

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
УЗБЕКИСТАН
САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИНСТИТУТ**

**ИЗУЧИТЬ РАННИЮ ДИАГНОСТИКУ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ
ЖЕЛЕЗЫ ПУТЕМ ИСПЬЛЗОВАНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ И
ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ**

УДК: 616.072.006.65

ТОШОВ АЛИЖОН ТОШОВИЧ

Аннотация к диссертации на соискание
Академической степени магистра

(5A510110 - Онкология)

**Научный руководитель:
Зав.кафедрой онкологии
СамМИ**

д.м.н., проф. Хасанов Ш.Р.

Актуальность темы.

Рак предстательной железы (РПЖ) занимает один из передовых мест среди заболеваний мочеполовой системы у лиц старческого и пожилого возраста. Статистика утверждает, что ежегодно более 100 тыс. мужчин в Европе и около 120 тыс. в США заболевают раком предстательной железы. Российской Федерации составляет 25,4 на 100 тыс. мужского населения, заняв третье место в структуре онкологической заболеваемости (Давыдов М.И., Аксель Е.М., 2007). В частности Узбекистан занимает второе место среди онкоурологических заболеваний. Столь широкое распространение рака предстательной железы ставит его в ряд наиболее важных проблем современности. Болезнь практически не возникает раньше 40 лет и становится все более частым явлением с каждым последующим десятилетием жизни (Плеханов А.Ю. с соавт. 2007).

Трудности ранней диагностики, связанные с недостатками существующих методов, стимулируют поиск новых, более совершенных диагностических критериев. Несмотря на внедрение в клиническую практику новых методов диагностики, проблема раннего выявления аденокарциномы предстательной железы остается весьма нерешенным.

Существует настоятельная необходимость в разработке методов, которые могли бы обеспечить раннее выявление заболевания и значительно повысить эффективность лечения (Пушкарь Д.Ю., 2003). В связи с этим проблема выявления рака простаты на ранних стадиях является весьма актуальной.

Цель исследования Повышение эффективности диагностики рака простаты путем использования клинических и инструментальных методов диагностики.

Задачи исследования

1. Определить чувствительность, специфичность, точность, прогностичность результатов клинико-лабораторных методов в диагностике рака предстательной железы.
2. Оценить диагностическую информативность клинико-лабораторных методов в определении стадии рака предстательной железы.
3. Проследить частоту обнаружения рака предстательной железы при трансректальной трепанбиопсии у пациентов, имеющих первично негативный результат.

Научная новизна.

1. на основе клинического материала, изучено значение биопсии при диагностике рака предстательной железы. Установлено, что у каждого четвертого пациента после негативного первичного ответа, при повторном исследовании выявляется рак.
2. отработана методика проведения различных схем биопсии, установлен диагностический алгоритм и даны практические рекомендации по его применению при выявлении рака предстательной железы.
3. изучены и систематизированы клиничко-лабораторные, эхографические, ТРУЗИ признаки рака предстательной железы, проведена сравнительная оценка их диагностической эффективности при различных стадиях патологического процесса.
4. предложен метод дифференциальной диагностики рака и аденомы простаты на до биопсийном этапе (диагностическая точность 79%) и разработан способ диагностики распространенности РПЖ (точность 83,3%).
5. На основе оценки диагностической информативности комплекса клиничко-лабораторных методов исследования разработан оптимальный алгоритм последовательности их применения как для выявления РПЖ, так и для оценки распространенности патологического процесса.

Практическая значимость исследования.

Практическая ценность работы состоит в том, что научные положения обосновывают необходимость комплексного подхода к вопросу диагностики рака предстательной железы с учетом оценки всех клинических показателей диагностики РПЖ при выполнении и последующем анализе данных биопсии.

Внедрена в клиническую практику биопсия позволяющая прогнозировать вероятность наличия рака предстательной железы, продемонстрирована ее высокая диагностическая эффективность в определении показаний к выполнению биопсии предстательной железы.

Установлена вероятность диагностики рака предстательной железы у пациентов, которым выполнялась повторная трансректальная биопсия.

Трансректальное ультразвуковое исследование в сочетании с ультразвуковой доплерографией обладает более высокой информативностью в диагностике первичного очага, по сравнению с ТРУЗИ и пальцевым методом исследования (ПМИ) при распространенности патологического процесса.

Использование разработанных способов и алгоритма комплексной клинико-лабораторной и лучевой диагностики рака предстательной железы позволяет повысить точность и сократить длительность диагностического процесса в определении стадии заболевания.

Материал и методы исследования.

Планируется проведение исследования поступивших больных на обследование и лечения в СООД в период с 2012г по 2017г. В исследование планируется выявить мужчин у которых может возникнуть рак предстательной железы (группа риска), объективное обследование больных, ректально пальцевое исследование, лабораторное исследование больных, определение онкомаркера ПСА, трепанбиопсия с последующим гистологическим исследованием, трансректальное ультразвуковое исследование МРТ исследование.

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | Стр. |
|---|------|
| Список сокращений..... | 6 |
| ВВЕДЕНИЕ | 7 |
| ГЛАВА I. Обзор литературы. | |
| 1.1. Факторы риска..... | 12 |
| 1.2. Инструментальные и лабораторные методы исследование..... | 14 |
| ГЛАВА II. Материалы и методы исследования..... | 47 |
| ГЛАВА III. Результаты исследования..... | 72 |
| Выводы..... | 91 |
| Практические рекомендации..... | 92 |
| Список литературы.... | 93 |

Список сокращений

РПЖ- Рак Предстательной Железы

ПСА- простата специфический антиген

ПРИ- пальцевое ректальное исследование

ТРУЗИ- трансректальное ультра звуковое исследование

Введение

Актуальность темы.

Рак предстательной железы (РПЖ) занимает один из передовых мест среди заболеваний мочеполовой системы у лиц старческого и пожилого возраста. Статистика утверждает, что ежегодно более 100 тыс. мужчин в Европе и около 120 тыс. в США заболевают раком предстательной железы. Российской Федерации составляет 25,4 на 100 тыс. мужского населения, заняв третье место в структуре онкологической заболеваемости (Давыдов М.И., Аксель Е.М., 2007). В частности Узбекистан занимает второе место среди онкоурологических заболеваний. Столь широкое распространение рака предстательной железы ставит его в ряд наиболее важных проблем современности. Болезнь практически не возникает раньше 40 лет и становится все более частым явлением с каждым последующим десятилетием жизни (Плеханов А.Ю. с соавт. 2007).

Трудности ранней диагностики, связанные с недостатками существующих методов, стимулируют поиск новых, более совершенных диагностических критериев. Несмотря на внедрение в клиническую практику новых методов диагностики, проблема раннего выявления аденокарциномы предстательной железы остается весьма нерешенным.

Существует настоятельная необходимость в разработке методов, которые могли бы обеспечить раннее выявление заболевания и значительно повысить эффективность лечения (Пушкарь Д.Ю., 2003). В связи с этим проблема выявления рака простаты на ранних стадиях является весьма актуальной.

Цель исследования

Повышение эффективности диагностики рака простаты путем использования клинических и инструментальных методов диагностики.

Задачи исследования

2. Определить чувствительность, специфичность, точность, прогностичность результатов клиничко-лабораторных методов в диагностике рака предстательной железы.
4. Оценить диагностическую информативность клиничко-лабораторных методов в определении стадии рака предстательной железы.
5. Проследить частоту обнаружения рака предстательной железы при трансректальной трепанбиопсии у пациентов, имеющих первично негативный

результат.

Научная новизна.

6. на основе клинического материала, изучено значение биопсии при диагностике рака предстательной железы. Установлено, что у каждого четвёртого пациента после негативного первичного ответа, при повторном исследовании выявляется рак.
7. отработана методика проведения различных схем биопсии, установлен диагностический алгоритм и даны практические рекомендации по его применению при выявлении рака предстательной железы.
8. изучены и систематизированы клиничко-лабораторные, эхографические, ТРУЗИ признаки рака предстательной железы, проведена сравнительная оценка их диагностической эффективности при различных стадиях патологического процесса.
9. предложен метод дифференциальной диагностики рака и аденомы простаты на добиопсийном этапе (диагностическая точность 79%) и разработан способ диагностики распространенности РПЖ (точность 83,3%).
10. На основе оценки диагностической информативности комплекса клиничко-лабораторных методов исследования разработан оптимальный алгоритм последовательности их применения как для выявления РПЖ, так и для оценки распространенности патологического процесса.

Практическая значимость исследования.

Практическая ценность работы состоит в том, что научные положения обосновывают необходимость комплексного подхода к вопросу диагностики рака предстательной железы с учетом оценки всех клинических показателей диагностики РПЖ при выполнении и последующем анализе данных биопсии.

Внедрена в клиническую практику биопсия позволяющая прогнозировать вероятность наличия рака предстательной железы, продемонстрирована ее

высокая диагностическая эффективность в определении показаний к выполнению биопсии предстательной железы.

Установлена вероятность диагностики рака предстательной железы у пациентов, которым выполнялась повторная трансректальная биопсия.

Трансректальное ультразвуковое исследование в сочетании с ультразвуковой доплерографией обладает более высокой информативностью в диагностике первичного очага, по сравнению с ТРУЗИ и пальцевым методом исследования (ПМИ) при распространенности патологического процесса.

Использование разработанных способов и алгоритма комплексной клинико-лабораторной и лучевой диагностики рака предстательной железы позволяет повысить точность и сократить длительность диагностического процесса в определении стадии заболевания.

ГЛАВА 1

ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

Заболеваемость раком предстательной железы (РПЖ) в Республике растет быстрыми темпами. В настоящее время РПЖ занимает первое место по темпам прироста среди всех злокачественных новообразований. За последние десять лет в Республике число ежегодно регистрируемых случаев РПЖ увеличилось с 932 в 1996 г. до 1681 случая в 2005 г. (в 1,8 раза) [1]. Заболеваемость с 1996 г. увеличилась с 19,3 до 36,7 на 100 000 населения в 2005 г. В настоящее время РПЖ занимает 9,2% в структуре онкологической заболеваемости в РБ и занимает 4 место после рака легкого, кожи и желудка [2].

Показатели смертности остаются высокими: так, в течение 2005 г. года от РПЖ умерло 695 больных, грубый интенсивный показатель смертности составил 15,2 на 100000 населения, а стандартизованный — 11,0 на 100000 населения. Показатель одногодичной летальности составил 15,3%. На конец 2005 г. в онкологических учреждениях республики состояло на учете 6494 больных раком предстательной железы, болезненность составила 141,7% на 100000 населения.

Рак предстательной железы занимает четвертое место по уровню заболеваемости среди всех злокачественных новообразований в мире [3]. Частота этой патологии значительно варьирует в различных странах. В США рак простаты занимает ведущее место в онкологической заболеваемости среди мужчин, в странах Европейского Союза – второе место.

Результаты лечения РПЖ напрямую зависят от степени распространенности рака. Если к моменту начала лечения РПЖ ограничен капсулой предстательной железы (т.н. локализованный рак), то вероятность его радикального излечения достигает 90-94% [4]. В то же время, только у небольшой части больных местно-распространенным РПЖ можно добиться излечения, а при IV стадии терапия остается в основном паллиативной.

Основным направлением, позволяющим добиться уменьшения смертности от РПЖ, является раннее выявление рака, причем в этой области удалось достигнуть больших успехов. Это связано с идентификацией маркера РПЖ, получившего название простат-специфического антигена (ПСА), и отработки методов скрининга и раннего выявления РПЖ.

Участившееся использование ПСА привело к появлению большего числа операбельных форм РПЖ [5]. Тем не менее, количество больных местно-распространенным и метастатическим РПЖ остается весьма значительным. По данным канцер-регистра РБ в 2005 г. из числа вновь выявленных больных I стадия заболевания была установлена только у 4,8% больных и II – у 35,0%. Таким образом, локализованный РПЖ был выявлен всего лишь у 40% больных. У 30,3% пациентов диагностирована III стадия, а у 29,2% - IV стадия РПЖ [2].

