

ДИАГНОСТИКА И СТАДИРОВАНИЕ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

© С. Х. Аль-Шукри, И. А. Корнеев, К. А. Алоян, А. В. Матвеев

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

❖ **Цель исследования:** Представлен обзор современной литературы, посвященный анализу чувствительности и специфичности методов диагностики рака предстательной железы и способов клинического стадирования в соответствии с категориями TNM. Даны рекомендации по интерпретации полученных данных и использованию их при выборе методов лечения.

❖ **Ключевые слова:** рак предстательной железы; диагностика рака предстательной железы; стадирование рака предстательной железы.

В настоящее время рак предстательной железы (РПЖ) считают одной из наиболее актуальных медицинских проблем у мужчин: его распространенность велика, методы ранней диагностики неточны и, несмотря на совершенствование методов лечения больных, число летальных исходов на фоне раковой прогрессии во многих странах растет [8, 16].

Большинство специалистов полагают, что раннее выявление РПЖ позволяет улучшить выживаемость больных [7, 29]. Кроме того, на результаты лечения существенное влияние оказывает точность определения границ опухолевого процесса, от которых зависит выбор методов и режим оказания медицинской помощи. Основными средствами диагностики РПЖ являются пальцевое ректальное исследование (ПРИ), определение уровня простатического специфического антигена (ПСА) в крови и трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ), однако окончательный диагноз можно поставить только на основании исследования ткани предстательной железы, полученной при биопсии или после хирургического вмешательства. Согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов, при оценке распространенности РПЖ применяют ПРИ и анализ ПСА, скинтиграфию костей и дополнительно, в особых случаях, компьютерную томографию (КТ), магнитно-резонансную томографию (МРТ) и рентгенографию грудной клетки. В последние годы было опубликовано значительное число работ, посвященных анализу чувствительности и специфичности методов диагностики и стадирования РПЖ.

ДИАГНОСТИКА РПЖ

Пальцевое ректальное исследование. В связи с тем, что аденокарцинома обычно располагается в периферической зоне простаты, ее очаги, достигающие объема 0,3 см³ и более, как правило, удается обнаружить при ПРИ. После внедрения

лабораторной диагностики ПСА крови в арсенал методов выявления РПЖ ПРИ не утратило своей диагностической ценности: у 18 % больных РПЖ обнаруживают только по данным ПРИ вне зависимости от уровня ПСА [33]. Доказано, что позитивная прогностическая ценность ПРИ возрастает с повышением уровня ПСА и варьируется от 4 % до 11 % при его значениях в границах 0–2,9 нг/мл и от 33 % до 83 % при его значениях в границах 3–9,9 нг/мл [21]. В связи с этим ПРИ является обязательным для проведения у мужчин, проходящих диагностику заболеваний предстательной железы.

Простатический специфический антиген. Анализ уровня ПСА крови значительно улучшил диагностику РПЖ, особенно на ранних стадиях, что привело к снижению смерти от РПЖ на 29 % [30]. В связи с тем, что ПСА является органо-специфическим маркером, при его повышении требуется дифференциальная диагностика РПЖ с другими заболеваниями простаты: доброкачественной гиперплазией и простатитом. Не существует общепринятого порогового значения ПСА для РПЖ, более высоким концентрациям соответствует более высокая вероятность наличия злокачественного процесса. В связи с широким распространением концепции клинической значимости рака предстательной железы [11] и принимая во внимание необходимость избегать ненужных инвазивных методов обследования пациентов, у которых РПЖ не представляет угрозу для жизни, рядом исследователей был изучен вопрос о диагностической ценности ПСА в обнаружении низкодифференцированных карцином простаты. При этом также была подтверждена непрерывность шкалы рисков: при уровне ПСА в 1, 2, 4 и 10 нг/мл низкодифференцированный РПЖ был обнаружен у 1 %, 1,4 %, 5,2 % и 11,7 % пациентов соответственно [3]. На основании резуль-

татов Европейского исследования по скринингу рака предстательной железы [30] предложен калькулятор для расчета рисков наличия рака предстательной железы по клиническим и лабораторным данным, он доступен в Интернете по ссылке <http://www.prostatecancer-riskcalculator.com>.

