%$) и ПИН – в 9 ($5,9 \pm 1,9\%$). Не оказалось рака в материале, полученном в процессе первой биопсии в 92 случаях («отрицательная биопсия» $60,5 \pm 3,9\%$). Морфологическим исследованием (после аденомэктомии у 41 и повторной биопсии у 34, всего 75 повторных морфологических исследований) рак подтвержден у 11 чел. ($14,6 \pm 4,0\%$). 13 чел. не подверглись повторной биопсии по разным причинам, хотя при ректальном исследовании подозрение на РПЖ сохранялось, а ПСА составлял от 8,1 до 12,3 нг/мл.

Поисковая биопсия выполнена 100 пациентам в силу повышения уровня ПСА в сыворотке крови от 8,6 до 16,9 нг/мл. Пальпаторно состояние простаты соответствовало ДГПЖ (78), или склерозу простаты (22). У всех уровень общего ПСА превышал возрастную норму. У 27 чел. оценено отношение свободного ПСА к общему. У 19 это отношение составило $< 15\%$, у 8 – $> 15\%$.

Результаты гистологического исследования биоптатов после первой биопсии следующие: РПЖ – 21; ПИН – 18; хронический простатит – 9; ДГПЖ – 52.

Среди 52 пациентов с ДГПЖ, подтвержденной биопсией ПЖ, аденомэктомия выполнена 41. РПЖ при гистологическом исследовании операционного материала диагностирован у 2.

Среди 11 не оперированных пациентов с ДГПЖ повторная биопсия выполнена 4 (ПСА 6,8–11,6 нг/мл). Выполнялась 15-местная биопсия – рака не выявлено.

Среди 18 пациентов с ПИН через 3–6 месяцев после первой биопсии вторая (повторная) биопсия выполнена 13

(при ПСА 7,8–11,0) – РПЖ подтвержден у 3, у 10 повторно выявлена ПИН. Пациенты наблюдаются.

Среди 9 чел. с хроническим простатитом повторная биопсия выполнена 6 – рак не выявлен.

Таким образом, повторное морфологическое исследование после поисковой первой биопсии, выполненное 64 пациентам, позволило выявить РПЖ еще у 5 чел. (7,8±3,2%).

Следовательно, среди 100 пациентов с повышенным уровнем ПСА и отрицательными результатами ПРИ рак ПЖ выявлен у 26 чел. (26%). Следовательно, ПЦ (+) общего ПСА в пределах 4,1–10,0 в выявлении РПЖ составила в наших наблюдениях 26%. А 74 пациентам биопсия была выполнена «напрасно». Это говорит о том, что если уровень ПСА находится в пределах 4,1–10,0 нг/мл, а результаты ПРИ отрицательные, то необходимо выполнять ТРУЗИ и использовать расчетные показатели ПСА, что позволит снизить частоту «напрасных» биопсий за счет обоснованного отказа от их выполнения.

Повторная биопсия предстательной железы

Теперь остановимся на случаях, когда проведенной биопсией РПЖ не выявляется, но подозрение на РПЖ по результатам ПРИ все же остается.

В общей сложности по нашим данным однозначно исключить РПЖ в случаях отрицательной первой биопсии ПЖ было невозможно в 37% случаев.

Отсутствие в полученных образцах тканей предстательной железы опухолевых клеток, особенно в случае выполненной 6-местной биопсии, не является гарантией отсутствия у пациента РПЖ [9, 13, 14]. В связи с этим актуальным является вопрос о необходимости проведения повторной биопсии.