Основные трудности в первичной диагностике локализованного РПЖ связаны с тем, что в начальных стадиях РПЖ протекает бессимптомно. Иногда у этих больных отмечаются симптомы инфравезикальной обструкции (учащенное мочеиспускание, императивные позывы на мочеиспускание, никтурия, ослабление струи мочи), но они, как правило, связаны с наличием сопутствующей доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ).

Заболевания предстательной железы встречаются у 20-30% пациентов урологических стационаров. Абсолютное число пациентов, страдающих заболеваниями простаты, в России в 2000 г составило 572 855 человек (Лопаткин Н А, 2002). Старение населения приводит к заметному увеличению больных аденомой и раком предстательной железы (РПЖ) (Мазо Е Б , 2005). Рак предстательной железы в структуре онкологической заболеваемости мужского населения России занимает четвертое место, однако по темпам прироста находится на втором месте [Матвеев БП, 2003]. Распространенность РПЖ из расчета на 100 тыс мужского населения выросла с 16,0 в 1995 г до 38,2 в 2004 г, при этом удельный вес больных с VI-ой

стадией заболевания из числа впервые выявленных за указанный период практически не изменился (21,5% в 1995 г и 22,7% в 2004 г), летальность на первом году наблюдения в среднем по Российской Федерации составляла 31,0% в 1995 г и 21,2% в 2004 г [Чиссов ВИ, 2005]

До 58% мужчин имеют проявления хронического простатита (ХП) [Шаплыгин Л В , 2006] и более 70% мужчин старше 60 лет – проявления гиперплазии простаты [Аляев ЮГ, 2001] Схожая клиническая картина, наблюдающаяся при заболеваниях предстательной железы, их чрезвычайная распространенность приводят к тому, что РПЖ распознается, как правило, на стадии генерализации, что является причиной высоких показателей летальности [Русаков И Г, Алексеев Б Я ,2001] Несмотря на использование определения уровня простатического специфического антигена (ПСА), проблема ранней диагностики РПЖ остается еще нерешенной, а дифференциальная диагностика заболеваний предстательной железы нуждается в совершенствовании. Повышение ПСА, как отмечал Е.Б Мазо и соавт (2001), происходит помимо рака простаты при доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ), воспалительных заболеваниях простаты, после эякуляции, массажа простаты, инвазивных исследований и оперативных вмешательствах на простате, ишемии и инфаркте простаты. Наиболее часто используют пороговый уровень 4 нг/мл. Частота ложноположительных значений при данном пороговом уровне ПСА колеблется от 20 до 55%, поэтому в настоящее время ведется поиск новых маркеров РПЖ [Матвеев Б П, 2003]

ФАКТОРЫ РИСКА

Факторы, определяющие риск развития клинического РПЖ, пока недостаточно изучены, однако несколько таких факторов уже выявлено. Точно установлены 3 фактора риска РПЖ: возраст, национальность и наследственность. Если родственник первой степени родства болен РПЖ, риск возрастает как минимум вдвое. Если заболевание диагностировано у 2

родственников первой степени родства и более, риск увеличивается в 5–11 раз [1, 2]. У небольшого процента больных РПЖ (9%) наблюдается наследственный РПЖ. Это подразумевает наличие 3 или более родственников с данным заболеванием или не менее 2 родственников с ранним (до 55 лет) началом заболевания [3]. Единственным отличием наследственного РПЖ является то, что у таких больных заболевание развивается, как правило, на 6–7 лет раньше, чем в спорадических случаях [4].

Частота выявления рака при аутопсии в различных регионах примерно одинакова [5]. Эти данные противоречат показателям заболеваемости РПЖ, которые существенно различаются в разных географических районах – от высоких в США и Северной Европе до низких в Юго-Восточной Азии [6]. При этом у японцев, переехавших из Японии на Гавайские острова, риск развития РПЖ возрастает; а у японцев, переехавших в Калифорнию, риск возрастает еще больше и приближается к риску развития РПЖ у американцев [7]. Из результатов этих исследований следует, что внешние факторы увеличивают риск перехода так называемого латентного РПЖ в клинический РПЖ. Среди этиологических факторов рассматривались особенности питания, характер половой жизни, употребление алкоголя, ультрафиолетовое облучение и профессиональная вредность [8].

При РПЖ чрезвычайно эффективна экзогенная профилактика, например диетическая и фармакологическая, благодаря таким особенностям, как высокий показатель заболеваемости, длительный латентный период, связь с эндокринной системой, наличие серологических маркеров (ПСА) и предшествующего заболевания (простатическая интраэпителиальная неоплазия – ПИН). К особенностям питания, которые могут влиять на развитие заболевания, относятся: общее количество потребляемых калорий (что отражается на индексе массы тела), потребление жиров, термически обработанного мяса, микроэлементов и витаминов (каротиноидов, ретиноидов, витаминов С, D и E), фруктов и овощей, минералов (кальция, селена) и фитоэстрогенов (изофлавоноидов, флавоноидов, лигнанов).

Поскольку большинство исследований, проведенных до настоящего времени, представляют собой исследования «случай–контроль», их результаты не могут предоставить ответы на все вопросы относительно этого заболевания.

На данный момент проводятся несколько рандомизированных исследований, цель которых – определение роли факторов риска и перспектив успешной профилактики РПЖ [9].

Таким образом, наследственные факторы играют большую роль в определении риска развития клинического РПЖ, тогда как экзогенные факторы могут в значительной степени влиять на этот риск. Основной вопрос состоит в том, достаточно ли научных доказательств для того, чтобы рекомендовать изменение образа жизни (пониженное потребление жиров животного происхождения и повышенное потребление фруктов, овощей и круп) для уменьшения риска [10].

Результаты некоторых исследований доказывают правильность таких рекомендаций, и эти данные можно предоставлять родственникам больных РПЖ по мужской линии, которые задают вопрос о влиянии диеты.

Инструментальные и лабораторные методы исследование

Под популяционным или массовым скринингом понимается обследование мужчин (входящих в группу риска) без симптомов заболевания. Обычно оно проводится в рамках исследования и инициируется исследователем. В отличие от этого, ранняя диагностика или внеплановое обследование проводится в отдельных клинических случаях и инициируется лицом (пациентом), проходящим обследование, и/или его лечащим врачом. Оба типа обследований преследуют 2 главные цели.

1. Снижение смертности от РПЖ. Целью обследований не является ни выявление как можно большего количества карцином, ни выживаемость, поскольку последняя в значительной мере зависит от времени постановки диагноза.

2. Повышение качества жизни, которое имеет важное значение: при оценке увеличения продолжительности жизни используется поправка на качество жизни (индекс QALY).

В индустриальных странах прослеживаются чрезвычайно неоднородные тенденции смертности от РПЖ [1].

Смертность от РПЖ снизилась в США, Австрии, Объединенном Королевстве и Франции, в то время как в Швеции в период с 1960 по 1988 гг. 5-летний уровень выживаемости увеличился, вероятно вследствие более активного проведения диагностических мероприятий и лучшего выявления несмертельных опухолей [2]. Однако аналогичное исследование в Нидерландах не подтвердило эту тенденцию [3]. Снижение показателей смертности, наблюдаемое в последнее время в США, часто объясняется широким активным скринингом. Тем не менее, все еще не представлены неоспоримые доказательства того, что скрининг по уровню ПСА снижает смертность от РПЖ [4].

Нерандомизированная скрининговая программа в Тироле (Австрия), возможно, подтвердит гипотезу о том, что скрининг может эффективно снижать смертность от РПЖ. В рамках этой программы проводили раннюю диагностику и бесплатное лечение, которые называют причиной снижения уровня смертности от РПЖ в Тироле на 33% по сравнению с остальной территорией Австрии [5]. Канадское исследование также отметило более низкий уровень смертности у пациентов, рандомизированных в группу активного скрининга РПЖ [6], хотя эти результаты подвергались критике [7]. Кроме того, положительные результаты, объясняемые скринингом, были опровергнуты исследованием, в котором сравнивалось проведение скрининга в г. Сиэтл (с широким применением скрининга населения) и в штате Коннектикут, США (где скрининг населения не распространен) [8]. Данное исследование не обнаружило различий в снижении уровня смертности от РПЖ, даже с учетом больших расхождений в методике проведения анализа на уровень ПСА и лечении. В 2009 г. были опубликованы долгожданные

результаты 2 проспективных рандомизированных исследований. В ходе скринингового исследования РПЖ легкого, яичников и колоректального рака (Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian – PLCO) 76 693 пациента в 10 исследовательских центрах США были рандомизированы в группу прохождения ежегодного ПСА-скрининга и пальцевого ректального исследования (ПРИ) или в группу обычного лечения (в качестве контрольной). По результатам 7-летнего последующего наблюдения показатель заболеваемости РПЖ на 10 000 человеко-лет составил 116 (2820 случаев рака) в скрининговой группе и 95 (2322 случаев рака) – в контрольной группе (отношение рисков 1,22) [9]. Показатель смертности на 10 000 человеко-лет составил 2 (50 летальных исходов) в скрининговой группе и 1,7 (44 летальных исхода) в контрольной группе (отношение рисков 1,13). Данные после 10 лет наблюдения были обработаны на 67% и коррелировали с этими общими результатами.

Исследовательская группа проекта PLCO пришла к выводу, что смертность от РПЖ очень низка и лишь незначительно различается между 2 группами. Европейское рандомизированное скрининговое исследование РПЖ (European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer – ERSPC) включало 162 243 мужчин из 7 стран в возрасте от 55 до 69 лет. Мужчин рандомизированно распределяли в группу для прохождения ПСА-скрининга (в среднем 1 раз в 4 года) или в контрольную группу, не подвергавшуюся скринингу. При 9-летней медиане наблюдения кумулятивная заболеваемость РПЖ составила 8,2% в экспериментальной группе и 4,8% – в контрольной группе [10]. Соотношение уровней смертности от РПЖ в экспериментальной группе по сравнению с контрольной составило 0,8. Разность абсолютных рисков составила 0,71 летальных исходов на 1000 мужчин. Это означает, что для предотвращения 1 смерти от РПЖ необходимо провести скрининг 1410 пациентов и лечение в 48 дополнительных случаях РПЖ. Исследователи ERSPC пришли к выводу, что ПСА-скрининг снизил уровень смертности на 20%, но был связан с высоким риском гипердиагностики.

Оба исследования привлекли большое внимание и вызвали дискуссии. В исследовании PLCO уровень доказательности в экспериментальной группе составил 85% для ПСА и 86% для ПРИ. Однако показатель заболеваемости РПЖ в экспериментальной группе достиг 40% за первый год и вырос до 52% на 6-й год для ПСА, а в подгруппе ПРИ варьировал от 41 до 46%. Более того, достоверность результатов при проведении биопсии была лишь 40–52%, тогда как в исследовании ERSPC – 86%. Таким образом, исследование PLCO, вероятно, так и не сможет ответить на вопрос о том, влияет ли ПСА-скрининг на смертность от РПЖ. В исследовании ERSCP эффективность применения скрининга можно будет по-настоящему оценить через 10–15 лет последующего наблюдения, особенно в связи с тем, что на результаты будет оказывать влияние уменьшение метастаза на 41% в экспериментальной группе. Основываясь на результатах этих 2 крупных рандомизированных исследований, подавляющее большинство урологических сообществ пришло к заключению, что в настоящее время широкое использование массового ПСА-скрининга не целесообразно. Вместо этого следует использовать раннюю диагностику (внеплановое обследование) в сочетании с информированием мужского населения. Нерешенными остаются 2 ключевых вопроса, по которым имеются лишь эмпирические данные:

- в каком возрасте следует начинать раннюю диагностику;
- каким должен быть интервал между обследованиями для ПСА и ПРИ.

Предлагается проводить исходное определение уровня ПСА в возрасте 40 лет, на основе которого можно установить частоту обследований [11] (степень рекомендации В). Для мужчин с начальным уровнем ПСА ≤ 1 нг/мл представляется достаточным 8-летний интервал между обследованиями [12].

