

ОШИБКИ ДИАГНОСТИКИ И СТАДИРОВАНИЯ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

© С. Х. Аль-Шукри, С. Ю. Боровец, М. А. Рыбалов

Кафедра урологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени акад. И. П. Павлова

В данном обзоре оцениваются преимущества и недостатки основных методов диагностики и стадирования рака предстательной железы, приводятся сведения о современных высокотехнологичных методах стадирования и номограммах. Рассматриваются причины ошибок, возникающих при диагностике и стадировании рака предстательной железы.

Ключевые слова: рак предстательной железы; диагностика; стадирование.

ВВЕДЕНИЕ

Повышение эффективности лечения рака предстательной железы (РПЖ) является одной из наиболее актуальных проблем современной урологии. В мире РПЖ занимает 3–4 место в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями. В России заболеваемость РПЖ в 2004 году составляла 6,9%, а в 2009 году — уже 10,7% [1]. При этом за последние три десятилетия возросло число мужчин, умерших от этого заболевания [2].

I. МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ РПЖ

Методы диагностики РПЖ — включают оценку результатов пальцевого ректального исследования (ПРИ), определении уровня ПСА в плазме крови. Окончательный диагноз РПЖ может быть установлен только по результатам биопсии предстательной железы, которую целесообразно выполнять под ТРУЗ-контролем. При клиническом стадировании для уточнения границ местного распространения новообразования предстательной железы и для выявления местных и отдаленных метастазов в дополнение используют различные методы, позволяющие получить изображение: компьютерную томографию (КТ), магнитно-резонансную томографию (МРТ), скинтиграфию костей скелета и др. Однако результаты этих методов могут быть интерпретированы ошибочно как в пользу гипо-, так и гипердиагностики. Работы многих исследователей посвящены оптимизации скрининга и ранней диагностики РПЖ [3–5].

1.1. ПРИ. До внедрения в широкую клиническую практику ПСА, ПРИ было единственным методом диагностики РПЖ. Большинство злокачественных новообразований РПЖ располагаются в периферической зоне простаты и могут быть выявлены с помощью ПРИ, если их объем превышает 0,2 см³. Положительная прогностическая ценность

ПРИ варьирует от 4% до 11% у мужчин с уровнем ПСА от 0 до 2,9 нг/мл, и от 33% до 83% — от 3 до 9,9 нг/мл и выше [6]. В связи с тем, что оба этих метода имеют независимую друг от друга диагностическую ценность, рекомендовано применять их комбинацию.

1.2. ПСА и его производные. Несмотря на то, что уровень ПСА в плазме крови повышается при различных заболеваниях предстательной железы — РПЖ, доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) и простатите, ПСА остается практически единственным маркером, применяемым в целях ранней диагностики РПЖ. Однако единых общепринятых международных стандартов в отношении пороговых значений ПСА, которые могли бы использоваться для диагностики РПЖ, не существует [7]. Результаты недавнего исследования по профилактике РПЖ, проведенного в США, подтвердили, что у многих мужчин РПЖ может присутствовать, несмотря на низкий уровень ПСА крови [8] (см. табл. 1).

При использовании более высоких условных границ уровня ПСА (>4 нг/мл) для принятия решения о целесообразности проведении биопсии простаты повышается и риск пропустить клинически значимый РПЖ; в тоже время при снижении этого показателя (<4 нг/мл) возрастает доля неоправданно выполненных биопсий простаты, когда новообразование отсутствует. До настоящего времени нет данных литературы, которые позволили бы опреде-

Таблица 1
Риск РПЖ при низком уровне ПСА в плазме крови

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

лить оптимальное пороговое значение ПСА, при котором необходима биопсия простаты для выявления непальпируемого, но клинически значимого РПЖ [9].

Производные ПСА — скорость нарастания и время удвоения ПСА — были предложены различными исследователями [10, 11], однако при углубленном изучении оказалось, что они не представляют большей ценности по сравнению с ПСА, и в настоящее время не включены в клинические рекомендации по диагностике РПЖ [9].