Для повышения чувствительности и специфичности диагностики РПЖ при помощи ПСА было предложено использовать его различные производные (плотность ПСА, плотность ПСА переходной зоны, возрастные нормы ПСА и молекулярные формы ПСА), однако практика показала, что они не представляют большой клинической ценности. Наибольшее распространение получило определение соотношения концентраций свободного и общего ПСА (с/о ПСА). При значениях общего ПСА в границах от 4 до 10 нг/мл РПЖ обнаруживают у 56 % мужчин с с/о ПСА < 0,1 и лишь у 8 % с с/о ПСА > 0,25. Несмотря на это, оказалось, что на величину соотношения существенное влияние оказывают не связанные с течением злокачественного процесса факторы — клинические (например, наличие ДГПЖ) и методологические (нестабильность свободной формы ПСА), что приводит к ошибкам интерпретации [9, 34]. Отсутствие дополнительной прогностической ценности по сравнению с определением уровня ПСА ограничивает применение и другого маркера РПЖ — показателя скорости нарастания уровня ПСА. В то же время абсолютный ежегодный прирост ПСА, равно как и время удвоения ПСА, рассматривают как индикаторы эффективности лечебных мероприятий у больных, получивших лечение по поводу РПЖ [4, 14].

ПСА-3. За последние несколько лет были опубликованы работы, посвященные диагностической ценности при РПЖ метода определения ПСА-3 в осадке мочи, полученной после массажа предстательной железы. Оказалось, что по сравнению с ПСА-диагностикой он имеет ряд преимуществ: более высокую чувствительность и специфичность выявления РПЖ, отсутствие влияния сопутствующих ДГПЖ и простатита. Отсутствие однозначных подтверждений связи этого показателя с агрессивностью течения злокачественного процесса ограничивает возможности рекомендации его широкого применения в клинической практике, в настоящее время он относится к экспериментальным способам, требующим дальнейшего изучения [31].

Трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ). Несмотря на то что примерно в 60 % случаев при ультразвуковом исследовании у больных РПЖ можно выявить типичный гипо-

эхогенный участок, оценка изображения на серой шкале в двух измерениях не позволяет достоверно идентифицировать зоны неопластической трансформации. В то же время ТРУЗИ является стандартным и рекомендованным методом контроля проведения биопсии предстательной железы у мужчин с подозрением на РПЖ. В работах отечественных и зарубежных исследователей было показано, что биопсия, нацеленная на получение материала только из подозрительных участков, не дает преимуществ по сравнению с систематизированной методикой. При этом получение столбиков ткани из подозрительных участков в дополнение к стандартному набору повышает вероятность выявления РПЖ [2, 17].

Биопсия предстательной железы. В отличие от перечисленных выше методов, биопсия предстательной железы, которую следует выполнять под ТРУЗ-контролем, и последующее гистологическое исследование полученной ткани являются методами, позволяющим поставить диагноз РПЖ. Не существует различий в диагностической ценности метода между трансректальным и трансперитонеальным доступами. На протяжении ряда лет продолжалась дискуссия о том, какое число столбиков предстательной железы должно быть получено при биопсии. Очевидно, что больший объем ткани, представленный для исследования, с большей вероятностью позволит выявить новообразование, однако при этом нарастает риск осложнений. Установлено, что число биоптатов не должно быть меньше 10, и с их увеличением больше 12 точность диагностики существенно не меняется [12].

СТАДИРОВАНИЕ РПЖ

Для определения стадии РПЖ необходимо получить представление о характеристиках опухолевого процесса в соответствии с классификационными категориями T, N, M на основании клинического обследования и данных постхирургического гистопатологического исследования. Клинически стадию РПЖ оценивают при помощи ПРИ в ходе объективного обследования больного, учитывают уровень ПСА крови, а также рассматривают результаты исследований, позволяющих визуализировать очаги, характерные для опухолевого процесса.

Пальцевое ректальное исследование (ПРИ). Несмотря на простоту выполнения ПРИ является клинически значимым методом, позволяющим оценить степень местного распространения РПЖ. Возможности оценки прорастания опухоли капсулы предстательной железы при

этом исследовании ограничены — стадию РПЖ пальпаторно неправильно оценивают в 50 % случаев. Кроме того, для него характерна низкая воспроизводимость результатов как у одного и того же врача, так и у разных специалистов. Чувствительность и специфичность ПРИ при оценке распространения рака за пределы капсулы предстательной железы составляют 52 % и 81 % соответственно [13].