Мужчинам старше 75 лет с исходным уровнем ПСА ≤ 3 нг/мл нет необходимости проходить дальнейшее ПСА-тестирование, поскольку риск смерти от РПЖ у этой группы очень низкий [13]. Для диагностики РПЖ используется три основных диагностических метода – определение уровня

ПСА в крови, пальцевое ректальное исследование (ПРИ) и трансректальное ультразвуковое исследование (ТрУЗИ). Диагноз подтверждается при помощи биопсии предстательной железы.

ПРОСТАТ-СПЕЦИФИЧЕСКИЙ АНТИГЕН

ПСА – гликопротеин, секретируемый эпителием предстательной железы в семенную жидкость, где он принимает участие в разжижении спермы. В норме он присутствует в крови в низких концентрациях, измеряемых в нанограммах в миллилитре (нг/мл). От 65 до 90% ПСА находится в связанном состоянии с антипротеазами антихимотрипсином и альфа-макроглобулином. Секреция ПСА зависит от уровня андрогенов. У здоровых людей уровень ПСА увеличивается с возрастом и ростом объема предстательной железы. После 50 лет концентрация ПСА в сыворотке постепенно увеличивается в среднем на 0,04 нг/мл в год [6].

Повышение уровня ПСА в крови может происходить в результате нарушения целостности эпителиальной выстилки желез и попадания ПСА из их просвета в интерстиций, где он поступает в кровоток. Такая ситуация возникает при различных заболеваниях предстательной железы (рак, ДГПЖ, простатит, острая задержка мочи) либо операциях и манипуляциях на железе (ТУР, пальцевое ректальное исследование, биопсия, массаж предстательной железы) [7]. Необходимо отметить, что при пальцевом ректальном исследовании происходит весьма незначительное повышение ПСА, которое не влияет на интерпретацию полученных данных [8], поэтому считается допустимым производить забор крови для определения ПСА после ПРИ.

Открытие и использование этого маркера оказало большое влияние на диагностику и лечение РПЖ. ПСА оказался самым чувствительным методом диагностики РПЖ по сравнению с ПРИ и ТрУЗИ. Широкое применение ПСА в США и Западной Европе привело к тому, что в этих странах в ранних стадиях выявляется до 70% от всех случаев РПЖ [9].

Вопрос о верхней границе нормы ПСА является дискуссионным. Раньше использовался уровень 4 нг/мл, после которого ПСА считается повышенным

[10]. Однако относительно недавно появились данные, что как такового порогового значения ПСА не существует, а риск выявления РПЖ является линейной функцией от уровня ПСА, но даже при очень низких его значениях не достигает нуля (табл. 1) [11]. В настоящее время большинство специалистов считает, что снижение порогового значения ПСА до 2,5-3 нг/мл может способствовать более эффективному выявлению РПЖ, особенно у более молодых мужчин. Диагностика РПЖ кардинально улучшилась с введением анализа на уровень ПСА [3]. ПСА является калликреинподобной протеазой сыворотки крови, которая вырабатывается преимущественно эпителиальными клетками предстательной железы. Для практических целей можно сказать, что он органоспецифический, однако не является специфическим для рака. Поэтому его серологический уровень может быть повышенным при доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ), простатите и других незлокачественных состояниях. Уровень ПСА в качестве независимого показателя является более достоверным прогностическим фактором рака, чем выявление подозрительных участков методами ПРИ и ТРУЗИ [4].

Существует множество коммерческих диагностических наборов для измерения уровня ПСА, но единые международные стандарты относительно этого показателя не установлены [5]. Уровень ПСА является непрерывным параметром, т.е. чем выше его значение, тем больше вероятность наличия РПЖ

Это означает, что нет общепринятого порогового или граничного значения этого показателя. Недавнее исследование по профилактике РПЖ, проведенное в США, подтвердило данные о том, что у многих мужчин РПЖ может присутствовать несмотря на низкий уровень ПСА в сыворотке крови [6].

ПСА в сыворотке крови у 2950 мужчин с нормальным уровнем ПСА в группе плацебо. Эти данные подтверждают актуальность вопроса о понижении

порогового уровня ПСА, так как это позволит избежать выявления клинически незначимых доброкачественных опухолей, которые с большой степенью вероятности не представляют угрозу для жизни [7]. До настоящего момента не получено долгосрочных данных, на основании которых можно было бы определить оптимальное пороговое значение

ПСА для выявления непальпируемого, но клинически значимого РПЖ. Было предложено использовать некоторые модификации значения ПСА в сыворотке, которые могут повысить специфичность этого показателя для ранней диагностики РПЖ, а именно: плотность ПСА, плотность ПСА переходной зоны, возрастные нормы и молекулярные формы ПСА. Тем не менее эти производные и некоторые изоформы ПСА (сPSA, proPSA, BPSA, iPSA) не представляют большой ценности в клинической практике.

Таблица 1. Зависимость частоты выявления РПЖ и низкодифференцированного РПЖ от уровня ПСА в пределах $\leq 4,0$ нг/мл [11]

| Уровень ПСА (нг/мл) | Частота выявления РПЖ | Доля низкодифференц. РПЖ из всех выявленных | Чувствительность ПСА | Специфичность ПСА |
|---------------------|-----------------------|---|----------------------|-------------------|
| < 0,5 | 6,6% | 12,5% | 100% | 0% |
| 0,6 – 1,0 | 10,1% | 10,0% | 93% | 2% |
| 1,1 – 2,0 | 17,0% | 11,8% | 75% | 33% |
| 2,1 – 3,0 | 23,9% | 19,1% | 37% | 73% |
| 3,1 – 4,0 | 26,9% | 25,0% | 12% | 92% |

Небольшое повышение уровня ПСА (от 4 до 10 нг/мл) часто может происходить из-за доброкачественных заболеваний простаты (ДГПЖ, простатит). В этой т.н. “серой зоне” специфичность ПСА низка, что приводит к большому числу “ненужных” биопсий. Для повышения эффективности диагностики РПЖ при этих значениях ПСА и нормальных данных ПРИ были

предложены такие показатели, как плотность ПСА [12], прирост ПСА [13] и отношение свободного ПСА к общему [14].

Соотношение свободного и общего ПСА (с/о ПСА)

Соотношение с/о ПСА является наиболее исследованным и широко используемым в клинической практике критерием для дифференциальной диагностики ДГПЖ и РПЖ. Этот показатель позволяет определить категории риска РПЖ у мужчин с общим уровнем ПСА от 4 до 10 нг/мл и отрицательным результатом ПРИ. В ходе проспективного многоцентрового исследования РПЖ был выявлен при биопсии у 56% мужчин с с/о ПСА < 0,1 и только у 8% мужчин с с/о ПСА > 0,25 [8]. Несмотря на это, данный критерий следует использовать с осторожностью, поскольку на с/о ПСА могут влиять некоторые методологические и клинические факторы. Например, свободный ПСА нестабилен как при комнатной температуре, так и при 4° С. К тому же могут различаться условия анализа, а сопутствующая ДГПЖ в предстательной железе больших размеров может привести к эффекту «разведения» [9]. Кроме того, с/о ПСА не имеет клинического значения при уровне общего ПСА в сыворотке > 10 нг/мл и при последующем наблюдении пациентов с ранее диагностированным РПЖ.

Скорость ПСА, время удвоения ПСА

Существует 2 способа измерения изменений ПСА во времени:

- скорость ПСА, которая определяется как абсолютный ежегодный прирост ПСА в сыворотке (нг/мл/год) [10];
- время удвоения ПСА, которое выражает экспоненциальное увеличение ПСА в сыворотке с течением времени, отражая относительные изменения [11].

Эти 2 критерия могут иметь прогностическую ценность у пациентов, прошедших лечение по поводу РПЖ [12]. Тем не менее их использование в диагностике РПЖ ограничено из-за сопутствующих состояний (большой объем предстательной железы, ДГПЖ), неодинаковых интервалов между измерениями ПСА и увеличения/снижения скорости и времени удвоения

ПСА с течением времени. По результатам проспективных исследований, эти показатели не предоставляют дополнительной прогностической информации по сравнению с ПСА [13–16].

Маркер ПСА-3

В отличие от описанных выше сывороточных маркеров ПСА-3 – простатспецифическая неcodирующая мРНК – измеряется в осадке мочи, полученной после массажа предстательной железы. Преимуществом ПСА-3 является его несколько более высокая чувствительность и специфичность по сравнению с ПСА.

Уровень ПСА-3 отражает небольшие, но значимые увеличения показателя при положительном результате биопсии [17], однако не зависит от объема предстательной железы или простатита [18–20]. Информация о том, связан ли уровень ПСА-3 с агрессивностью опухоли, противоречива. Хотя этот показатель потенциально имеет прогностическую ценность для выявления РПЖ у мужчин с повышенным уровнем ПСА, у которых первичная биопсия тем не менее показала отрицательный результат, метод определения ПСА-3 остается экспериментальным. В ближайшем будущем несколько молекулярных диагностических анализов, возможно, будут использоваться не только в лабораториях, но и в клинической практике, например для обнаружения гибридных генов TMPRSS2-erg, специфических для РПЖ, в осадке мочи после массажа [21, 22].

На данном этапе ни один из перечисленных биомаркеров не используется в клинической практике в качестве основания для назначения отдельным пациентам проведения биопсии предстательной железы с целью исключить РПЖ

ПАЛЬЦЕВОЕ РЕКТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Чаще всего РПЖ локализуется в периферической зоне простаты и может быть обнаружен при пальпации простаты через прямую кишку. В отличие от нормальной простаты и ДГПЖ, участки РПЖ имеют плотную консистенцию,

иногда “хрящевидной” плотности. При выполнении ПРИ необходимо обращать внимание на размеры предстательной железы, ее консистенцию, симметричность, наличие продольной бороздки, необходимо отмечать все участки уплотнения, их размеры и локализацию, распространение опухоли в сторону стенок таза, семенных пузырьков или верхушки простаты и диафрагмы таза. При наличии хронической задержки мочи иногда можно пальпировать переполненный мочевой пузырь выше простаты.

Имеется большая доля субъективизма в оценке распространенности РПЖ на основании ПРИ, это исследование часто недооценивает или переоценивает местное распространение опухоли и слабо коррелирует с фактическим объемом опухоли и ее патологической стадией [15-16]. Кроме того, имеются и другие патологические процессы, которые сопровождаются уплотнением железы, такие, как гранулематозный простатит, склероз и конкременты простаты. При остром простатите также может отмечаться очаговые уплотнения в железе, которые требуют динамического наблюдения после противовоспалительного лечения.

При обнаружении патологии при ПРИ показана биопсия простаты. Такая тактика приводит к диагностике РПЖ в 15-25% случаев [17]. Частота выявления РПЖ при подозрительном ПРИ зависит от уровня ПСА, достигая 33-83% при повышенном ПСА. При ПСА ниже 4 нг/мл ПРИ выявляет рак в 4-11% случаев [18].

Это довольно существенный риск РПЖ, поэтому при подозрении на рак при ПРИ показана биопсия, вне зависимости от уровня ПСА. Показано, что ПРИ пропускает до 50% раков, которые выявляются в результате биопсий, выполненных по поводу повышения ПСА [17]. Кроме того, ПРИ как правило выявляет достаточно большие по размеру РПЖ в более распространенной стадии, когда проведение радикального лечения не показано.

ТРАНСРЕКТАЛЬНОЕ УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ (ТРУЗИ)

Не всегда можно увидеть классическое изображение гипоехогенного участка в периферической зоне предстательной железы [23]. ТРУЗИ в режиме серой шкалы не позволяет определить РПЖ с достаточной достоверностью. Поэтому направленная биопсия предполагаемых пораженных участков не является эффективной заменой систематической биопсии. Однако дополнительная биопсия под контролем ТРУЗИ предполагаемых пораженных участков может оказаться полезной. отличие от трансабдоминального ультразвукового сканирования предстательной железы, когда железа визуализируется достаточно плохо, применение высокочастотных трансректальных ультразвуковых датчиков позволило получать очень четкое изображение железы, особенно ее периферических зон.