В отличие от них, расчет % свободного ПСА оказался более значимым показателем, используемым преимущественно для выявления РПЖ у больных при значениях ПСА от 4 до 10 нг/мл и отрицательном результате ПРИ. РПЖ выявляют более чем у половины мужчин с % свободного ПСА < 10, в то время как при % свободного ПСА > 10 частота выявляемости РПЖ на превышает 8% [12].

1.3. ПСА3. Относительно новый и интенсивно исследуемый в настоящее время маркер — ПСА3 (простатоспецифический некодирующий мРНК), который определяют в осадке мочи после массажа простаты. Этот маркер имеет более высокую чувствительность и специфичность по сравнению с ПСА, не зависит от объема простаты и наличия простатита у больного [13]. Сравнительно небольшое число опубликованных работ по анализу диагностической ценности этого маркера не позволяет рекомендовать его для широкого использования в клинической практике. В связи с этим в настоящее время этот маркер можно рассматривать как экспериментальный метод диагностики РПЖ.

1.4. ТРУЗИ. Классическая картина гипоехогенного образования, расположенного в периферической зоне простаты, встречается не всегда, поэтому ТРУЗИ не относят к методам, позволяющим достоверно определять наличие РПЖ. ТРУЗ-контроль получил широкое распространение при выполнении биопсии простаты.

1.5. Биопсия простаты. Биопсия предстательной железы является достоверным методом верификации диагноза РПЖ. Многими авторами были предложены различные методики выполнения этого исследования, отличающиеся по количеству и участкам расположения биопсийных вколов. При объеме ПЖ 30–40 см³ необходимо проводить биопсию не менее чем из 8 точек. С увеличением количества точек более 12, точность анализа существенно не изменяется [14]. На основании результатов Британского исследования по диагностике и лечению РПЖ была рекомендована биопсия из 10 точек [15].

II. МЕТОДЫ СТАДИРОВАНИЯ РПЖ

2.1. ПРИ. Принято выделять клиническое стадирование, основанное на данных ПРИ, определении уровня ПСА, рентгенологических, радиоизотопных и других клинических методах исследования, а также патологоанатомическое стадирование, которое становится возможным после морфологического анализа удаленной предстательной железы, семенных пузырьков и лимфатических узлов. Патологоанатомическое стадирование более точно позволяет оценить распространение болезни и судить о ее прогнозе. Наиболее важными патологоанатомическими прогностическими факторами после радикальной простатэктомии являются степень дифференцировки новообразования, позитивный хирургический край, экстракапсулярное распространение опухоли, ее инвазия в семенные пузырьки и метастазирование в тазовые лимфатические узлы. Сведения об ошибках патологоанатомического стадирования не включены в настоящий обзор литературы.

ПРИ позволяет определить не только наличие РПЖ, но и степень его местного распространения. Пальпируемая опухоль в простате — это признак, характерный для низкодифференцированного РПЖ (степень злокачественности по Gleason — 8–10 баллов). Чувствительность и воспроизводимость ПРИ весьма низкие, что приводит как к недооценке, так и к переоценке степени распространения РПЖ. Чувствительность метода при определении клинической стадии РПЖ не превышает 30% [16]. Стадия рака простаты правильно диагностируется с помощью данного исследования менее чем в 50% случаев [17].

2.2. ПСА. Более высокий уровень ПСА в плазме крови косвенно указывает на большую степень распространения РПЖ, но не позволяет достоверно предсказать ни клиническую, ни патоморфологическую его стадию [18, 19].

2.3. ТРУЗИ позволяет выявить только 60% опухолей простаты, остальные не распознаются из-за эхогенности, сходной с таковой у окружающих здоровых тканей. При этом остаются недиагностированными более 60% РПЖ на стадии pT3 [20]. ТРУЗИ в комбинации с цветной доплерографией позволяет визуализировать проходящие через капсулу кровеносные сосуды, что типично при экстракапсулярном распространении новообразования [21, 22]. Однако эта методика имеет низкую воспроизводимость, в связи с чем ее относят к категории вспомогательных.