Простатический специфический антиген (ПСА). Большой степени распространения РПЖ соответствует более высокий уровень ПСА, однако в связи с тем, что он вырабатывается как злокачественными, так и доброкачественными клетками, точность оценки стадии заболевания при использовании только этого показателя недостаточно высока. На основании оценки данных большого числа пациентов, страдающих РПЖ, были составлены таблицы, в которых указана вероятность прорастания капсулы предстательной железы и регионарного метастазирования. При ПСА менее 4 нг/мл, от 4 до 10 нг/мл и свыше 10 нг/мл РПЖ не выходит за пределы капсулы простаты у 80 %, 66 % и менее чем у 50 % больных соответственно, а при ПСА > 20 нг/мл и > 50 нг/мл у 20 % и 75 % из них соответственно обнаруживают поражение региональных лимфатических узлов [23, 26]. Для уточнения возможности использования форм ПСА (в частности, ПСА, связанного с антихимотрипсином) в качестве единственного метода стадирования необходимо продолжать накапливать и анализировать данные крупных мультицентровых исследований [10]. Повышение уровня ПСА за 100 нг/мл в 100 % случаев свидетельствует о метастатическом РПЖ [25].

Трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ). В связи с тем что ТРУЗИ в настоящее время в подавляющем большинстве случаев применяется для контроля выполнения биопсии предстательной железы, диагностическая ценность этого исследования в определении стадии РПЖ изучена достаточно полно. Установлено, что в стандартном режиме оно имеет точность определения границ опухоли в пределах предстательной железы, сопоставимую с точностью ПРИ [32]. Использование трехмерного ТРУЗИ в сочетании с доплерографией и контрастированием повышает точность диагностики экстракапсулярного распространения рака, однако такой подход также не может быть рекомендован в качестве стандартного в связи с высокой зависимостью полученных результатов от квалификации и опыта исследователя [22].

Биопсия предстательной железы. Биопсия простаты с последующим гистологическим исследованием удаленной ткани, определением числа пораженных опухолью образцов и распространения опухоли в пределах столбика ткани, а также характеристика степени ее дифференцировки по шкале Глисона дает важную прогностическую информацию о стадии РПЖ. При этом по данным многофакторного анализа об экстракапсулярном распространении РПЖ и выборе кандидатов для нервсберегающей операции с положительной и отрицательной прогностической ценностью в 37 % и 95 % соответственно можно судить на основании числа пораженных столбиков и доли столбика, занятой злокачественной опухолью [24]. У больных РПЖ с показателем индекса Глисона ≤ 6 вероятность обнаружения локализованной опухоли в предстательной железе составила 70 % [20].

Компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ). Несмотря на очевидный прогресс, достигнутый в обеспечении более высокого качества изображения, разрешающая способность КТ и МРТ в настоящее время не позволяет достоверно судить о местном распространении РПЖ. Использование эндоректальной катушки и динамического контрастирования при МРТ, а также магнитно-резонансная спектроскопия дают лучшее представление о прорастании РПЖ за пределы капсулы простаты [18, 35]. Точность определения стадий РПЖ T2-T4 при ПЭТ с использованием 11 C-холина составила 70 % [27], этот метод также успешно применяется в диагностике рецидивов РПЖ, однако очаги размерами менее 5 мм могут остаться нераспознанными [1]. КТ и МРТ имеют примерно одинаковую точность в выявлении пораженных опухолью регионарных лимфатических узлов, при этом их пороговая величина для успешной диагностики варьируется от 0,5 до 2 см [15]. По сравнению с использованием номограмм для предсказания N-статуса ПЭТ/КТ с 18F-холином имеет более высокую специфичность [28], а при применении 18F-фторида — сопоставимую с остеосцинтиграфией чувствительность выявления костных метастазов [6].

Тазовая лимфодиссекция. Открытое или лапароскопическое хирургическое удаление лимфатических узлов при тазовой лимфодиссекции считается «золотым стандартом» оценки РПЖ по категории N. В настоящее время получено подтверждение необходимости выполнять расширенную лимфодиссекцию, так как материал, полученный только из запирательной ямки, у 50 % больных не позволяет выявить лимфогенное метастазирование [5].

Остеосцинтиграфия. Проведенное исследование костного скелета с использованием дифосфоната технеция с целью выявления отдаленных костных метастазов РПЖ является наиболее чувствительным методом по сравнению оценкой клинических параметров, рентгенографических данных и результатов лабораторных анализов специфической для костной ткани щелочной и кислой фосфатаз [19].

