

# Инновационные подходы диагностики рака предстательной железы

Боб Джаван

New York University School of Medicine, США

**В** настоящее время для диагностики и лечения рака предстательной железы (РПЖ) урологи используют рекомендации Американской (AUA) или Европейской (EAU) ассоциаций урологов, в которых с целью первичной диагностики РПЖ предлагается определять уровень простат-специфического антигена (PSA), выполнять ТРУЗИ предстательной железы и пальцевое ректальное исследование (ПРИ). При этом, рекомендации AUA не имеют жестких ограничений, т.е. врач имеет право не придерживаться их. В Европе же ситуация другая – у врача, не следующего рекомендациям, могут возникнуть юридические проблемы.

## НОВЫЙ ВЗГЛЯД НА PSA

В конце 80-х годов прошлого века повышение уровня PSA напрямую связывали с раком предстательной железы (РПЖ) – при повышении уровня PSA предполагалось, что у пациента имеется РПЖ. В конце 1990-х гг. ситуация изменилась благодаря скринингу РПЖ. Высокий уровень PSA уже не наблюдался так часто (таблица 1): у ряда пациентов с РПЖ уровень PSA находился в пределах 4 нг/мл (таблица 2). Поэтому стало невозможно проводить дифференцировку между ДГПЖ и РПЖ, опираясь только на PSA. Эту мысль

отразил Thomas Stamey в одной из своих работ, в которой говорилось о том, что эра PSA закончилась, и урологам надо изменить свое отношение к этому тесту.

PSA не может быть применен для стадирования РПЖ, его уровень у пациентов с клинически значимым и незначимым раком примерно одинаков. Однако PSA на данный момент все же является хорошим маркером прогнозирования риска развития рака. Поэтому в настоящее время подход к его использованию должен быть переосмыслен.

Рассмотрим результаты двух исследований скрининга рака простаты: PLCO (США) и ESRPC (Европа) (рисунок 1). Результаты американского исследования PLCO говорят о том, что скрининг РПЖ никак не влияет на смертность. Но в контрольной группе данного исследования многие пациенты хотя бы раз проверяли уровень PSA, т.к. в США почти все мужчины старшей возрастной группы знают свой уровень PSA. Более точным в отношении дизайна считается европейское исследование ESRPC, так как мужчины, вошедшие в контрольную группу, не подвергались скринингу PSA и процент контаминации был минимален. Результаты ESRPC, в отличие от PLCO, показали, что скрининг действительно снижает смертность от РПЖ. Очень важно помнить, что с тех пор, как в Европе стали применять анализ на PSA, смертность от РПЖ снизилась. Это может быть

## Innovative approaches in prostate cancer diagnostics

B. Djavan

связано как с улучшением методов лечения, так и с внедрением PSA-скрининга.

Еще одним плюсом PSA является прогнозирование риска. Если у мужчины 40 лет уровень PSA низкий (до 0,24 нг/мл), то и риск развития рака будет низким и составит 1%. В последующем такому мужчине не требуется исследование PSA 1 раз в 2-3 года после 50 лет. Но если уровень PSA будет находиться в пределах 0,24-0,35 нг/мл, то риск развития РПЖ возрастает в 2-4 раза. Показатели же PSA более 0,6 нг/мл говорят о высоком риске развития РПЖ, и в последующем пациенту необходимо выполнять скрининг PSA каждый год. Таким образом, изменение уровня PSA даже в очень малых пределах способно предсказать риск развития злокачественного заболевания предстательной железы в будущем.

В последние годы в урологической среде широко обсуждаются нормативы верхней границы PSA. Как известно, в настоящее время повсеместно верхней границей считается 4 нг/мл. В настоящее время, с точки зрения статистики данных исследований, полученных в последние годы, эту границу нужно

**Таблица 1. Корреляция между уровнем ПСА и интраоперационными находками при РПЭ: изменение корреляции во времени**

	24.08.1983–32.12.1988	p	01.01.1999–01.07. 2003	p
Число РПЭ	152		185	
Наибольший объем РПЖ (см <sup>3</sup> )	0,659	p < 0,0005	0,148	p < 0,045
Инвазия капсулы (см)	0,539	p < 0,0005	0,033	p < 0,653
Позитивные лимфоузлы	0,493	p < 0,0005	None	
% поражений семенных пузырьков	0,437	p < 0,0005	0,059	p < 0,428
% Глисона 4/5 в наибольшем РПЖ	0,274	p < 0,001	0,031	p < 0,678
Вес предстательной железы (г)	0,238	p < 0,003	0,246	p < 0,001
Клиническая стадия	0,151	p < 0,063	–0,001	p < 0,987
Возраст	0,042	p < 0,609	0,085	p < 0,247

Stamey et al. J Urol; 172: 1297, 2004

снижать. По нашему мнению, если пациенту меньше 60 лет, то пограничным является уровень 1,5 нг/мл, если больше 60 лет – 2,0 нг/мл. Такие показатели могут привести к гипердиагностике РПЖ, но при этом они лучше отражают соотношение специфичности и чувствительности метода, количества ложноположительных и ложноотрицательных ответов.