2.4. Биопсия простаты. По результатам биопсии простаты можно оценить степень местного распространения РПЖ, а также степень злокачествен-

ности новообразования в баллах по шкале Gleason. Процент пораженной ткани — наиболее надежный прогностический фактор риска инвазии опухоли в семенные пузырьки и экстракапсулярного распространения новообразования.

2.5. *КТ и МРТ* недостаточно надежно позволяют судить о степени распространения РПЖ, чтобы рекомендовать их как обязательные методы обследования. МРТ с эндоректальной катушкой позволяет более точно определить стадию РПЖ и прорастание опухоли в семенные пузырьки. Однако на фоне геморроидальных и воспалительных изменений ПЖ или после ее биопсии интерпретация данных может быть затруднена [9]. Сочетание контрастной МРТ и МРТ в T2-режиме усиления и применение МРТ-спектроскопии позволяет лучше верифицировать опухолевую ткань и диагностировать экстракапсулярное распространение опухоли [23].

Недостатки методов визуализации при РПЖ:

- Ложноотрицательные результаты из-за постбиопсийной крови.
- Артефакты от газа в прямой кишке, перистальтики.
- Ложноположительные очаги.
- Ложноотрицательные результаты ЭМРТ при РПЖ с инвазией в прямую кишку.
- Выявление РПЖ в центральной зоне.
- Невыявляемые очаги рака.
- Высокая зависимость от опыта рентгенолога.

Пути решения:

- МРТ до биопсии или через 4 недели после нее.
- Подготовка пациента (микроклизма).
- Динамическое контрастирование.
- МРТ с поверхностной катушкой.
- МР-спектроскопия.
- Субспециализация.

2.6. *Высокотехнологичные методы стадирования РПЖ.* К новым перспективным методам, позволяющим получить изображение, можно отнести ПЭТ, при помощи которого диагностируют около 70 % РПЖ на стадии pT2 и pT3a-4 [9]. При этом очаг рака и микрометастазы <5 мм остаются нераспознанными.

Наиболее перспективным методом визуализации является *совмещённая позитронно-эмиссионная/компьютерная томография*. Этот метод дает возможность за одно обследование получить информацию об анатомическом строении и метаболических процессах. Метаболические процессы (по результатам ПЭТ) здесь могут соотноситься с определенной анатомической локализацией (по данным КТ). Совмещённая позитронно-эмиссионная/компьютерная томография имеет более высокую точность разрешения — до 2 мм,

однако также как и ПЭТ подразумевает использование специфичных для опухолевой ткани радиофармпрепаратов.

К современным ультразвуковым высокотехнологичным методам диагностики и стадирования РПЖ относят эластографию и гистосканинг.

Эластография — это неинвазивная методика, используемая при диагностике опухолей, при которой оценивается степень жесткости (эластичность) мягких тканей. В основу методики положена классическая методика пальпации объемных образований. Опухолевая ткань имеет коэффициент жесткости до 28 раз превосходящий аналогичный показатель здоровой ткани. В момент механической компрессии опухоль деформируется меньше, чем окружающие ткани. При эластографии пальпация осуществляется посредством ультразвуковой волны и механической компрессии. Программное обеспечение ультразвукового аппарата обрабатывает принятый отраженный сигнал и воспроизводит изображение на экране в формате цветного картирования, что позволяет дифференцировать ткани в зависимости от эластичности. В результате более плотные структуры тканей отображаются оттенками синего цвета, а легко сжимаемые эластичные участки маркируются красной цветовой шкалой. Результаты эластографии могут помочь в принятии решения о биопсии и выборе участка — «мишени» при неоднозначных данных ПСА; использование данного метода возможно даже после повторных биопсий предстательной железы. К недостаткам эластографии относят: высокую зависимость от опыта врача, производящего исследование, сложность овладения данным методом диагностики, а также низкая повторяемость результатов.