Таким образом, в настоящее время используются высокоточные методы диагностики и стадирования РПЖ. Сведения о чувствительности и специфичности каждого из используемых способов диагностики следует принимать во внимание при интерпретации полученных данных и выборе метода лечения больных.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Де Йонг И. Я., Бреусма А. Й., Аль-Шукри С. Х., Боровец С. Ю., Рыбалов М. А. Эффективность 11 С-холин позитронно-эмиссионной томографии в диагностике рецидива рака предстательной железы после радиотерапии // Нефрология. 2010. Т. 14, № 2. С. 60–66.
2. Петров С. Б., Елоев Р. А., Ракул С. А. Клинико-морфологические исследования при первичной пункционной биопсии в диагностике рака предстательной железы // Московский хирургический журнал. 2008. № 2. С. 25–29.
3. Andriole G., Bostwick D., Civantos F. et al. The effects of 5 α -reductase inhibitors on the natural history, detection and grading of prostate cancer: current state of knowledge // J. Urol. 2005. Vol. 174, N 6. P. 2098–2104.
4. Arlen P. M., Bianco F., Dahut W. L. et al. Prostate Specific Antigen Working Group. Prostate Specific Antigen Working Group guidelines on prostate specific antigen doubling time. J. Urol. 2008. Vol. 179, N 6. P. 2181–2185.
5. Bader P., Burkhard F. C., Markwalder R. et al. Is a limited lymph node dissection an adequate staging procedure for prostate cancer? // J. Urol. 2002. Vol. 168, N 2. P. 514–518.
6. Beheshti M., Vali R., Langsteger W. [18F]Fluorocholine PET/CT in the assessment of bone metastases in prostate cancer // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2007. Vol. 34, N 8. P. 1316–1317.
7. B rgermann C., Loertzer H., Hammerer P. et al. Problems, objective, and substance of early detection of prostate cancer // Urologe A. 2010. Vol. 49, N 2. P. 181–189.
8. Boyle P., Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe 2004 // Ann. Oncol. 2005. Vol. 16, N 3. P. 481–488.
9. 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 multicenter clinical trial // JAMA. 1998. Vol. 279, N 19. P. 1542–1547.
10. Custovic Z., Kraus O., Tomaskovic I. et al. Serum tPSA, cPSA, related density parameters and chromogranin A as predictors of positive margins after radical prostatectomy // Anticancer Res. 2007. Vol. 27, N 4. P. 2817–2821.
11. D'Amico A. V., Whittington R., Malkowicz S. B. et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer // JAMA. 1998. Vol. 280. P. 969–974.
12. 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.
13. Gosselaar C., Roobol M. J., Roemeling S., Schroeder F. H. The Role of the Digital Rectal Examination in Subsequent Screening Visits in the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC), Rotterdam. // J. Urol. 2008. Vol. 54, N 3. P. 581–588.
14. Heidenreich A. Identification of high-risk prostate cancer: role of prostate-specific antigen, PSA doubling time, and PSA velocity // Eur. Urol. 2008. Vol. 54, N 5. P. 976–977.
15. Jager G. J., Barentsz J. O., Oosterhof G. O. et al. Pelvic adenopathy in prostatic and urinary bladder carcinoma: MR-imaging with a three-dimensional T1-weighted magnetization-prepared-rapid gradient-echo sequence // Am. J. Roentgenol. 1996. Vol. 167, N 6. P. 1503–1507.
16. Jemal A., Siegel R., Ward E. et al. Cancer statistics 2008 // Cancer J. Clin. 2008. Vol. 58, N 2. P. 71–96.
17. Lee F., Torp-Pedersen S. T., Siders D. B. et al. Transrectal ultrasound in the diagnosis and staging of prostate cancer // Radiology. 1989. Vol. 170, N 3. P. 609–615.
18. Masterson T. A., Touijer K. The role of endorectal coil MRI in preoperative staging and decision-making for the treatment of clinically localized prostate cancer // MAGMA. 2008. Vol. 21, N 6. P. 371–377.
19. McGregor B., Tulloch A. G., Quinlan M. F. et al. The role of bone scanning in the assessment of prostatic carcinoma // Br. J. Urol. 1978. Vol. 50, N 3. P. 178–181.
20. Narayan P., Gajendran V., Taylor S. P. et al. The role of transrectal ultrasound-guided biopsy-based staging, preoperative serum prostate-specific antigen, and biopsy Gleason score in prediction of final pathological diagnosis in prostate cancer // Urology. 1995. Vol. 46, N 2. P. 205–212.
21. Okotie O. T., Roehl K. A., Han M., Loeb S., Gashti S. N., Catalona W. J. Characteristics of prostate cancer detected by digital rectal examination only // Urology. 2007. Vol. 70, N 6. P. 1117–1120.
22. Oyen R. H. Imaging modalities in diagnosis and staging of carcinoma of the prostate // In: Brady L. W., Heilmann H. P., Petrovich Z., Baert L., Brady L. W., Skinner D. G. (eds). Carcinoma of the Prostate. Innovations & Management. 1996, Springer Verlag, Berlin. P. 65–96.
23. Partin A. W., Carter H. B., Chan D. W. et al. Prostate specific antigen in the staging of localized prostate cancer: influence of tumor differentiation, tumor volume and benign hyperplasia // J. Urol. 1990. Vol. 143, N 4. P. 747–752.
24. Quinn D. I., Henshall S. M., Brenner P. C. et al. Prognostic significance of preoperative factors in localized prostate carcinoma treated with radical prostatectomy: importance of percentage of biopsies that contain tumor and the presence