Как известно из классических работ J. McNeal [19], предстательная железа состоит из пяти зон: центральной, периферической, переходной, периуретральной и передней фибромускулярной стромы (рис. 1). РПЖ развивается с различной частотой в каждой зоне, и эта частота не пропорциональна массе железистой ткани в ней. Центральная и периферическая зоны – наиболее крупные участки простаты – вместе составляют около 95% железистой ткани предстательной железы. *Центральная зона* окружает семявыносящие протоки на их пути от основания простаты к семенному бугорку. Центральная зона занимает 15-20% объема железы, однако в ней возникают только 5-10% от всех РПЖ. *Периферическая зона* – пальпируемая часть железы через прямую кишку. Она окружает центральную зону, включает 70% железистой ткани, и в ней берут начало около 70% аденокарцином простаты. *Переходная зона* – парные участки предстательной железы, которые располагаются по бокам от простатической уретры на уровне семенного бугорка, занимают оставшиеся 5% железы. Самой частой патологией этой зоны является ДГПЖ, которая

может приводить к значительному увеличению этих зон, иногда превышающему по объему остальные участки простаты. В этой зоне рак развивается реже, чем ДГПЖ, частота его составляет около 20%. *Периуретральные железы* располагаются между простатической уретрой и проксимальным гладкомышечным сфинктером мочевого пузыря. *Фибромускулярная строма* занимает переднюю поверхность простаты и состоит преимущественно из мышечной ткани. Аденокарциномы в двух последних зонах не развиваются.

Типичная ультразвуковая картина РПЖ – гипоэхогенное объемное образование в периферической зоне предстательной железы [20]. Однако примерно 25% всех РПЖ изоэхогенны и плохо дифференцируются от нормальной ткани предстательной железы [21], и в 25% случаев опухоли предстательной железы развиваются в переходных зонах, где их трудно визуализировать [22]. По этим причинам, до 50% РПЖ не визуализируются при ТрУЗИ. В этих случаях РПЖ может быть выявлен только при систематических биопсиях предстательной железы. В настоящее время наибольшее значение ТрУЗИ состоит в обеспечении ультразвукового контроля для трансректальной биопсии, что позволяет выполнить биопсию прицельно из подозрительного гипоэхогенного образования или получить образцы ткани простаты точно из периферической зоны, где вероятность выявления рака выше. Кроме того, ТрУЗИ позволяет измерить объем предстательной железы, что может влиять на выбор лечения РПЖ.

БИОПСИЯ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Разработке современной методики трансректальной биопсии предстательной железы способствовал ряд технологических усовершенствований, сделанных в 80-е гг. XX века. Первым было появление высокочастотных трансректальных ультразвуковых датчиков, позволивших получать качественное изображение предстательной железы [20], в последующем были предложены автоматические устройства для выполнения трепан-

биопсии, позволявшие вводить иглу с высокой скоростью, что уменьшало болезненность процедуры [23].

Пионерами систематической трансректальной биопсии предстательной железы стали К. Hodge с соавт. [24], которые в 1989 г. сообщили о своем опыте систематических секстантных биопсий у 136 мужчин с патологическими данными ПРИ предстательной железы и показали превосходство этой новой техники перед биопсией непосредственно из патологических образований. В последующем оригинальная методика К. Hodge с соавт. была модифицирована – при выполнении биопсии было предложено направлять иглу более латерально (т.н. латерализация) с целью захвата большего количества ткани периферической зоны железы, где преимущественно выявляется рак (рис. 2) [25]. Последним существенным нововведением была разработка в 1997 Л. Eskew с соавт. [26] методики систематической расширенной биопсии, включавшей получение дополнительных столбиков ткани наряду со стандартными шестью.

В настоящее время стандартным методом получения гистологического материала из простаты при подозрении на РПЖ стала трансректальная трепан-биопсия под контролем ТрУЗИ. Эта процедура может выполняться амбулаторно с использованием иглы 18G и автоматического биопсийного пистолета. Показаниями к биопсии предстательной железы служат (1) повышение уровня ПСА и/или (2) подозрение на рак при пальцевом ректальном исследовании при отсутствии симптоматики острого простатита.

Существующие на сегодняшний день схемы биопсии предстательной железы невероятно разнообразны. Исторически первой схемой систематической биопсии была методика К. Hodge с соавт. [24], при которой забор материала выполнялся из 6 точек: возле верхушки предстательной железы, в средней ее части и ближе к основанию в парасагиттальных плоскостях обеих долей. Хотя эта оригинальная методика остается все еще популярной среди урологов, ее недостатками является забор очень небольшой части железы, особенно при предстательных железах большого объема, а также особенно

малый процент ткани периферической зоны. Это приводит к высокой частоте ложно-отрицательных данных такой биопсии, достигающих 10-35% [27-28]. Чтобы избежать этих недостатков было предложено для забора максимального количества ткани периферической зоны направлять иглу латеральнее [25] а также увеличить количество биоптатов до 10-12 и даже 22 и более. Было показано, что умеренное увеличение число биопсий (до 10-12) увеличивает процент выявления РПЖ на 24-38% по сравнению со стандартной секстантной биопсией [29-30]. Дальнейшее увеличение количества точек при взятии биопсии по-видимому неразумно из-за роста травматичности процедуры и повышенной вероятности выявления “незначимых” раков.

Несмотря на большое количество проведенных и продолжающихся в настоящее время исследований, в настоящее время нет единого мнения об оптимальном числе точек при выполнении систематической биопсии предстательной железы. Большинство авторов согласны с тем, что необходимо продолжение поиска наиболее эффективной схемы биопсии простаты [31].

Ранее считалось, что систематическая трансректальная биопсия в целом не требует специальной анестезии, однако в последнее время появилось ряд сообщений, показывающих возможность улучшения переносимости процедуры и снижения болевых ощущений при применении местного обезболивания перед биопсией [32]. Наибольшее количество исследований посвящено применению блокады сенсорных перипростатических нервов при помощи местных анестетиков (лидокаин, бупивакаин) [32-33]. Хотя большинство исследователей показало эффективность этой процедуры, остаются разногласия в отношении места введения анестетика. Так, если первоначально инъекции анестетика выполнялись в область угла между основанием предстательной железы и семенным пузырьком с обеих сторон [33], то в последующем было предложено дополнительно вводить лидокаин

латеральнее верхушки и средней трети железы [34], и даже только в области верхушки предстательной железы [35].

Наиболее частыми осложнениями биопсии предстательной железы являются инфекционные, которые составляют около 1% [36]. Другими осложнениями могут быть кровотечение из слизистой прямой кишки, гематурия и гемоспермия. Риск осложнений после мультифокальной биопсии может быть снижен при использовании антибиотикопрофилактики [37]. Рекомендуется использование 500 мг ципрофлоксацина каждые 12 часов, начиная за 2-3 часа до процедуры и далее 1 – 3 суток. У пациентов с патологией клапанов сердца или протезами должны получать антибиотикопрофилактику в соответствии с рекомендациями Американской Ассоциации Кардиологов [38].

Таким образом, показаниями к биопсии простаты является повышение уровня ПСА в крови, подозрение на РПЖ при пальпации простаты либо выявление предраковых изменений в предыдущей биопсии. При определении показаний к биопсии, необходимо помнить, что если состояние здоровья или возраст больного не позволит планировать ему радикальное лечение, то раннее выявление и, соответственно, лечение локализованного РПЖ никак не скажется на продолжительности жизни этого пациента. Более того, агрессивное лечение может ухудшить качество жизни больного и привести к ряду нежелательных осложнений. Поэтому считается, что проведение мероприятий по скринингу РПЖ у людей без симптомов должно ограничиваться населением с предполагаемой продолжительностью жизни 10 лет и более [5]. Если первая серия биопсий не выявила РПЖ и продолжает отмечаться повышенный уровень ПСА, рекомендуется выполнение второй серии биопсий, в ходе которых необходимо получить ткань из переходных зон простаты, поскольку в 25% случаев там может локализоваться РПЖ [39]. Показаниями для назначения биопсии предстательной железы являются уровень ПСА и/или подозрительные участки, выявленные во время ПРИ. Также при назначении биопсии следует учитывать возраст

пациента, возможные сопутствующие патологии (индекс ASA и индекс сопутствующих заболеваний Чарльсона) и осложнения.

Высокий уровень ПСА, выявленный в одном исследовании, не является прямым показанием к биопсии. Необходимо повторно определить уровень ПСА через несколько недель при помощи того же анализа в стандартных условиях (т.е. без эякуляции и без манипуляций, таких как катетеризация, цистоскопия или трансуретная резекция – ТУР, и при отсутствии инфекций мочевых путей) в той же диагностической лаборатории с использованием тех же методов [24, 25]. В настоящее время проведение биопсии предстательной железы под контролем ультразвука является стандартным методом диагностики. Хотя при биопсии предстательной железы используется преимущественно трансректальный способ, некоторые урологи производят ее перинеально. Частота обнаружения рака при помощи перинеальной биопсии предстательной железы сопоставима с частотой обнаружения при трансректальной биопсии [26, 27].

Перинеальный способ под контролем ультразвука является полезной альтернативой в особых случаях, например после проктэктомии.

Повторная биопсия

Показаниями для назначения повторной биопсии являются:

- увеличивающийся или стабильно высокий уровень ПСА, подозрительные участки, выявленные при ПРИ;
- атипичная мелкоацинарная пролиферация.

Оптимальный срок проведения повторной биопсии не установлен. Его определяют на основании результатов патоморфологического исследования первичной биопсии атипичной мелкоацинарной пролиферации с учетом серьезности подозрений на РПЖ (высокий или быстро растущий уровень ПСА, подозрительные уплотнения при ПРИ, семейный анамнез). Чем позднее проводится повторная биопсия, тем выше частота обнаружения РПЖ [28].

Наличие ПИН высокой степени, без дополнительных исследований, больше не рассматривают в качестве показания к повторной биопсии [29]. Таким образом, направление на повторную биопсию следует выдавать на основании других клинических критериев, например результатов ПРИ и уровня ПСА. При наличии множественных очагов ПИН (выявленной в нескольких биоптатах), возможно, есть основания для ранней повторной биопсии, так как в таком случае риск развития РПЖ несколько повышается [30]. Если клинические подозрения на РПЖ сохраняются несмотря на отрицательные результаты биопсийных исследований, можно провести МРТ на наличие РПЖ в передних отделах железы, а затем биопсийные исследования под контролем ТРУЗИ или магнитнорезонансную томографию (МРТ) на подозрительных участках [31].

Сатурационная биопсия

Заболеваемость РПЖ, выявляемая при помощи повторной сатурационной биопсии, варьируется от 30 до 43% и зависит от количества столбиков, полученных при предыдущих биопсийных исследованиях [32]

В особых случаях сатурационную биопсию можно выполнять трансперинеально. Это позволяет выявить дополнительно в 38% случаев РПЖ. Однако недостатком этого способа (3-D стереотаксической биопсии) является высокая частота развития задержки мочеиспускания (10%) .

Участки забора ткани и количество столбиков

При первичной биопсии забор ткани следует выполнять в периферических отделах предстательной железы как можно более латерально и сзади. Дополнительные столбики нужно взять при помощи ПРИ/ТРУЗИ из предполагаемых пораженных участков, которые определяются индивидуально в каждом случае. Секстантная биопсия больше не считается эффективной. При объеме предстательной железы 30–40 см³ необходимо взять не менее 8 столбиков. С увеличением количества столбиков более 12 точность анализа существенно не изменяется [34]. По результатам

Британского исследования по диагностике и лечению РПЖ была рекомендована 10-точечная биопсия [35].

Диагностическая ТУР предстательной железы (ТУР ПЖ)

Проведение диагностической ТУР ПЖ вместо повторных биопсий нецелесообразно. Частота обнаружения при этом методе не превышает 8%, что свидетельствует о его неэффективности при диагностике рака [36]

Биопсия семенных пузырьков

Четкие показания для проведения биопсии семенных пузырьков пока не определены. При уровне ПСА > 15–20 нг/мл биопсия показана, только если ее результаты будут иметь решающее значение при определении лечения, т.е. если они могут исключить радикальное удаление вследствие распространения опухоли в семенные пузырьки или радикальную радиотерапию. При уровне ПСА > 15–20 нг/мл вероятность прорастания опухоли в семенные пузырьки составляет 20–25% [37].