Гистосканинг является еще одним новым высокотехнологичным методом ультразвуковой диагностики и стадирования рака предстательной железы. Осуществляется дифференцировка между опухолевой и здоровой тканью, определение локализации опухоли при малых ее размерах, невыявляемых с помощью стандартного ТРУЗИ. Чувствительность метода составляет 90 %, специфичность — 72 % [24]. В результате исследования получают информацию о локализации зон, подозрительных на опухолевые, что позволяет выполнить прицельную биопсию.

2.7. *Номограммы.* Большим числом групп исследователей были предложены разнообразные алгоритмы и номограммы для определения местного распространения РПЖ, вероятности лимфогенного метастазирования, а также принадлежности пациентов к прогностически неблагоприятной группе. В основе метода — комплексная оценка результатов ПРИ, уровня ПСА в плазме крови и степени диффе-

ренцировки новообразования. Одним из примеров может быть индекс CAPRA, позволяющий оценить вероятность безрецидивной выживаемости больных РПЖ на основании совокупности клинических и морфологических критериев [25]. Использование комбинации показателя уровня ПСА, индекса Глисона при биопсии простаты и клинической стадии Т (номограмма Партина) дает лучшие результаты при прогнозировании патоморфологической стадии, чем каждый из параметров по отдельности [26].

2.8. N, M-стадирование

Тазовая лимфаденэктомия — золотой стандарт определения метастазирования в лимфатические узлы, N (открытым или лапароскопическим доступом).

М-стадирование. У 85% больных, умерших от РПЖ, отмечают метастатическое поражение скелета [27]. Наличие и распространенность метастазов в кости позволяет определить прогноз в каждом конкретном случае. Повышенный уровень щелочной фосфатазы, специфичной для костной ткани, у 70% может указывать на наличие метастазов в кости [28], однако наиболее чувствительным методом исследования является остеосцинтиграфия. Помимо костей раковыми клетками могут быть поражены отдаленные лимфоузлы, легкие, печень, головной мозг, кожа. В зависимости от локализации отдаленных метастазов для их выявления при мягкотканой локализации могут быть применены клинический осмотр, рентгенография грудной клетки, УЗИ, КТ, МРТ. При уровне ПСА в плазме крови >100 нг/мл практически у всех больных имеют место отдаленные метастазы РПЖ [29].

III. ПРИЧИНЫ ОШИБОК ПРИ ДИАГНОСТИКЕ И СТАДИРОВАНИИ РПЖ

Среди причин, приводящих к ошибкам при диагностике и стадировании РПЖ можно выделить субъективные и объективные.

Субъективные:

- Недостаточная квалификация специалистов.
- Неправильная интерпретация данных обследования.

Объективные:

- Отсутствие высоко специфичных методов диагностики.
- Недостаточное использование современных методов диагностики.
- Неиспользование стандартных рекомендаций, предложенных Европейской ассоциацией урологов.

В заключении следует отметить, что в последние годы предпринимаются попытки совершенствования методов ранней диагностики и стадирования РПЖ.