Однако, если руководствоваться только уровнем PSA, то это приведет к увеличению числа ненужных биопсий. Исследование James Eastham, опубликованное в 2003 г., показывает, что если повторить анализ PSA в течение небольшого промежутка времени после первого анализа, то уровень PSA в 40% случаев вернется к нормальным значениям. Повторный анализ нужно выполнить как минимум один раз.

Необходимо также учитывать скорость удвоения PSA, т.к. данный показатель указывает не только на вероятность РПЖ, но и на степень его агрессивности. В настоящее время стало возможным применение ультрачувствительных методов исследования уровня PSA, – если раньше минимально фиксируемое значение равнялось 0,01, то теперь выявить можно и 0,0001 нг/мл. Это дает возможность раннего определения изменения уровня PSA после радикальной простатэктомии (РПЭ).

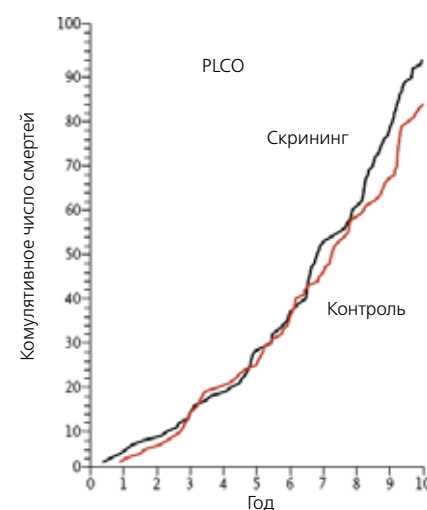
**Таблица 2. Результаты секстантной биопсии у мужчин в возрасте 62–91 лет (n = 2950)**

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

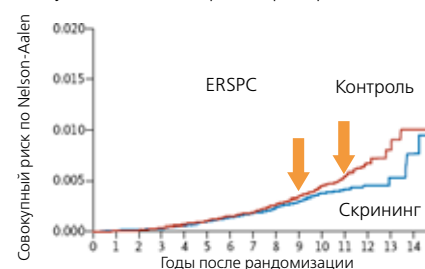
Таким образом, PSA во многом требуя пересмотра, дает множество возможностей, и мы не можем использовать PSA, как это делалось ранее. Снижение пограничного значения не является решением, т.к. при его снижении, например, до 2,5 нг/мл, такой уровень будет выявлен примерно у 45% всех мужчин, что неизбежно приведет к увеличению числа биопсий. Разумеется, это неприемлемо как с точки зрения стоимости, так и с точки зрения выявления клинически значимого РПЖ и возможных осложнений после биопсии.

В настоящее время есть множество новых параметров, связанных с PSA: скорость нарастания PSA, плотность PSA, возрастные границы PSA, содержание свободного PSA, hK2 и т.д. Все эти параметры необходимы, но они не помогают в определении показаний к биопсии простаты.

Например, плотность PSA – очень непостоянный показатель.

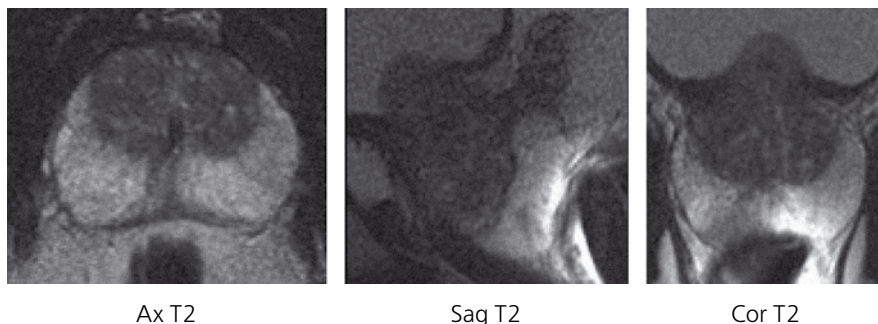


Отсутствие снижения риска при скрининге



Снижение риска на 20%

Рисунок 1. PLCO против ERSPC



Ax T2

Sag T2

Cor T2

*Dickinson L. Eur Urol, 2010*

Рисунок 2. T2-взвешенные изображения

Если повторить это исследование через 10 минут после первого, то значения могут различаться на 15%. Связанный PSA – более точный параметр. Свободный PSA необходимо исследовать через 8 часов после забора крови, поскольку свободный PSA очень нестабилен. Связанный PSA лучше, но положительный результат при учете связанного PSA не выше 60-70%.