Биопсия переходной зоны

Первичная биопсия с забором ткани переходной зоны (ПЗ) характеризуется очень низкой частотой обнаружения РПЖ, поэтому забор ткани ПЗ следует проводить только при повторной биопсии [38].

Антибиотики

Применение пероральных или внутривенных форм антибиотиков является самым современным методом лечения. Оптимальная дозировка и продолжительность курса лечения определяются индивидуально. Предпочтительными препаратами считаются хинолоны, при этом ципрофлоксацин более эффективен, чем офлоксацин [39]

Местная анестезия

Современным методом является перипростатическая нервная блокада под контролем ультразвука [40]. Расположение депо анестетика (в верхушке или основании) не имеет значения. Интраректальное введение местного анестетика значительно уступает по эффективности перипростатическому введению [41]

Тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ)

ТАБ менее эффективна, чем трансректальная толстоигольная биопсия под контролем ТРУЗИ из-за недостатка урологических патоморфологов, специализирующихся в цитологии. Кроме того, при помощи трансректальной толстоигольной биопсии можно более точно определить сумму баллов по Глисону и размер опухоли.

Осложнения

Частота развития осложнений после биопсии невысока (табл. 5) [42]. Среди незначительных осложнений встречаются такие, как макрогематурия и гематоспермия. Серьезное инфицирование после биопсии наблюдались менее чем в 1% случаев. Увеличение в последнее время количества столбиков при проведении биопсии не привело к росту серьезных осложнений, требующих лечения. Прием аспирина в малых дозах больше не считается абсолютным противопоказанием [43]

Патоморфологическое исследование пункционных биоптатов предстательной железы

Макроскопическое исследование и обработка

Материалы биопсии предстательной железы, полученные с разных участков, обычно направляются в патоморфологическую лабораторию в отдельных пробирках и должны подвергаться обработке в отдельных контейнерах. Перед обработкой регистрируют количество столбиков в каждой пробирке и длину каждого столбика. Установлено, что длина биоптата предстательной железы в патоморфологическом препарате существенно влияет на частоту обнаружения РПЖ [44]. Чтобы отдельные столбики были плоскими и ровными, в один контейнер помещают не более 3 столбиков и используют губки и бумагу [45, 46]. Для лучшего обнаружения небольших очагов опухоли блоки следует разрезать на 3 части [38]. Рекомендуется также фиксировать промежуточные срезы на случай, если потребуются дополнительное иммуногистохимическое исследование.

Микроскопическое исследование и заключение

Диагностика РПЖ основывается на патоморфологическом исследовании. Тем не менее иммуногистохимия также может быть эффективной [47, 48]. Если выявлено подозрение на РПЖ, следует использовать дополнительные методы окраски (например, окрашивание базальных клеток) и окрашивание дополнительных (более глубоких) срезов [48, 49]. При подозрении на опухоль в биоптате сомнения на счет диагноза зачастую можно разрешить с помощью консультации коллег или мнения специалистов организации [47]. В заключении по биопсии предстательной железы следует использовать четкую, ясную терминологию [46] и избегать таких терминов, как «атипия», «атипичные железы» и «потенциально злокачественное новообразование».

Таблица 6. Диагностические термины для использования в заключении по результатам биопсии предстательной железы*

- Доброкачественное новообразование/отсутствие рака. При необходимости следует включать описание (например, атрофия). Также можно указать хроническое воспаление (факультативно)
- Острое воспаление, отрицательный результат на наличие злокачественного новообразования
- Атипичная аденоматозная гиперплазия/аденоз, злокачественное новообразование не обнаружено
- Гранулематозное воспаление, отрицательный результат на наличие злокачественного новообразования
- ПИН высокой степени, отрицательный результат на наличие аденокарциномы
- ПИН высокой степени с нетипичными железами и подозрением на аденокарциному
- Участок атипичной ткани/узел с подозрением на аденокарциному
- Аденокарцинома

Для каждого участка биопсии следует указывать процент положительных столбиков с карциномой и сумму баллов по Глиссону на основании системы,

принятой в 2005 г. [50]. Согласно действующему международному соглашению (модифицированная) сумма баллов по Глиссону для опухолей, выявленных при биопсии предстательной железы, состоит из балла по шкале Глиссона, доминантного (наиболее обширного) компонента карциномы, и наивысшего балла независимо от обширности компонента (правило 5% не применяется). Если карцинома преимущественно состоит из компонентов с баллом 4/5, небольшой процент обнаруженных клеток (< 5% объема опухоли) с баллом по шкале Глиссона 2 или 3 не принимается во внимание. Сумму баллов по Глиссону 4 и ниже в заключении по биопсии предстательной железы указывать не следует [50]. Необходимо обозначать наличие инфильтративно-протокового рака или экстрапростатическое распространение опухоли. Кроме описания характеристик карциномы для каждого участка биопсии, следует указать общую сумму баллов по Глиссону на основе результатов отдельных столбиков. Обычно указывают наличие перинеуральной инвазии, несмотря на противоречивые данные о ее прогностической ценности [51, 52]. Процент (%) и длина (мм) опухоли в каждом столбике ткани свидетельствуют об объеме опухоли, ее распространении за пределы предстательной железы и прогнозе простатэктомии [52–54], поэтому их следует указывать. Длина карциномы (мм) и процент опухоли в биопсийном материале имеют одинаковую прогностическую ценность [55].

Размер небольшого единичного очага аденокарциномы, выявленного только в 1 столбике, следует точно обозначить (например, «< 1 мм» или «< 1%»), поскольку это может служить показанием для проведения дополнительных диагностических мероприятий перед назначением лечения. По результатам некоторых исследований, выявление в 1 столбике карциномы длиной < 3 мм с суммой баллов по Глиссону 5–6 во многих случаях связано с клинически незначимой опухолью и с высокой вероятностью спонтанной регрессии рака [56–58]. Биоптат предстательной железы, не содержащий железистой ткани,

может определяться как непригодный для диагностики, за исключением стадирующей биопсии.

В недавнем исследовании оценивались совпадение показателей и изменение прогностических групп при использовании традиционной и модифицированной шкалы Глисона [59]. Оценку проводили по результатам 172 пункционных биопсий предстательной железы пациентов, которые впоследствии подверглись радикальной простатэктомии (РПЭ). Исследовались 4 прогностические группы, классифицированные на основании шкалы Глисона, с баллами 2–4, 5–6, 7 и 8–10. Чтобы проверить дискриминационную способность модифицированной шкалы Глисона, сравнивалось время до биохимического рецидива в разных прогностических группах согласно традиционной и измененной шкалы. Результаты модификаций, внесенных в шкалу Глисона Согласно рекомендациями Международного общества урологических патоморфологов, ярче всего проявились в подгруппе с суммой Глисона 5–6, которая характеризовалась самым низким процентом совпадения, и заключались в изменении прогностических групп по Глисону на более высокие. Из 172 пациентов, у которых прогностическая группа по Глисону была изменена (на более высокую) только на основании модифицированной шкалы, 46 (26,7%) пациентов имели более высокий дооперационный уровень ПСА, более обширные опухоли, положительный хирургический край и более высокую патоморфологическую стадию. В этом исследовании с помощью измененной шкалы Глисона удалось определить больше пациентов в агрессивной прогностической группе с суммой баллов по Глисону 8–10, у которых выживаемость без биохимического рецидива после РПЭ была значительно меньше (логранговый критерий $p = 0,011$). Согласно результатам этого исследования рекомендации Международного общества урологических патоморфологов значительно усовершенствовали традиционную шкалу Глисона. Сумма баллов по Глисону Оценка обычной аденокарциномы предстательной железы по (модифицированной) шкале Глисона [50] является

самым надежным прогностическим фактором клинического поведения опухоли и результатов лечения. Поэтому сумму баллов по Глисону включают как один из параметров в номограммы, оценивающие риск рецидива после простатэктомии [64].

Расшифровка суммы баллов по Глисону

Сумма баллов по Глисону – это сумма баллов 2 самых доминантных (по объему) участков по шкале Глисона. Если присутствует только 1 балл, он удваивается. Если участок занимает 5% объема опухоли, его балл не учитывается в сумме баллов по Глисон (правило 5%). Кроме суммы баллов по Глисон, необходимо указывать отдельно первичный и вторичный баллы (например, сумма баллов по Глисон 7 [4 + 3]). При множественных опухолях дается общая сумма баллов по Глисон с обязательным указанием самой высокой оценки отдельного очага опухоли. Третичный балл по шкале Глисона 4 или 5, особенно если его участок превышает 5% объема опухоли предстательной железы, является неблагоприятным прогностическим фактором биохимического рецидива. В дополнение к сумме баллов по Глисон, следует указывать наличие третичного балла и примерный процент соответствующего участка от объема опухоли [65]. Первичная оценка распространенности РПЖ обычно проводится при помощи ПРИ, уровня ПСА, остеосцинтиграфии и, дополнительно в особых случаях, компьютерной томографии (КТ), МРТ и рентгенографии грудной клетки.

Определение стадии T

Первый уровень – это определение местного распространения опухоли, при котором наибольшее влияние на выбор лечения имеет дифференциация интракапсулярной (T1–T2) и экстракапсулярной (T3–T4) опухолей. Зачастую ПРИ недооценивает размер опухоли; с помощью ПРИ стадия рака была правильно диагностирована в менее 50% случаев [1]. Тем не менее более сложные исследования для корректного определения стадии T рекомендуются только в особых случаях, когда более точное стадирование

непосредственно влияет на выбор лечения, т.е. когда рассматривается радикальное лечение.

Более высокий уровень ПСА в сыворотке крови указывает на более тяжелую стадию. Однако, как показывает практика, при измерении уровня ПСА у отдельных пациентов он не позволяет с достоверно предсказать окончательную, патоморфологическую стадию. Поскольку ПСА вырабатывается и в доброкачественных, и в злокачественных тканях предстательной железы, нет прямой корреляции между концентрацией ПСА в сыворотке крови и клинической и патоморфологической стадиями опухоли [2–4]. При этом комбинированное использование уровня ПСА в сыворотке, суммы баллов по Глиссону при биопсии предстательной железы и клинической стадии Т показывает лучшие результаты при прогнозировании окончательной патоморфологической стадии, чем каждый из параметров в отдельности [5].

Возможность прогнозирования стадии Т на основе молекулярных форм ПСА пока недоказана. Как показали исследования, процент свободного ПСА не позволяет диагностировать неметастазирующую опухоль в общей популяции, хотя в группе пациентов с нормальными результатами ПРИ и общим ПСА 4,1–10 нг/мл этот показатель позволял достаточно достоверно диагностировать опухоль с благоприятным прогнозом. Общий ПСА и ПСА, связанный с антихимотрипсином (ПСА-АХТ), возможно, более эффективно определяют послеоперационную патоморфологическую стадию, чем их производные; однако это не оправдывает замену общего ПСА на ПСА-АХТ в номограммах Партина [7]. Прежде чем использовать одну из форм ПСА в качестве единственного критерия стадирования, необходимо провести крупные многоцентровые исследования.