Показаниями для проведения повторной биопсии предстательной железы являются:

– наличие простатической интраэпителиальной неоплазии (ПИН) высокой степени или участков атипичной мелкоацинарной пролиферации, выявленной при первич-

ной биопсии (биопсия через 2 месяца);

– сохраняющееся повышение уровня ПСА в сыворотке крови или тенденция к росту ПСА более 0,75 нг/мл/год даже при отрицательных результатах первичной биопсии; (биопсия через 6 мес.);

– отношение f/tПСА <0,15 (биопсия через 2 месяца);

– ПСАД > 0,15 нг/см³ (биопсия через 2 месяца);

– объем простаты >45 см³ и объем переходной зоны >22,5 см³ (биопсия через 2 месяца);

– подозрение на нерадикальность лучевой терапии, проведенной по поводу локализованного РПЖ;

– при появлении подозрительных пальпируемых участков и/или изменений при УЗИ предстательной железы, не обнаруженных при предыдущих исследованиях;

– наличие данных за местный рецидив опухоли после радикальной простатэктомии.

Третья и четвертая биопсии ПЖ показаны пациентам, имеющим факторы повышенного риска обнаружения РПЖ: наличие ПИН высокой степени, рост уровня общего ПСА, снижение соотношения свободный ПСА/общий ПСА, скорость прироста ПСА выше 0,75 нг/мл/год, а также наличие атипичной мелкоацинарной пролиферации при предшествующих исследованиях.

По данным A. V. Vono [13], около 40% пациентов с отрицательной первой биопсией имеют показания для повторной биопсии.

На третью биопсию соглашается только 33% пациентов, которым это исследование предлагается, и то только в случаях появления клинических признаков заболевания ПЖ [13].

Третья биопсия позволяет установить еще 50% РПЖ, не выявленных в ходе второй биопсии.

Показаниями для третьей и четвертой биопсии являются:

1) ПСА > 10 нг/мл;

2) отрицательные прогностические факторы во второй и(или) третьей биопсиях (ПИН, атипичная пролиферация эпителия желез).

Некоторые исследователи считают, что надо выделять и показания для немедленной повторной биопсии ПЖ:

- 1) ПИН – тяжелая степень;
- 2) ПСА >20 нг/мл;
- 3) ПРИ – плотный очаг в ПЖ;
- 4) данные методов визуализации ПЖ и динамической сцинтиграфии костей, дающих основание подозревать РПЖ.

Факторы прогноза результатов повторной биопсии предстательной железы при ПСА 4,1–10,0 нг/мл

Как отмечалось выше, большинством европейских исследователей за нормальное содержание ПСА в сыворотке крови принято значение в 4,0 нг/мл. Но у 20% мужчин с таким уровнем ПСА все же имеет место РПЖ, а в 65% случаев этот уровень ПСА приводит к ошибочной диагностике РПЖ (ложно-положительный результат).

В наблюдениях В. Djavan et al. [26] у 1000 пациентов с концентрацией ПСА 4,1–10 нг/мл независимо от результатов ПРИ и ТРУЗИ была выполнена первая б-местная биопсия ПЖ, расширенная до биопсии из переходной зоны, что позволило выявить РПЖ в 22% случаев. Повторная биопсия позволила выявить РПЖ еще у 10% мужчин. Факторами прогноза в данных первой биопсии для выявления РПЖ при повторной биопсии явились отношение $f/t\text{ПСА} < 0,1$ и $\text{ПСAD(TZ)} > 0,22 \text{ нг/мл/см}^3$

Выявляемость РПЖ в повторных биопсиях ПЖ

По данным М. Remzi et al. [40], частота выявления РПЖ при повторных биопсиях ПЖ, независимо от факторов прогноза при разных уровнях ПСА в крови, составляет 23%. Для ПСА >10 нг/мл и <4 нг/мл частота выявляемости РПЖ в повторных биопсиях составляет, соответственно, 37% и 19%.

В литературе нет четких рекомендаций о сроках выполнения повторной биопсии ПЖ. Однако отмечается,

что повторная биопсия может быть выполнена сразу после получения заключения по первому исследованию, но чаще выполняется в течение первых 6 недель после первой биопсии. Может быть выполнена отсроченная биопсия в сроки 12–19 месяцев. И чем больше срок от первой биопсии, тем выше % выявления РПЖ во второй биопсии.