Маркеры IGF1, IGF2, HK2 – как были экспериментальными методами около 10 лет назад, таковыми и являются по сей день. Все эти параметры не помогают в определении показаний для первой биопсии. Эти параметры могут лишь помочь в по-

казаниях к повторной биопсии.

Известно, что у PSA – предшественник про-PSA, который активируется HK2 в b-PSA (b-PSA – b от benign – доброкачественный) или i-PSA, которые вместе составляют свободный PSA и повышаются у пациентов с ДГПЖ, а при РПЖ – снижаются. Про-PSA и p2-PSA могут использоваться как маркеры злокачественного образования в противовес свободному PSA.

Другая форма PSA – это imPSA (интрамакрофагальный PSA), определяемый в макрофагах крови. Если уровень подобного PSA повышен, это может говорить о наличии метастазов.

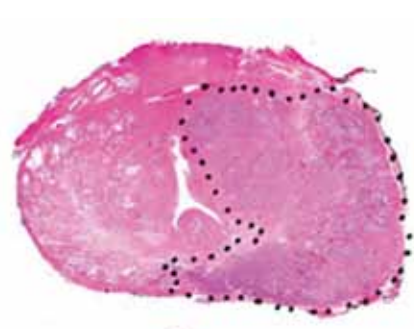
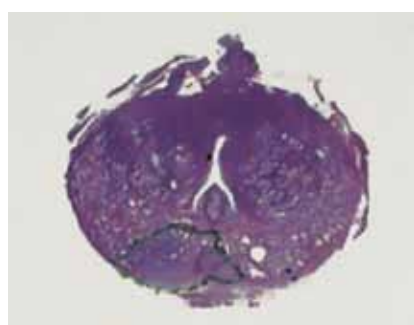
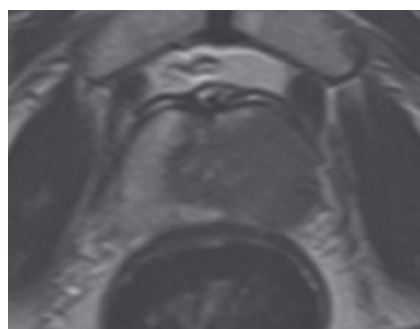
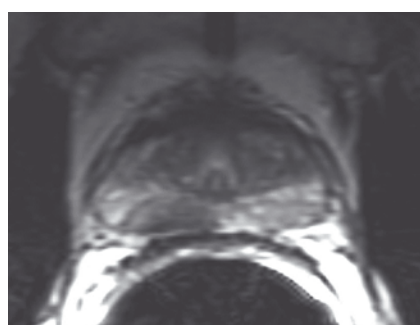


Рисунок 3. Рак предстательной железы: при МРТ и гистологическом исследовании

Существуют маркеры РПЖ, которые определяются по анализу мочи – PSA-3, DDA-3. Недостатком метода является необходимость выполнения массажа предстательной железы, а также неопределенность верхних границ значений. Точное пограничное значение для PSA-3 не установлено до сих пор. Таким образом, маркеры мочи – это достаточно точный тест для определения показаний для повторной биопсии, но не для первичной.

Другой тест – TERT – продемонстрировал 100% специфичность при РПЖ. Также можно использовать mRNA, MCM-5, AMACR. AMACR – имеет чувствительность до 60%, но при этом специфичность – до 96,6%.

Важными показателями являются скорость прироста PSA и время удвоения PSA. Последний показатель – самый быстрый и простой, с высокой надежностью в плане диагностики и прогноза.

## МЕТОДЫ ВИЗУАЛИЗАЦИИ

В настоящее время локализацию опухоли можно с высокой четкостью определить с помощью многих методов визуализации (рисунки 2, 3): МРТ в T2-взвешенном режиме с динамическим контрастированием (чувствительность – до 78%, специфичность – около 80%); УЗИ с контрастированием; эластография (рисунок 4). По данным последних исследований, в Европе чувствительность последнего метода достигает 78%. Новый метод гистосканирования пока что не подтвержден морфологическими данными после радикальной простатэктомии, но это вопрос времени. Методы визуализации не менее важны, чем PSA, т. к. они определяют подозрительные очаги и помогают в стадировании заболевания.

## БИОПСИЯ ПРОСТАТЫ

Идеальная биопсия должна находить агрессивный РПЖ, даже

при малом его объеме. В настоящее время «золотым стандартом» является расширенная биопсия, а многими авторами рекомендуется даже сатурационная биопсия. Когда же выполнять сатурационную биопсию? Чаще всего это повторные биопсии у пациентов с агрессивной формой заболевания для диагностики рака высокого риска и при ведении пациентов в режиме активного наблюдения. Наилучшие результаты получены при комбинации трансректальной и трансперинеальной биопсий (рисунок 5). Возможно у этого метода найдутся противники, утверждающие, что это слишком агрессивный метод диагностики. Но им можно возразить, что такая комбинация необходима для покрытия всего объема простаты.