Наиболее распространенным методом визуализации предстательной железы является ТРУЗИ. Однако, при ТРУЗИ видно только 60% опухолей, а остальное не распознается из-за эхогенности. С помощью сочетания ПРИ и ТРУЗИ можно определить РПЖ стадии Т3а более точно, чем отдельно

каждым из этих методов [8]. ТРУЗИ не позволяет определить размер опухоли с достаточной точностью и не рекомендуется как метод стадирования в клинической практике. При ТРУЗИ не диагностируется примерно 60% опухолей стадии pT3 [9] 3-мерное ультразвуковое исследование (3D УЗИ) является неинвазивным методом получения объемного изображения солидных новообразований с диагностической точностью 91% [10]. Проводилось исследование нескольких модификаций 3-мерного черно-белого ТРУЗИ. Большая чувствительность обнаружения РПЖ достигалась при использовании энергетического цветного доплера и контрастных веществ: было установлено, что наличие или отсутствие сосудов, пронизывающих капсулу, как способ определения экстракапсулярного распространения является важным диагностическим фактором [11, 12]. К сожалению, получение этих данных в большой степени зависит от квалификации специалиста, проводящего ТРУЗИ. Таким образом, дифференциация опухолей стадии T2 и T3 не должна основываться исключительно на результатах ТРУЗИ [13, 14]. Более того, по результатам крупного многоцентрового исследования, точность диагностирования неметастазирующей опухоли с помощью ТРУЗИ была не выше, чем с помощью ПРИ [15]. Эти результаты подтвердило еще 1 крупное исследование, показавшее, что ТРУЗИ не является существенно более эффективным, чем ПРИ [16]. Инвазия семенных пузырьков служит прогностическим фактором местного рецидива и отдаленного неблагоприятного исхода. Для более точной дооперационной диагностики можно использовать биопсию семенных пузырьков [17]. Она не рекомендуется в качестве массового метода обследования, однако ее целесообразно применять у пациентов с существенным риском инвазии семенных пузырьков, у которых положительный результат биопсии семенных пузырьков поможет скорректировать тактику

лечения. Биопсию семенных пузырьков можно назначать пациентам с более тяжелой клинической стадией, чем T2a, и уровнем ПСА в сыворотке > 10 нг/мл [18, 19].

У пациентов с положительной биопсией основания предстательной железы существует бóльшая вероятность положительной биопсии семенных пузырьков [20]. Сумма баллов по Глисону при биопсии, уровень ПСА в сыворотке крови и клиническая стадия признаются независимыми факторами неблагоприятного прогноза после РПЭ.

Исследование параметров пункционной биопсии предстательной железы показало, что процент пораженной ткани – наиболее надежный прогностический фактором положительного хирургического края, инвазии семенных пузырьков и неметастазирующей опухоли [21]. Повышенное количество пораженных биопсийных столбиков является независимым прогностическим фактором экстракапсулярного распространения, положительного края и инвазии лимфатических узлов [22]. При многовариантном анализе лучшими прогностическими факторами риска экстракапсулярного распространения в 1 доле были, во-первых, общий средний процент положительных биоптатов 15% и выше и, во-вторых, средний процент 3 биоптатов из 1 доли 15% и выше. Сочетание этих 2 факторов позволило получить модель с положительной прогностической ценностью 37% и отрицательной прогностической ценностью 95%. Благодаря высокой отрицательной прогностической ценности односторонней модели с ее помощью можно определить пациентов, которым показана нервосберегающая операция [23].

Также рекомендуется учитывать соотношение суммы баллов по Глисону при биопсии с патоморфологической стадией: при сумме баллов по Глисону ≤ 6 локализованная опухоль была выявлена примерно у 70% пациентов [24].

В настоящее время в КТ и МРТ используются современные технологии, однако надежность этих методов недостаточна, чтобы включить их в перечень обязательных исследований РПЖ [25–27].

Эндоректальная МРТ (э-МРТ) позволяет более точно определить стадию локализованной опухоли благодаря тому, что дополняет существующую клиническую картину более качественной пространственной визуализацией зональной анатомии предстательной железы и молекулярных изменений [28]. По сравнению с наружной МРТ при э-МРТ значительно повышается качество изображения и локализации [29].

Относительно результатов ПРИ и биопсии предстательной железы под контролем ТРУЗИ применение э-МРТ значительно повысило точность определения стадии локализованного РПЖ [30], в частности, при дооперационной диагностике экстракапсулярного распространения (ЭКР) и инвазии семенных пузырьков (ИСП), при условии проведения исследования опытным урологом-радиологом [31–33]. Результаты э-МРТ могут повлиять на решение о сохранении или резекции нервно-сосудистого пучка (НСП) при радикальной операции [34]. Также э-МРТ дает точные результаты при обследовании на наличие ИСП [35]. К факторам, указывающим на ИСП, относятся низкая интенсивность сигнала внутри семенного пузырька и нарушение нормальной структуры семенных пузырьков. Сочетание этих факторов с наличием опухоли в основании предстательной железы и ЭКР с высокой точностью свидетельствует о наличии ИСП [35, 36].

Результаты исследования диагностики локализованного РПЖ подтвердили значительную роль э-МРТ в стадировании с помощью номограмм во всех категориях риска, причем наибольшая эффективность проявилась в средней и высокой группах риска [37]. Сочетание динамической контрастной МРТ и T2 взвешенной МРТ позволяет лучше диагностировать ЭКР и определять стадию РПЖ по сравнению с использованием каждого из методов в отдельности [38]

С помощью магнитно резонансной спектроскопии (МРС) можно оценить метаболизм опухоли на основании относительной концентрации цитрата, холина, креатинина и полиаминов. Различия в концентрациях этих химических метаболитов в здоровой и пораженной ткани предстательной железы позволяют более достоверно определить расположение опухоли в периферической зоне, увеличивая точность обнаружения ЭКР малоопытными специалистами и уменьшая несовпадение результатов у различных исследователей [39]. Кроме того, была доказана корреляция между характером метаболических сигналов и суммой баллов по Глисону, открывающая возможность использования неинвазивных методов оценки агрессивности РПЖ [40]. Несмотря на показанную точность и эффективность э-МРТ и МРС при определении характеристик и локализации РПЖ, э-МРТ имеет некоторые ограничения, из-за которых этот метод нельзя широко использовать при стадировании РПЖ, например трудности при интерпретации изменений сигналов, связанных с геморрагическими и воспалительными изменениями предстательной железы после биопсии, или неисчисляемое, но значимое несовпадение результатов у одного или между различными специалистами, которое наблюдалось как у неквалифицированных, так и у квалифицированных радиологов, вследствие чего возможна недо- или переоценка наличия и распространения опухоли.

По результатам исследований, общая точность позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) с применением ^{11}C -холина при определении стадии локализованной опухоли (pT2 и pT3a–4) составила примерно 70%. ПЭТ, как правило, занижает стадию РПЖ и не представляет большой ценности при выборе лечения у пациентов с клинически локализованным РПЖ, особенно если рассматривается вопрос о нервосберегающей операции [41]

Определение стадии N

Определять стадию N следует только в том случае, если результаты непосредственно повлияют на выбор лечения. Обычно это касается пациентов, для которых планируется радикальное лечение. Высокий уровень

ПСА, опухоли стадий T2b–T3, низкая дифференцировка опухоли и перинеуральная инвазия свидетельствуют о более высокой вероятности лимфогенного метастазирования [5, 42, 43]. Измерение только уровня ПСА не позволяет диагностировать метастазы в лимфатических узлах у отдельных пациентов.

Номограммы позволяют определить группу пациентов с низким риском лимфогенного метастазирования (< 10%) [44]. В таких случаях пациентам с уровнем ПСА в сыворотке менее 20 нг/мл, стадией T2a или меньше и суммой баллов по Глисона ≤ 6 можно не проводить определение стадии N перед началом радикального лечения [5].

Также для определения риска стадии N1 использовали степень распространения участков с баллом 4 по шкале Глисона при секстантной биопсии. В случаях, когда в одном столбике доминировал участок с баллом 4 по шкале Глисона или более чем в 3 столбиках присутствовал любой по объему участок с баллом 4, вероятность лимфогенного метастазирования составляла 20–45%. У остальных пациентов эта вероятность составляла 2,5%, что подтверждает отсутствие необходимости определять стадию поражения лимфатических узлов у этих пациентов [45].

Согласно опубликованным в настоящее время результатам исследований КТ и МРТ определяют метастазы в лимфатических узлах с одинаковой степенью точности, хотя некоторые данные свидетельствуют о несколько большей эффективности КТ [46] (уровень доказательности 2a). В любом случае окончательный диагноз о поражении лимфатических узлов ставится только при их увеличенном размере. Пороговый размер, по которому определяется патологическое поражение лимфатического узла, варьируется от 0,05 до 2 см. Рекомендательный порог для диагностики метастазов в лимфатических узлах – поперечный размер 1 см при овальной форме узла и 0,8 см – при круглой форме [47].

В случае положительного результата визуализации диагноз можно подтвердить при помощи тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ).

Однако лимфатический узел может быть труднодоступным из-за его анатомического расположения. Кроме того, ТАБ не позволяет с высокой точностью определить стадию поражения, и в одном из исследований частота ложноотрицательных результатов составила 40% [47]. Недавно для диагностики небольших и других невыявляемых метастазов в лимфатических узлах предложили использовать МРТ высокого разрешения с лимфотропными микроскопическими су-перпарамагнитными частицами оксида железа [48, 49]. Эти наночастицы железа связываются с подвижными макрофагами, которые переносят их в здоровую ткань лимфатических узлов. Из-за присутствия наночастиц здоровая ткань окрашивается в черный цвет; и поскольку злокачественная ткань не может накапливать эти частицы, интенсивность сигнала метастазов будет выше, чем у здоровой лимфатической ткани даже у тех пациентов, у которых метастазы не определяются по пороговому размеру [50]. У пациентов с бессимптомным течением заболевания с впервые диагностированным РПЖи уровнем ПСА в сыворотке < 20 нг/мл вероятность положительного результата на КТ или МРТ составляет примерно 1% [37]. Поэтому использование КТ может быть оправдано у пациентов с очень высоким риском лимфогенного метастазирования, поскольку в этой группе наблюдается высокая специфичность положительного результата сканирования (93–96%). Таким образом, пациентов, у которых метастазы в лимфатических узлах выявлены методом КТ, можно не подвергать лимфаденэктомии [51].

С целью совершенствования методов диагностики лимфогенного метастазирования проводились исследования радиоиммуноскинтиграфии и ПЭТ. Эти исследования еще не завершены, и в настоящее время недостаточно данных, чтобы рекомендовать использование этих методов в обычной клинической практике, особенно учитывая недостаточную достоверность отрицательных результатов [52]. Результаты исследования не оправдали использование ПЭТ/КТ-сканирования с ^{18}F -холином для пер-

вичного определения стадии N, особенно из-за их неспособности обнаружить микрометастазы (< 5 мм) [53]. Кроме того, ПЭТ/КТ с 11F-холином показали достаточно низкую чувствительность при выявлении лимфогенных метастазов, хотя и оказались эффективнее клинических номограмм, так как имели с ними одинаковую чувствительность и более высокую специфичность [54]. «Золотым стандартом» определения стадии N является лимфаденэктомия открытым или лапароскопическим доступом. Следует отметить, что недавние исследования расширенной лимфаденэктомии показали, что запирательная ямка не всегда является первичной локализацией метастатических лимфатических узлов и, следовательно, тазовая лимфодиссекция, ограниченная запирательной ямкой, не выявляет около 50% лимфогенных метастазов [55, 56]. При планировании тазовой лимфодиссекции, возможно, следует выбрать расширенную лимфаденэктомию, несмотря на ее недостатки: необходимость хирургического опыта, большая продолжительность и, как правило, большее количество осложнений, чем при ограниченных операциях. Кроме того, расширенная диссекция не позволит обнаружить метастазы, расположенные за пределами оперируемой области [57]. Первичное удаление сигнального лимфатического узла (СЛУ), т.е. лимфатического узла, который первым получает лимфу из первичной опухоли, проводится с целью уменьшения частоты осложнений, связанных с расширенной тазовой лимфодиссекцией, и является наиболее чувствительным методом диагностирования лимфогенных метастазов [58] (уровень доказательности 3) Показания к проведению и объем расширенной тазовой лимфаденэктомии (рТЛАЭ).

Определение стадии M

Поражение костей обнаружено у 85% пациентов, умерших от РПЖ [59]. Наличие и распространенность метастазов в кости позволяют точно определить прогноз для отдельных пациентов. Повышенный уровень костной щелочной фосфатазы (остаза) может указывать на наличие метастазов в кости в 70% случаев РПЖ [60]. Кроме того, одновременное измерение

уровней костной щелочной фосфатазы и ПСА позволяет повысить клиническую эффективность почти до 98% [61]. В ходе проспективного исследования анализ множественной регрессии показал, что степень поражения кости является единственным фактором, влияющим на уровень костной щелочной фосфатазы и ПСА в сыворотке. Однако в отличие от уровня ПСА уровень костной щелочной фосфатазы продемонстрировал статистически значительную корреляцию со степенью поражения костной ткани [62].