Особенности повторной биопсии предстательной железы

По технике выполнения повторных биопсий также нет конкретных рекомендаций. Считается, что традиционная шестиместная биопсия ПЖ не позволяет выявить от 7 до 20% РПЖ. Поэтому предлагается в повторной биопсии увеличивать количество получаемого материала путем выполнения 8–12 пункций, особенно при объеме ПЖ более 50 см³.

В настоящее время рекомендуются выполнять повторную биопсию по одной из приведенных ниже техник расширенных биопсий.

10- и 12-местная биопсия:

Биопсия с включением краевых отделов периферической зоны ПЖ (пункции под углом 30°) и участков переходной зоны.

Расширенный протокол биопсии – 15–30-местная биопсия из 6 областей простаты (Точки введения биопсийной иглы при расширенных протоколах биопсии простаты приведены на рис. 21, 23 и 24).

При выполнении повторной поисковой биопсии мы используем 15-местную методику: по 6 пунктатов из каждой доли и три – из переходной зоны.

В подтверждение сказанного приводим данные польских урологов Камиля Бужинского и Марека Липинского. Авторы изучили результаты обследования 112 пациентов с клиническими проявлениями расстройств мочеиспускания, у которых ПРИ выявило изменения, подозрительные на РПЖ. Всем им выполнено исследование крови на ПСА и независимо от концентрации ПСА выполнена 6-местная биопсия ПЖ.

Пациенты были разделены на 3 группы:

Группа I – пациенты с концентрацией общего ПСА $\leq 4,0$ нг/мл (24 чел).

Группа II – пациенты с ПСА 4,1–10,0 нг/мл (30 чел.).

Группа III – пациенты с ПСА выше 10,0 нг/мл (58 чел.).

Результаты шестиместной биопсии ПЖ у всех 112 пациентов в зависимости от концентрации общего ПСА приведены в табл. 29.

Таблица 29

Результаты гистологического исследования биоптатов предстательной железы, полученных при первой биопсии у 112 пациентов

Группы пациентов	Частота «положительных» биопсий (подтверждение РПЖ)	Частота «отрицательных» биопсий
Группа I ПСА $\leq 4,0$ нг/мл (n=24)	6 (25,0 \pm 8,8%)	18 (75,0%)
Группа II ПСА = 4,1-10,0 нг/мл (n=30)	8 (26,7 \pm 8,0%)	22 (73,3%)
Группа III ПСА $\geq 10,1$ нг/мл (n=58)	44 (75,9 \pm 5,6%)	14 (24,1%)
Всего 112	58 (51,8 \pm 4,7%)	54 (48,2 \pm 4,7%)

У 22 пациентов из группы II и у 14 – из группы III с «отрицательной» первой биопсией уровень общего ПСА спустя 2-3 месяца оставался в значениях 5,6–9,8 нг/мл у пациентов из группы II и в значениях 15,2–19,8 нг/мл у пациентов из группы III. Это заставило провести повторную биопсию предстательной железы. Повторная биопсия (из 12 точек) позволила выявить РПЖ еще у 8 пациентов (36,4 \pm 10,3%) из группы II и у 10 человек (71,4 \pm 12,1%) из группы III (табл. 30).

Таблица 30

Результаты гистологического исследования биоптатов ПЖ пациентов из групп II и III после двенадцатиместной повторной биопсии

Группы пациентов	"Положительная" биопсия (РПЖ +) (%)	"Отрицательная" биопсия (РПЖ –) (%)
Группа II (n = 22)	8 (36,4±10,3%)	14 (63,6±10,3%)
Группа III (n =14)	10 (71,4±12,1%)	4 (28,6±12,1%)
Всего	18 (50,0±8,3%)	18 (50,0±8,3%)

В результате двух биопсий РПЖ подтвержден у 16 пациентов (53,3±9,1%) из группы II и у 54 (93,1±3,3%) – из группы III (табл. 31).