В статье S. Kawakami et al. «Optimal Sampling Sites for Repeat Prostate Biopsy: A Recursive Partitioning Analysis of Three-Dimensional 26-Core Systematic Biopsy» говорится о том, что идеальным вариантом является сочетание трансректальной и трансперинеальной биопсий как с точки зрения выявления РПЖ, так и с точки зрения определения рака высокого риска.

Также существует т.н. матричная биопсия, при которой забирается до 50 биоптатов. Мы считаем ее недопустимой, равносильной тому, что сразу сделать больному простатэктомии трансректально.

## БИОПСИЯ ПОД МРТ-КОНТРОЛЕМ

По поводу выполнения биопсии под МРТ-контролем есть много «за» и «против». Нельзя выполнять подобное исследование всем пациентам в силу его сложности и дорогостоящести. Одним из недостатков является то, что пациент во время процедуры не должен вообще двигаться, даже дыхательные движения

могут исказить данные. Результаты исследований этого метода пока противоречивы, поэтому мы считаем, что МРТ-биопсия – еще не до конца сформировавшийся метод для повседневного использования.

Показания к повторной биопсии, согласно Европейским рекомендациям, достаточно четкие: персистирующий рост PSA, ASAP, ПИН больше, чем в 4-х биоптатах. В США повторная биопсия показана при PSA от 4 до 10 и выше, скорости прироста выше 0,35, ASAP, подозрении при пальцевом ректальном исследовании. Я лично не доверяю результатам единственной биопсии и выполняю повторную через 6-8 недель.

*Итак, при выполнении первичной биопсии предстательной железы:*

- никогда не делать секстантную биопсию;
- не выполнять сатурационную биопсию;
- выполнять расширенную биопсию в соответствии с объемом простаты.

*При выполнении повторной биопсии предстательной железы:*

- предпочтительна сатурационная биопсия;
- использование новых методов визуализации, таких как гистосканирование.

## ВЫЧИСЛЕНИЕ РИСКОВ

Идея вычисления риска заключается в комбинации различных параметров. В настоящее время существует два подобных калькулятора:

- РСРТ, указывающий на риск уже во время амбулаторного приема. Его недостаток – недооценивает заболевания высокого риска до 50%, т. е. результат в уме надо умножить на два;
- второй калькулятор основан

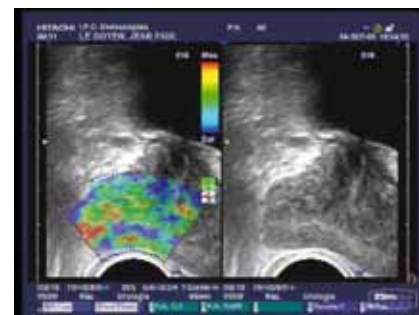


Рисунок 4. Эластография РПЖ

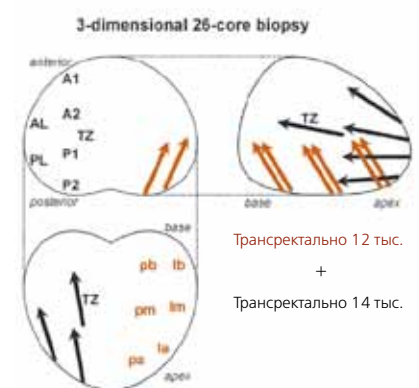


Рисунок 5. Сочетанная 3D биопсия из 26 точек

на европейском исследовании. Калькулятор можно найти на сайте Европейской Ассоциации Урологов (EAU), который, по мнению Cavana, более правдоподобен.

## ВЫВОДЫ

1. Эра использования PSA по Catalona прошла.
2. Пограничный уровень, равный 4,0 нг/мл, устарел. Верхняя граница нормального уровня PSA у пациентов моложе 60 лет составляет 1,4 нг/мл, старше 60 лет – 2,1 нг/мл, но как минимум при одном повторном анализе.
3. Необходимо использовать новые маркеры b-PSA и p2-PSA для дифференциальной диагностики РПЖ.
4. Необходимо использовать новые калькуляторы для вычисления рисков. ■

**Ключевые слова:** рак предстательной железы, диагностика РПЖ, PSA, биопсия, маркеры РПЖ, МРТ, риск.

**Keywords:** prostate cancer, the diagnosis of prostate cancer, PSA, biopsy, markers of prostate cancer, MRI, cumulative hazard.