Ранняя диагностика метастазов в костной ткани заставит клинициста обратить внимание на возможные осложнения, связанные с разрушением костной ткани. Остеосцинтиграфия остается наиболее чувствительным методом диагностики метастазов в костной ткани, превосходя по эффективности клинические проявления, рентгенографию скелета, уровень костной щелочной фосфатазы и простатической кислой фосфатазы в сыворотке [63, 64]. В настоящее время оптимальными радиофармпрепаратами являются дисфосфонаты технеция благодаря высокому коэффициенту соотношения его адсорбции костной и мягкой тканью [65]. Было доказано, что полуколичественная оценка степени поражения, основанная на видимом на остеосцинтиграмме поражении, коррелирует с выживаемостью [66]. Повышенное накопление ¹⁸F-фторида в злокачественной опухоли кости отражает повышение регионарного кровотока и изменение структуры костной ткани, что является характерным признаком такой опухоли.

Проведенные исследования показали, что ПЭТ/КТ с ¹⁸F-фторидом высокочувствительным и специфическим методом визуализации при диагностике метастазов в кости [67, 68]. Однако эти данные недостаточно доказаны, в связи с чем мы не можем с уверенностью рекомендовать этот метод [69].

Помимо костей, РПЖ может метастазировать в любой орган, но чаще всего он поражает отдаленные лимфатические узлы, легкие, печень, головной мозг

и кожу. Оптимальными методами обследования являются клинический осмотр, рентгенография грудной клетки, УЗИ, КТ и МРТ при условии, что симптомы указывают на возможное метастазирование в мягкие ткани.

Давно признана необходимость надежного сывороточного маркера для более точного определения стадии РПЖ на этапе обследования. В настоящее время предпочтительным маркером является ПСА. Было установлено, что уровень ПСА в сыворотке до начала лечения > 100 нг/мл является единственным и важнейшим диагностическим критерием метастазирования с положительной прогностической ценностью 100% [70]. Более того, при его помощи удалось сократить число пациентов с впервые диагностированным РПЖ, которым требовалось прохождение остеосцинтиграфии. У пациентов с низкой концентрацией ПСА в сыворотке можно было обнаружить метастазы в костной ткани только в редких случаях. Проводились дополнительные исследования корреляции между уровнем ПСА в сыворотке и результатами остеосцинтиграфии у пациентов с впервые диагностированным РПЖ [71–75]. По их результатам, применение остеосцинтиграфии для определения стадии поражения является излишним для бессимптомных пациентов с высокой или умеренной дифференцировкой опухоли при концентрации ПСА в сыворотке < 20 нг/мл. Однако пациентам с низкой дифференциацией опухоли и местно-распространенной опухолью необходимо пройти остеосцинтиграфию независимо от уровня ПСА в сыворотке [76, 77].

Глава 2

Материалы и методы

Диссертация основана на клиническом анализе результатов диагностики у 50 больных с раком простаты. Клиническое обследование, оперативное лечение и послеоперационное наблюдение больных проводилось на базе кафедры онкологии СамМИ (зав.каф. проф. Хасанов Ш.Р) при Самаркандском областном онкологическом диспансере (главный врач доц. Ачилов М.Т) за 2012-2016 гг.

Степень распространенности опухолевого поражения ПЖ оценивали в соответствии с Международной классификацией злокачественных опухолей TNM (2002) 6го пересмотра.

Критерием включения явилось наличие рака простаты стадии T2-4. Обследование больных проводилось согласно алгоритму обследования больных РПЖ: оценка жалоб и сбор анамнеза; физикальное обследование; ультразвуковое сканирование почек, мочевого пузыря и простаты с определением объема остаточной мочи; трансректальная сонография с определением объема простаты; магнитно-резонансная визуализация органов малого таза; качественный и количественный микроскопический анализ мочи; биохимические и гематологические тесты, а также по показаниям выполнялась внутривенная урография и бактериальный посев мочи.

Отобранным для исследования больным была предоставлена в устной и письменной форме, информация о сути исследования, предполагаемой пользе и возможном риске, которому они подвергаются, а также их праве прервать свое участие в исследовании в любое время.

В связи с целями поставленного исследования все больные были разделены на группы, в зависимости от метода проводимого лечения

Подбор и критерии исключения клинического материала

При планировании подбора категории больных мы руководствовались рекомендациями не имеющих следующих критериев исключения:

- 1) Возраст менее 50 лет;
- 2) Аденома предстательной железы;
- 3) Безрезультатно проведенное ранее хирургическое лечение ДГПЖ;
- 4) Сахарный диабет, резистентный к лечению, осложненный диабетической нейропатией;
- 5) Неврологические заболевания в анамнезе или установленные при обследовании;
- 6) Хирургические вмешательства или травмы в области таза;
- 7) Венерические заболевания в анамнезе;
- 8) Прием лекарственных препаратов потенциально нарушающих функцию мочевого пузыря.

Следовательно, в исследование не включены больные, ранее перенесшие хирургические вмешательства на предстательной железе, шейке мочевого пузыря, в мочевом пузыре, уретре или в других органах нарушающий топографо-анатомические состояния простаты.

Исключены также пациенты с нейрогенным мочевым пузырем, стенозом шейки мочевого пузыря, стриктурой уретры, аденомой простаты, камнем или дивертикулом мочевого пузыря, с неконтролируемой инфекцией мочевых путей, пациенты с соматическими заболеваниями или их осложнениями (почечная или печеночная недостаточность, тяжелые заболевания сердечно - сосудистой системы, ортостатическая гипотензия, нарушения деятельности ЦНС), употреблявшие какие - либо альфа - адреноблокаторы в течение последнего месяца, а также гиперчувствительностью или противопоказаниями к их приему.

Урологические методы исследования больных

В наших исследованиях определяли в сравнительном аспекте в двух репрезентативных (одинаковых в половом, возрастном и сезонных аспектах) группах больных моновариантным, бивариантным и мультивариантным анализом. Обследование больных проводилось с помощью пакета прикладных программ Exsell, согласно которому в моновариантном анализе определялись средние значения стандартные сдвиги и размах или медианы исходя из разновидностей распределения данных; Достоверным считалось значение $P \leq 0,05$.

Балльная оценка состояния больных. Мы позаимствовали балльную оценку состояния больных сахарным диабетом с (СД), осложненным ИМТ у Исаева Г.Э. (2009) с некоторыми видоизменениями (таблица 1).

Таблица 1. Методика балльной оценки больных СД с ИМТ

| № | Признак | Балл |
|---|-------------|------|
| Лихорадка отсутствует (менее или равно) | | |
| 1 | 37°C | 0 |
| 2 | 37,1-37,5°C | 1 |
| 3 | 37,6-38°C | 2 |
| 4 | >38 °C | 3 |
| Ознобы | | |
| 5 | Есть | 0 |
| 6 | Отсутствуют | 1 |
| Тахикардия(>90 с.с./мин) | | |
| 7 | Отсутствует | 0 |
| 8 | Имеется | 1 |
| Частота дыхания(в мин.) | | |
| 9 | ≤20 | 0 |
| 10 | >20 | 1 |
| Дизурические явления | | |
| 11 | Отсутствуют | 0 |

| | | |
|---|-------------------|---|
| 12 | Умеренные | 1 |
| 13 | Выраженные | 2 |
| Боли в пояснице | | |
| 14 | Нет | 0 |
| 15 | Есть | 1 |
| Патологические изменения в анализе мочи | | |
| 16 | Нет | 0 |
| 17 | Есть | 1 |
| Обнаруживается возбудитель инфекции | | |
| 18 | Нет | 0 |
| 19 | Да | 1 |
| 20 | Смена возбудителя | 2 |

Лабораторные методы исследования.

Клинический анализ крови (Богосбекова М.Р., 1992). Стандартный клинический анализ крови обычно включает определение следующих показателей: количество гемоглобина, эритроцитов, гематокрит, скорость оседания эритроцитов (СОЭ), количество лейкоцитов с дифференцированным подсчетом отдельных типов клеток (лейкоцитарная формула). Для проведения анализа пробу крови, как правило, разводят физиологическим раствором с антикоагулянтом (рекомендуется ЭДТА или цитрат натрия как антикоагулянты, наиболее щадящие морфологию клеток). Подсчет клеток крови производят под микроскопом визуально, или автоматизированными методами. У наших больных анализ крови проводился на приборах Miniscreen P(Germany), Easy star (Россия).

Методика сбора мочи. Сбор мочи у наших пациентов осуществлялся согласно инструкции Ассоциации европейских урологов

Инструкции сбора мочи для мужчин:

1. Больному нужно снять нижнее бельё.
2. Затем тщательно вымыть руки с мылом, сполоснуть и высушить.

3. Одной рукой больной должен полностью оттянуть крайнюю плоть члена и держать её таким образом до конца сбора мочи.

4. Взять один из тампонов, обильно смоченного мылом, и тщательно протереть головку пениса. Использованный тампон выбросить.

5. Не меняя положения повторить процедуру, используя второй тампон, хорошо смоченный мылом. По окончании процедуры тампон также выбросить.

6. В завершении третьим стерильным тампоном осушить головку пениса промокающими движениями.

Для сбора материала из средней струи потока мочи в мочевом пузыре должно быть 200-250 мл мочи. Только после того как будет вымочено 150 мл мочи (половина содержимого мочевого пузыря) больной начинает мочиться в стерильный сосуд.

Приемник (широкогорлый флакон) санитарка закрывает стерильной крышкой, маркирует, надписывает номер на флаконе и передает его в бокс для немедленного анализа.

Морфологический анализ осадка мочи (Краевский В.Я. 1976).
Осадок мочи содержит следующие форменные элементы (организованные осадки мочи):

- 1) клетки крови (эритроциты, лейкоциты),
- 2) эпителиальные клетки уrogenитального тракта и сперматозоиды,
- 3) чужеродные клетки (бактериальные, грибковые, паразитарные, неопластические),
- 4) осадок неорганических солей (оксалатов, фосфатов, уратов) и лекарственных препаратов.

Кроме того, при микроскопическом анализе осадка мочи могут выявляться скопления гликопротеинов цилиндрической формы – цилиндры. В норме это простые, т.е. не содержащие включений, гиалиновые цилиндры, секретлируемые почечными канальцами.

Интерпретация: повышение числа лейкоцитов в моче указывает на инфекционный и воспалительный процесс в урогенитальном тракте.

Исследование мочи по А.З. Нечипоренко (1961)

Среди методов количественного определения форменных элементов в моче, наиболее удобным и точным является определение форменных элементов в 1 мл мочи. Исследование производится следующим образом: 5-10 мл мочи центрифугируют в центрифужной градуированной пробирке 3 мин при 3500 об/мин, отсасывают верхний слой мочи, оставляя 1 мл вместе с осадком. Хорошо перемешивают осадок и заполняют камеру Горяева или любую счетной камеру. Обычным способом подсчитывают число форменных элементов (раздельно лейкоцитов и эритроцитов) в 1 мм³ осадка мочи (X). Установив эту величину и подставив ее в формулу, получают число клеток в 1 мл мочи:

$$N = x \cdot \frac{1000}{V},$$

где N – число лейкоцитов или эритроцитов в 1мл мочи;

X – число подсчитанных клеток в 1 мм³ осадка мочи;

V – количество мочи взятых для исследования (если моча берется из лоханки, то V обычно меньше 10);

1000 – количество осадка (в кубических миллиметрах).

Автор принимает за норму до 2000 лейкоцитов и до 1000 эритроцитов в 1 мл мочи.