Таблица 31

Выявляемость РПЖ по результатам двух биопсий ПЖ в группах пациентов II и III

Группы пациентов	Подтверждение РПЖ (%)	РПЖ не выявлен (%)
Группа II (n =30)	16 (53,3%)	14 (46,7%)
Группа (n =58)	54 (93,1%)	4 (6,9%)

Таким образом, у мужчин при концентрации общего ПСА в пределах 0,0–4,0 нг/мл и в случаях положительных результатов ПРИ в 25% имеет место РПЖ, что заставляет рассматривать вопрос о повторной биопсии ПЖ у таких пациентов в случае «отрицательной» первой биопсии.

У пациентов при концентрации общего ПСА в пределах 4,1–10,0 нг/мл с положительными результатами ПРИ в 53,3±9,1% случаев имеет место РПЖ.

У пациентов с концентрацией общего ПСА больше 10,0 нг/мл в случаях положительных результатов ПРИ в 93,1±3,3% имеет место РПЖ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время единственным методом диагностики РПЖ является морфологическое исследование. Методы визуализации предстательной железы и определение маркеров РПЖ используются на разных этапах первичной или уточняющей диагностики только для отбора пациентов для биопсии. При этом выбор метода обнаружения признаков, подозрительных на РПЖ, не должен основываться только на одном методе, необходимо объединение возможностей всех трех методов: ПРИ, ПСА, ТРУЗИ.

Диагностика РПЖ, особенно ранних его форм, представляет сегодня определенные сложности, с одной стороны, в силу схожести симптомов с ДГПЖ и хроническим простатитом, а с другой – у значительной части пациентов пальцевое ректальное исследование не позволяет выявить изменения, характерные для РПЖ.

Ситуация изменилась после внедрения в практику определения в практику определения ПСА. Повышение концентрации ПСА в сыворотке крови пациентов свидетельствует о каком-то заболевании ПЖ, возможно и о раке. Поэтому повышение концентрации ПСА в сыворотке крови даже в пределах 4,1–10,0 нг/мл может быть вызвано и РПЖ, а у части пациентов даже содержание ПСА 3,0 нг/мл может быть следствием РПЖ. Лучевые методы диагностики хотя и позволяют более обоснованно ставить показания для биопсии ПЖ в силу обнаружения изменений в структуре железы, все же у части пациентов с начальными формами РПЖ не позволяют выявить признаки, подозрительные на РПЖ. Поскольку ПСА не является маркером РПЖ, а является органоспецифическим маркером, то и расчетные параметры ПСА не дают гарантии точной диагностики. Поэтому сегодня биопсия ПЖ, выполняемая в случаях повышения концентрации общего ПСА, выступает основным методом подтверждения или исключения РПЖ. А раннее выявление РПЖ стало возможным только ценой значительного количества "напрасных" биопсий.

Разработка и внедрение в практику маркеров, специфических для РПЖ, позволит улучшить диагностику рака и

одновременно сократить количество "напрасных" биопсий. А на этапе сегодняшних достижений медицины улучшение диагностики РПЖ возможно на пути методологически правильно организованного скрининга, использования самых современных ультразвуковых методов, таких как эластография, гистосканнинг, а также возможностей инновационных магнитно-резонансных технологий.

Кроме того, уже первая биопсия должна быть 12-15-местной, что повысит вероятность попадания иглы в опухолевый очаг.

Репозиторий ГРГМУ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ДГПЖ – доброкачественная гиперплазия предстательной железы