Однако существует потребность в создании новых, более точных методов, позволяющих выявлять клинически значимый РПЖ. К перспективным методам, позволяющим оптимизировать процессы диагностики и стадирования, можно отнести ПЭТ/КТ, диффузионную МРТ, МР-спектроскопию, динамическую МРТ с повышением контраста. Необходима дальнейшая разработка специфичных для РПЖ радиофармпрепаратов. Кроме того, важна унификация при интерпретации полученных данных — использование рекомендаций Европейской ассоциации урологов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Чиссов В.И., Русаков И.Г. Заболеваемость раком предстательной железы в Российской Федерации // Экспериментальная и клиническая урология. — 2011. — № 2–3. — С. 6–7.
2. Quinn M., Babb P. Patterns and trends in prostate cancer incidence, survival, prevalence and mortality. Part I: international comparisons // B. J. U. Int. — 2002. — Vol. 90, N 2. — P. 162–173.
3. Ilic D., O'Connor D., Green S., Wilt T.J. Screening for prostate cancer: a Cochrane systematic review // Cancer Causes Control. — 2007. — Vol. 18, N 3. — P. 279–285.
4. Andriole G.L., Crawford E.D., Grubb R.L. 3rd. et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial // N. Engl. J. Med. — 2009. — Vol. 360, N 13. — P. 1310–1319.
5. Schröder F.H., Hugosson J., Roobol M.J. et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study // N. Engl. J. Med. — 2009. — Vol. 360, N 13. — P. 1320–1328.
6. Schröder F.H., van der Maas P., Beemsterboer P. et al. Evaluation of the digital rectal examination as a screening test for prostate cancer. Rotterdam section of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer // J. Natl. Cancer Inst. — 1998. — Vol. 90, N 23. — P. 1817–1823.
7. Semjonow A., Brandt B., Oberpenning F. et al. Discordance of assay methods creates pitfalls for the interpretation of prostate-specific antigen values // Prostate. — 1996. — Suppl. 7. — P. 3–16.
8. Thompson I.M., Pauler D.K., Goodman P.J. et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level <or=4.0 ng per milliliter // N. Engl. J. Med. — 2004. — Vol. 350, N 22. — P. 2239–2246.
9. Heidenreich A., Bellmunt J., Bolla M. et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease // Eur. Urol. — 2011. — Vol. 59, N 1. — P. 61–71.
10. Carter H.B., Pearson J.D., Metter E.J. et al. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease // JAMA. — 1992. — Vol. 267, N 16. — P. 2215–2220.
11. Schmid H.-P., McNeal J.E., Stamey T.A. Observations on the doubling time of prostate cancer. The use of serial prostate-specific antigen in patients with untreated disease as a measure of in-