- of biopsy perineural invasion // *Cancer*. 2003. Vol. 97, N 8. P. 1884–1893.
25. Rana A., Karamanis K., Lucas M. G. et al. 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.
 26. Rietbergen J. B., Hoedemaeker R. F., Kruger A. E. et al. The changing pattern of prostate cancer at the time of diagnosis: characteristics of screen detected prostate cancer in a population based screening study // *J. Urol.* 1999. Vol. 161, N 4. P. 1192–1198.
 27. Rinnab L., Blumstein N. M., Mottaghy F. M. et al. 11C-choline positron-emission tomography/computed tomography and transrectal ultrasonography for staging localized prostate cancer // *BJU Int.* 2007. Vol. 99, N 6. P. 1421–1426.
 28. Schiavina R., Scattoni V., Castellucci P. et al. (11)C-choline positron emission tomography/computerized tomography for preoperative lymph-node staging in intermediate-risk and high-risk prostate cancer: comparison with clinical staging nomograms // *Eur. Urol.* 2008. Vol. 54, N 2. P. 392–401.
 29. Schröder F. H., Hugosson J., Roobol M. J. et al.; ECRPC Investigators. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study // *N. Engl. J. Med.* 2009. Vol. 360, N 13. P. 1320–1328.
 30. Schröder F. H., Hugosson J., Roobol M. J. et al.; ECRPC Investigators. Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up // *N. Engl. J. Med.* 2012. Vol. 366, N 11. P. 981–990.
 31. Shappell S. B. Clinical utility of prostate carcinoma molecular diagnostic tests // *Rev. Urol.* 2008. Vol. 10, N 1. P. 44–69.
 32. Smith J. A. Jr., Scardino P. T., Resnick M. I. et al. Transrectal ultrasound versus digital rectal examination for the staging of carcinoma of the prostate: results of a prospective multi-institutional trial // *J. Urol.* 1997. Vol. 157, N 3. P. 902–906.
 33. Spigelman S. S., McNeal J. E., Freiha F. S. et al. Rectal examination in volume determination of carcinoma of the prostate: clinical and anatomical correlations // *J. Urol.* 1986. Vol. 136, N 6. P. 1228–1230.
 34. Stephan C., Lein M., Jung K. et al. The influence of prostate volume on the ratio of free to total prostate specific antigen in serum of patients with prostate carcinoma and benign prostate hyperplasia // *Cancer*. 1997. Vol. 79, N 1. P. 104–109.
 35. Zakian K. L., Sircar K., Hricak H. et al. Correlation of proton MR spectroscopic imaging with Gleason score based on step section pathologic analysis after radical prostatectomy // *Radiology*. 2005. Vol. 234, N 3. P. 804–814.

DIAGNOSTICS AND STAGING OF PROSTATE CANCER

Al-Shukri S. Kh., Korneyev I. A., Aloyan K. A., Matveyev A. V.

✧ **Summary.** The article presents a review of current medical literature in determination of sensitivity and specificity of prostate cancer diagnostic tools and TNM staging procedures. The recommendations in interpretation of the received data and its use in treatment decision making are given.

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

Сведения об авторах:

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

Корнеев Игорь Алексеевич — д.м.н., профессор кафедры урологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова. 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 17. E-mail: iakorneyev@yandex.ru.

Алоян Карен Ашотович — студент 6 курса Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова. 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8.

Матвеев Артем Викторович — студент 6 курса Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова. 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8.

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.

Korneyev Igor Alekseyevich — doctor of medical science, professor. St.-Petersburg State I. P. Pavlov Medical University. Lev Tolstoy St., 17, Saint-Petersburg, 197022, Russia. E-mail: iakorneyev@yandex.ru.

Aloyan Karen Ashotovich — student. St.-Petersburg State I. P. Pavlov Medical University. Lev Tolstoy St., 6/8, Saint-Petersburg, 197022, Russia.

Matveyev Artem Viktorovich — student. St.-Petersburg State I. P. Pavlov Medical University. Lev Tolstoy St., 6/8, Saint-Petersburg, 197022, Russia.