ДЧ – диагностическая чувствительность

ДС – диагностическая специфичность

ДЭ – диагностическая эффективность

ИП – истинно положительный результат исследования

КПФ – кислая простатическая фосфатаза

ЛТ – лучевая терапия

МРТ – магнитно-резонансная томография

МРС – магнитно-резонансная спектроскопия

МСКТ – многосрезовая спиральная компьютерная томография

ОЩФ – общая щелочная фосфатаза

ПИН – простатическая интраэпителиальная неоплазия

ПЖ – предстательная железа

ПСА – простат-специфический антиген

ПЦ(+)
исследования

ПЦ(-)
исследования

ПРИ – пальцевое ректальное исследование

РПЖ – рак предстательной железы

ТАБ – тонкоигольная аспирационная биопсия

ТРУЗИ – трансректальное ультразвуковое исследование

ТУРП – трансуретральная резекция простаты

ТУР – трансуретральная резекция

УЗИ – ультразвуковое исследование

fPSA (free PSA) – концентрация свободного ПСА

PCSA3 (prostate cancer antigen) – раковый простатический антиген

PPSA (predicted PSA) – теоретическая концентрация ПСА в сыворотке крови

PSAD (PSA-density) – плотность ПСА

PSAV (PSA velocity) – скорость прироста ПСА за год

PSADTZ (PSA density – transition zone); плотность ПСА в объеме переходной зоны простаты

tPSA (total PSA) – концентрация общего ПСА

PSAT – плотность ПСА в объеме центральной зоны

ЛИТЕРАТУРА

1. Анализ уронефрологической заболеваемости в РФ по данным официальной статистики / О.И. Аполихин [и др.] // Экспериментальная и клиническая урология. – 2010. – № 1. – С. 4-12.
2. Урология : нац. рук. / Н.А. Лопаткин [и др.] ; под ред. Н.А. Лопаткина. – Москва, 2009. – 1021 с.
3. Оптимизация ранней диагностики заболеваний предстательной железы в условиях мегаполиса / Н.А. Лопаткин [и др.] // Урология. – 2009. – № 5. – С. 50-54.
4. Матвеев, Б.П. Рак предстательной железы / Б.П. Матвеев, Б.В. Бухаркин, В.Б. Матвеев. – Москва, 1999. – 154 с.
5. Аденома предстательной железы и простат-специфический антиген в пределах «серой зоны» / Н.А. Нечипоренко [и др.] // Лазерная и фотодинамическая терапия в медицине : сб. науч. тр. науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвящ. 50-летию каф. хирург. болезней № 2 с курсом урологии, 7 окт. 2011 г. – Гродно, 2011. – С. 158-161.
6. Пушкарь, Д.Ю. Радикальная простатэктомия. – Москва, 2004. – 167 с.
7. Ранняя диагностика рака предстательной железы : обзор лит. / О.Г. Суконко [и др.] ; ГУ «НИИ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» [Электронный ресурс]. – Режим доступа : <http://urobel.uroweb.ru/news/id-27>.
8. For the PLCO Project Team. Mortality Results from a Randomized Prostate-Cancer Screening Trial / G.L. Andriole [et.al.] // New Engl. J. Med. – 2009. – Vol. 360 (13). – P. 1310-1319.
9. Antoniewicz, A. Biopsja stercza / A. Antoniewicz. – Toruń, 2002. – 123 s.
10. How to decrease pain during transrectal ultrasound guided prostate biopsy: a look at the literature / R. Autorino [et al.] // J. Urol. – 2005. – Vol. 174. – P. 2091-2097.
11. Babaian, R.J. Extendel field prostate biopsy enhances cancer detection / R.J. Babaian // Urol. – 2000. – Vol. 55. –

P. 453-456.

12. Barry, M.J. Screening for Prostate Cancer – The Controversy That Refuses to Die / M.J. Barry // *New Engl. J. Med.* – 2009. – Vol. 360. – P. 178-183.

13. Bono, A.V. Strategy in negative prostate biopsy / A.V. Bono // *Third International Galician Urological Meeting.* – Kraków : Media Co-worker, 2000. – P. 2-5.

14. Borkowski, A. Choroby gruczołu krokowego / A. Borkowski, A. Borówka. – Warszawa, 1997. – 394 s.

15. Bunting, P.S. A guide to the interpretation of serum prostate specific antigen levels / P.S. Bunting // *Clin. Biochem.* – 1995. – Vol. 28. – P. 221-241.