- creasing cancer volume // *Cancer*. — 1993. — Vol. 71, N 6. — P. 2031–2040.
12. *Catalona W. J., Partin A. W., Slawin K. M.* et al. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicentre clinical trial // *JAMA*. — 1998. — Vol. 279, N 19. — P. 1542–1547.
 13. *Deras I. L., Aubin S. M., Blase A.* et al. PCA3: a molecular urine assay for predicting prostate biopsy outcome // *J. Urol.* — 2008. — Vol. 179, N 4. — P. 1587–1592.
 14. *Eichler K., Hempel S., Wilby J.* et al. Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review // *J. Urol.* — 2006. — Vol. 175, N 5. — P. 1605–1612.
 15. *Donovan J., Hamdy F., Neal D.* et al. Prostate Testing for Cancer and Treatment (ProtecT) feasibility study // *Health Technol. Assess.* — 2003. — Vol. 7, N 14. — P. 1–32.
 16. *Матвеев Б. П.* Клиническая онкоурология. — М.: Вердана, 2003. — 717 с.
 17. *Spigelman S. S., McNeal J. E., Freiha F. S., Stamey T. A.* Rectal examination in volume determination of carcinoma of the prostate: clinical and anatomical correlations // *J. Urol.* — 1986. — Vol. 136, N 6. — P. 1228–1230.
 18. *Partin A. W., Carter H. B., Chan D. W.* et al. Prostate specific antigen in the staging of localized prostate cancer: influence of tumour differentiation, tumour volume and benign hyperplasia // *J. Urol.* — 1990. — Vol. 143, N 4. — P. 747–752.
 19. *Hudson M. A., Bahnson R. R., Catalona W. J.* Clinical use of prostate specific antigen in patients with prostate cancer // *J. Urol.* — 1989. — Vol. 142, N 4. — P. 1011–1017.
 20. *Enlund A., Pedersen K., Boeryd B., Varenhorst E.* Transrectal ultrasonography compared to histopathological assessment for local staging of prostatic carcinoma // *Acta Radiol.* — 1990. — Vol. 31, N 6. — P. 597–600.
 21. *Sauvain J. L., Palascak P., Bourscheid D.* et al. Value of power and 3D vascular sonography as a method for diagnosis and staging of prostate cancer // *Eur. Urol.* — 2003. — Vol. 44, N 1. — P. 21–30; discussion 30–31.
 22. *Zalesky M., Urban M., Smerhovský Z.* et al. Value of power Doppler sonography with 3D reconstruction in preoperative diagnostics of extraprostatic tumor extension in clinically localized prostate cancer // *Int. J. Urol.* — 2008. — Vol. 15, N 1. — P. 68–75; discussion 75.
 23. *Fuchsjager M., Shukla-Dave A., Akin O.* et al. Prostate cancer imaging // *Acta Radiol.* — 2008. — Vol. 49, N 1. — P. 107–120.
 24. *Simmons L. A., Autier P., Zát'ura F.* et al. Detection, localisation and characterisation of prostate cancer by prostate HistoScanning (TM) // *B. J. U. Int.* — 2012. — Vol. 110, N 1. — P. 28–35.
 25. *Cooperberg M. R., Freedland S. J., Pasta D. J.* et al. Multiinstitutional validation of the UCSF cancer of the prostate risk assessment for prediction of recurrence after radical prostatectomy // *Cancer*. — 2006. — Vol. 107, N 10. — P. 2384–2391.
 26. *Partin A. W., Mangold L. A., Lamm D. M.* et al. Contemporary update of the prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium // *Urology*. — 2001. — Vol. 58, N 6. — P. 843–848.
 27. *Whitmore W. F. Jr.* Natural history and staging of prostate cancer // *Urol. Clin. North Am.* — 1984. — Vol. 11, N 2. — P. 205–220.
 28. *Wolff J. M., Ittel T. H., Borchers H.* et al. Metastatic workup of patients with prostate cancer employing alkaline phosphatase and skeletal alkaline phosphatase // *Anticancer Res.* — 1999. — Vol. 19, N 4A. — P. 2653–2655.
 29. *Rana A., Karamanis K., Lucas M. G., Chisholm G. D.* Identification of metastatic disease by T category, Gleason score and serum PSA level in patients with carcinoma of the prostate // *Br. J. Urol.* — 1992. — Vol. 69, N 3. — P. 277–281.

PROSTATE CANCER DIAGNOSIS AND STAGING ERRORS

Al-Shukri S. Kh., Borovets S. Yu., Rybalov M. A.

✧ **Summary.** This review is analyzing advantages and disadvantages of basic methods for prostate cancer diagnostics and staging. Latest high-tech staging methods and nomograms are demonstrated. Causes of the errors occurring during prostate cancer diagnosing and staging are examined.

✧ **Key words:** prostate cancer; diagnostics; staging.

Сведения об авторах:

Аль-Шукри Сальман Хасунович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии. Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова. 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 17. E-mail: al-shukri@mail.ru

Боровец Сергей Юрьевич — д.м.н., ст. научный сотрудник кафедры урологии. Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова. 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 17.

Рыбалов Максим Александрович — аспирант кафедры урологии. Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова. 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 17.

Al-Shukri Salman Hasunovich — doctor of medical science, professor, head of the department. Department of Urology. St.-Petersburg State I. P. Pavlov Medical University. Lev Tolstoy St., 17, Saint-Petersburg, 197022, Russia. E-mail: al-shukri@mail.ru.

Borovets Sergey Yuryevich — doctor of medical science, senior researcher. Department of Urology. St.-Petersburg State I. P. Pavlov Medical University. Lev Tolstoy St., 17, Saint-Petersburg, 197022, Russia.

Rybalov Maksim Aleksandrovich — postgraduate. Department of Urology. St.-Petersburg State I. P. Pavlov Medical University. Lev Tolstoy St., 17, Saint-Petersburg, 197022, Russia.