16. Prostate-cancer mortality in the USA and UK in 1975-2004: an ecological study / S.M. Collin [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2008. – Vol. 9, № 5. – P. 445-452.

17. Longitudinal evaluation of prostatespecific antigen in men with and without prostate disease / H.B. Carter [et al.] // *JAMA.* – 1992. – Vol. 267. – P. 2215-2220.

18. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: Results of a multicenter clinical trial of 6630 men / W.J. Catalona [et al.] // *J. Urol.* – 1994. – Vol. 151. – P. 1283-1287.

19. Selection of optimal prostate specific antigen cutoffs for early detection of prostate cancer: receiver operating characteristic curves / W.J. Catalona [et al.] // *J. Urol.* – 1994. – Vol. 152. – P. 2037-2042.

20. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial / W.J. Catalona [et al.] // *JAMA.* – 1998. – Vol. 279. – P. 1542-1547.

21. Technical considerations when obtaining and interpreting prostatic biopsies from men with suspicion of early prostate cancer : Part I / B. Chappell [et al.] // *BJU Int.* – 2005. – Vol. 95. – P. 1135-1140.

22. Serum prostate specific antigen complexed to alpha 1-antichymotrypsin as an indicator of prostate cancer / A. Chris-

tensson [et al.] // J. Urol. (Baltimore). – 1993. – Vol. 150. – P. 100-105.

23. Cockett, A.T. Local recurrence after radical prostatectomy; Characteristics in size, location, and relationship to prostate-specific antigen and surgical margins / A.T. Cockett // Urology. – 1996. – Vol. 47. – P. 231-235.

24. Cooner, W.H. Age-specific PSA reference ranges compared with the 0,0-4,0 ng/ml reference range in men >60 years of age / W.H. Cooner // J. Urol. (Baltimore). – 1994. – Vol. 151. – P. 449-454.

25. Prevention of bacterial endocarditis: recommendations by the American Heart Association / A.S. Dajani [et al.] // JAMA. – 1997. – Vol. 277. – P. 1794-1799.

26. Optimal predictors of prostate cancer on repeat prostate biopsy: a prospective study of 1051 men / B. Djavan [et al.] // J. Urol. – 2000. – Vol. 163. – P. 1144-1149.

27. Systematic 5 region prostate biopsy is superior to sextant method for diagnosing carcinoma of the prostate / L.A. Eskew [et al.] // J. Urol. – 1997. – Vol. 157. – P. 199-203.

28. Gretzer, M.B. PSA markers in prostate cancer detection / M.B. Gretzer, A.W. Partin // Urol. Clin. N. Am. – 2003. – Vol. 30. – P. 677-686.

29. Guidelines on Prostate Cancer / A. Heidenreich [et al.] ; European Association of Urology [Electronic resource]. – Mode of access : http://www.uroweb.org/gls/pockets/english/07Prostate_Cancer.pdf.

30. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal prostate biopsies of the prostate / K.K. Hodge [et al.] // J. Urol. – 1989. – Vol. 142. – P. 71-75.

31. Transrectal ultrasound in the diagnosis of prostate cancer: Location, echogenicity, histopathology, and staging / F. Lee [et al.] // Prostate. – 1985. – Vol. 7. – P. 117-129.

32. Demonstration of the role of prostate-specific antigen in semen liquefaction by two-dimensional electrophoresis / F. Lee [et al.] // J. Androl. – 1989. – Vol. 10. – P. 432-438.

33. Determination of prostate volume with transrectal ultrasound for cancer screening / P.J. Littrup [et al.] // Radiology.

– 1991. – Vol. 179. – P. 49-53.

34. McNeal, J. Normal histology of the prostate // Am. J. Surg. Pathol. – 1988. – Vol. 12. – P. 619-633.

35. Transrectal ultrasound guided prostate nerve blockade eases systematic needle biopsy of the prostate / P.A. Nash [et al.] // J. Urol. – 1996. – Vol. 155. – P. 607-609.

36. Prostate specific antigen density in patients with histologically proven prostate carcinoma / M. Nishiya [et al.] // Cancer. – 1994. – Vol. 74. – P. 3002-3009.

37. Oesterling, J.E. Influence of patient age on the serum PSA concentration: an important clinical observation // Urol. Clin. N. Amer. – 1993. – Vol. 20. – P.671-675.

38. Prostate cancer screening: issues and controversies / M. O'Shaughnessy [et al.] // Minn Med. – 2010. – Vol. 93, № 8. – P. 39-44.

39. Ultrasound-guided prostate biopsy. Biopsy gun superior to aspiration / H. Ragde [et al.] // Urol. – 1988. – Vol. 32. – P. 503-506.

40. Optimal combination of PSA based parameters to predict the outcome of repeat prostate biopsy / M. Remzi [et al.] // Eur. Urol. – 2000. – Vol. 37, suppl. № 2. – P. 75-79.

41. Rodriguez L.V. Risks and complications of transrectal ultrasound guided prostate needle biopsy: a prospective study and review of the literature // J. Urol. – 1998. – Vol. 160. – P. 2115-2119.

42. Prospective study comparing two methods of anaesthesia for prostate biopsies: apex periprostatic nerve block versus intrarectal lidocaine gel: review of the literature / A. Rodriguez [et al.] // Eur. Urol. – 2003. – Vol. 44. – P. 195-199.

43. Screening and Prostate-Cancer Mortality in a Randomized European Study / F.H. Schröder [et.al.] // New Engl. J. Med. – 2009. – Vol. 360 (13). – P. 1320-1328.

44. Six additional systematic lateral cores enhance sextant biopsy prediction of pathological features at radical prostatectomy / H. Singh [et al.] // J. Urol. – 2004. – Vol. 171. – P. 204-209.

45. Soloway, M.S. Periprostatic local anesthesia before ultrasound guided prostate biopsy // J. Urol. – 2000. – Vol. 163. –

P. 172-176.

46. Stamey, T.A. Pitfalls interpreting prostate specific antigen velocity // J. Urol. (Baltimore). – 1996. – Vol. 155. – P. 1657-1661.

47. Efficacy of transrectal ultrasound for identification of clinically undetected prostate cancer / M.K. Terris [et al.] // J. Urol. – 1991. – Vol. 7. – P. 117-129.

48. Detection of clinically significant prostate cancer by transrectal ultrasound-guided systematic biopsies / M.K. Terris [et al.] // J. Urol. – 1992. – Vol. 148. – P. 829-832.

49. Purification of a human prostate specific antigen / M.C. Wang [et al.] // Invest. Urol. – 1979. – Vol. 17. – P. 159-163.

50. Webb, N.R. Antibiotic prophylaxis for prostate biopsy // BJU Int. – 2002. – Vol. 89. – P. 824-828.

51. Yao, S.L. Understanding and appreciating overdiagnosis in the PSA era / S.L. Yao, G. Lu-Yao // J. Natl. Cancer Inst. – 2002. – Vol. 94, № 13. – P. 958-960.

Научное издание

Нечипоренко Николай Александрович
Нечипоренко Александр Николаевич
Юцевич Геннадий Владимирович

**ПРОСТАТ-СПЕЦИФИЧЕСКИЙ АНТИГЕН И
БИОПСИЯ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

Монография

Ответственный за выпуск В.В. Зинчук

Компьютерная верстка Е.П. Курстак
Корректор Л.С. Засельская

Подписано в печать 31.01.2014.
Формат 60x84/16. Бумага офсетная.
Гарнитура Таймс. Ризография.
Усл. печ.л. **6,74**. Уч.-изд.л. **4,15**. Тираж **100 экз.** Заказ **23**.

Издатель и полиграфическое исполнение
учреждение образования
«Гродненский государственный медицинский университет»

ЛИ № 02330/0548511 от 16.06.2009.
ЛП № 02330/445 от 18.12.2013.
Ул. Горького, 80, 230009, Гродно