Проба Зимницкого - функциональная почечная проба, основанная на определении количества и относительной плотности мочи в 8 трехчасовых порциях ее в течение суток, в отличие от проб (типа Фольгарда), проводимых при искусственных для больного условиях питания и водного режима, дает более объективную оценку секреторно-экскреторной деятельности почек. Мочу собирают в течение суток 8 раз каждые 3 часа. Измеряют объем каждой порции и относительную плотность мочи в ней (в классическом варианте пробы определяют еще содержание мочевины и хлорида натрия).

Чем разнообразнее полученные результаты, тем совершеннее приспособительная способность почек; чем указанные величины монотоннее, однообразнее, тем приспособляемость почек ниже. Большое значение придается сравнению ночного и дневного диуреза. В норме днем почками должно выделяться 70-75% суточного количества мочи. При сердечных, почечных и некоторых других заболеваниях ночной диурез становится равным дневному и даже превышает его. Исследование относительной плотности мочи и содержание в ней мочевины и хлорида натрия позволяет судить о концентрационной функции почек. Наивысшая концентрация мочи отмечается обычно в последней пробе перед окончанием пробы, т.е. утром. Если относительная плотность мочи во всех порциях не превышает 1008-1010, то, несомненно, имеется нарушение концентрационной способности почек, т.е. их функциональная недостаточность. Величина относительной плотности мочи 1020 и выше исключает возможность почечной недостаточности.

УЗИ.

Ультразвуковые волны частотой от 1,25 до 15 мГц могут быть получены в виде узкого пучка, которые можно фокусировать в определенном направлении при помощи ультразвуковых датчиков. Пучок ультразвука, проходя через различные ткани человеческого организма, частично или полностью отражается или поглощается на границе различных сред. Это дает возможность при помощи ультразвукового луча получить изображение слоев различных тканей и представление о макроструктуре внутренних органов.

В настоящее время созданы ультразвуковые диагностические установки, которые позволяют одновременно получить одно- и двухмерное изображение органов. Обычно проводят контактное сканирование, при котором датчик имеет непосредственный контакт с объектом. Для хорошего контакта, а также исключения прослойки воздуха кожу смазывают вазелиновым маслом. Исследование почек проводят со стороны спины в

положении больного на животе, а иногда со стороны живота. Мочевой пузырь исследуют в положении на спине.

Эхографическое исследование осуществляли при помощи ультразвуковых приборов, работающих по принципу серой шкалы АЛОКА ССД-120 с радиальным сканирующим устройством, снабженным трансректальным датчиком фокусирующего типа на 3,5МГц и системой проточной воды (Япония), а также проводили ТРУС исследования на приборах, работающих в реальном масштабе времени: АЛОКА ССД-202Д.

Ультразвуковое исследование предстательной железы не требует специальной подготовки, необходимо только хорошее наполнение МП. С этой целью за 3-4 часа до исследования больному дают выпить 3-4 стакана воды. В некоторых случаях для более быстрого наполнения МП применяются салуретики (40 мг фуросемида перорально).

Ультразвуковое исследование проводили со стороны передней брюшной стенки, промежности, а также через прямую кишку, применяя при этом ректальные датчики. При исследовании осуществляли продольное, поперечное и косое сканирование.

В результате исследования установлено, что неизмененный МП имеет вид четко очерченного, овоидной формы, с ровной и гладкой поверхностью, эконегативного образования, свободного от внутренних экоструктур.

Дальняя стенка МП выявляется несколько лучше, чем расположенная ближе к датчику передняя его стенка. На эхограммах непосредственно за МП хорошо видны, предстательная железа и в отдельных случаях ректосигмоидальный отдел кишечника.

Исследование приборами, работающими в реальном масштабе времени, в ряде случаев (особенно после применения диуретиков) позволяет наблюдать выброс мочи из устьев мочеточников. На эхограммах отмечается появление струи с турбулентным движением жидкости, направленной приблизительно под углом 45-60⁰ по отношению к задней стенке МП. Выброс мочи чаще происходит из одного мочеточника. В тех случаях, когда

они функционируют одновременно, то в связи с перекрестом двух струй происходит быстрое «гашение» турбулентного потока.

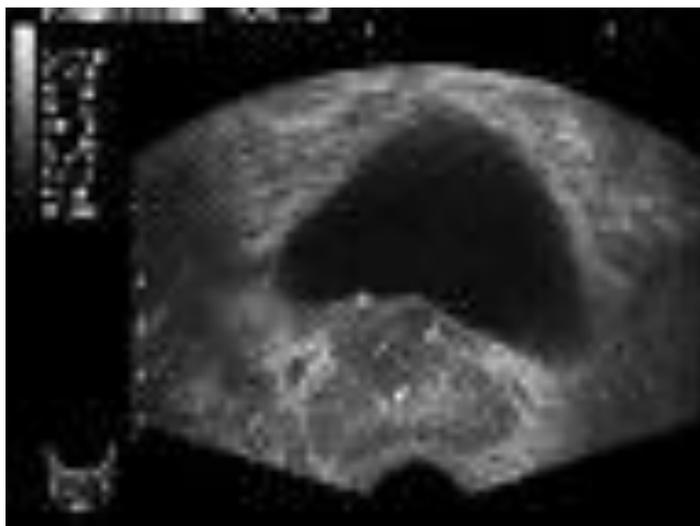
Выявление опухолевидных образований РПЖ – одна из наиболее важных областей применения эхографии.

При новообразованиях РПЖ этот метод позволяет установить взаимоотношение опухоли с его стенкой, окружающими тканями и органами, получить известное представление о прорастании, а также оценить макроструктуру объемного процесса. Таким образом, ультразвуковое исследование дает возможность установить стадию опухоли РПЖ.

Недоступность для эхографии со стороны передней брюшной стенки шейки МП, а также невозможность проведения исследования при малой его емкости ограничивают применение данного метода. Значительно большие возможности в диагностике опухоли в области шейки пузыря имеет ректальное ультразвуковое исследование. (рис.3)

Рисунок.3 Больной: К. 1945г.р. (64л.) № 1341

Диагноз: Опухоль простаты.



При раке предстательной железы на эхограммах отмечается увеличение ее размеров. Внутренняя структура железы обычно неоднородная, контуры неровные.

Измерение предстательной железы в трех взаимно-перпендикулярных плоскостях и применение формулы $\frac{4}{3} \pi \left(\frac{r_1+r_2}{2}\right)^3 \cdot d$ позволили определить массу опухоли простаты. Объем простаты устанавливали по формуле.

Рисунок.4. Ш. № 4695 1939 г.р.

Диагноз: Рак простаты



предстательной железы равняется 1,05 г/см² (Henneberry и соавт). Определение массы опухоли простаты имеет важное значение при решении вопроса о виде операции. Результаты ультразвукового исследования были сопоставлены с послеоперационными данными и установлена высокая степень корреляции между информацией, полученной при эхографии, и результатами операции

Креатинин сыворотки или плазмы. Норма: 0,7-1,5 мл% (СИ 60-132 мкмоль/л). Эндogenous креатинин экскретируется путем фильтрации в клубочках и путем секреции в канальцах; в результате его клиренс выше, чем у инулина примерно на 20%. Реакция Яффе определяет все хромогены плазмы, а не только креатинин. Поскольку хромогены в моче не переходят, при определении креатинина в моче получают величину на 20% меньше суммарного количества креатинина + общепринятый метод оценки клубочковой фильтрации, кроме случаев прогрессирующей почечной недостаточности, при которой клиренс креатинина превышает клиренс

инулина благодаря секреции креатинина оставшимися почечными канальцами.

Интерпретация: повышение показателя имеет место при острой или хронической почечной недостаточности, закупорке мочевыводящих путей и нарушении функции почек, вызванном некоторыми лекарственными препаратами. Кроме креатинина, другие вещества могут реагировать с пикриновой кислотой в щелочной среде (реакция Яффе), давая ложнозавышенные результаты: ацетоацетат, ацетон, β -оксибутират, α -кетоглутарат, пируват, глюкоза, билирубин, гемоглобин, мочевины и мочевиная кислота. Значения показателя ниже 0,7 мг% пока не получили объяснения.

Количественный анализ креатинина проводился микрометодом по Яффе, который определяется на аппарате Hospitex Mini Screen P (Италия, 2007 г.в.).

ПСА Рохликов И.М. и соавт., 2012; Велиев Е.И. и соавт., 2012; Ильяш А.В. и соавт., 2012)

Оценка качества жизни

Влияние мочевых симптомов на качество жизни в основном оценивается вопросом номер 8 в опроснике IPSS. Однако, этот вопрос скорее оценивает степень терпимости пациентов к симптомам, чем качество их жизни. При клинических исследованиях был использован ряд средств для оценки здоровья и качества жизни. Один из наиболее известных это общее руководство, обзор здоровья по медицинским исследованиям результатов в краткой форме, состоящий из 36 пунктов (СФ 36) (Wein A.J., 1999). Это вопросник заполняется пациентами самостоятельно, используется для оценки общего состояния здоровья и качества жизни. Его применяли в ряде исследований мужчин с симптомами нижнего мочевого тракта. Использование этой шкалы при опросе 50 мужчин 55 лет и старше с СНМТ показало, что в зависимости от вида деятельности от 9 – 49% мужчин со средними и тяжелыми симптомами мочевого тракта испытывают их влияние на повседневную деятельность. Повышающаяся степень тяжести симптома

ухудшала общее физическое состояние, влияла на общественную работу, на жизнедеятельность на психику больного и на здоровье в целом. Увеличивающееся «беспокойство» ассоциировалось с ухудшением общего состояния здоровья и качества жизни. Связь между результатами данного обследования населения и степенью «беспокойства» проявлялась сильнее чем в IPSS.

Показатели качества жизни

Как указывают Вейн А.Дж., Ровнер Э.С. (2006), наиболее деликатным, но при этом наиболее важным критерием для суммарной оценки влияния ДГПЖ с клиническими проявлениями на больного и эффективность лечения служит качество жизни. В то же время какие-либо согласованные критерии оценки и сравнительного анализа показателей качества жизни, специфичные для ДГПЖ, не разработаны.

Этот вопрос рассматривается с первого международного согласительного комитета по лечению ДГПЖ, начиная с 1991 года. По признанию Комитета, хотя разработанная схема не отражает всего воздействия нарушений мочеиспускания на качество жизни, но она служит отправной точкой или материализованным вопросником для диалога врача и больного при приступлении обследованию.

Ниже приводим «Систему суммарной оценки симптомов при заболеваниях предстательной железы». (табл).

По самим последним и международным представлениям качество жизни определяется как интегральную составляющую физического, психического и социального функционирования человека, основанного на его субъективном восприятии (Савченко Н.Е. и соавт., 1997; Новик А.А., Ионова Т.И., 2007; Дорончук Д.Н. и соавт., 2010).

По свидетельству Н.Е. Савченко и соавт. (1997), «начиная с 1977 г. предложено 5 наиболее известных опросников симптоматики нижних мочевых путей, применяющихся в исследовательских работах при изучении и лечении больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы: Boyansky (1977), Madsen-Irerssen (1983), MMAP (1988), DAN-PSS-I (1991) и AUA-7 (1932)».

Вопросник IPSS угачно адаптирован государственном у языку в Узбекистане с учетом языковых, культурных и социально – демографических особенностей местного населения (Акилов Ф.А. и соавт., 2011).

Табл. Система суммарной оценки симптомов в баллах (от 0 до 35) при заболеваниях предстательной железы, предложенная Американской ассоциацией урологов (IPSS – International Prostate Symptom Score).

| МЕЖДУНАРОДНАЯ СИСТЕМА СУММАРНОЙ ОЦЕНКИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПРОСТАТЫ В БАЛЛАХ (I-PSS) | | | | | | | |
|---|----------|------------------------------|-------------------------------|---------------------------|--------------------------|--------------|--|
| | Нет | Реже, чем 1 раз из 5 случаев | Менее, чем в половине случаев | Примерно половине случаев | Более в Половине случаев | Почти всегда | |
| 1.В течение последнего месяца как часто у Вас было ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря после мочеиспускания? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | |
| 2.В течение последнего месяца часто у Вас была потребность мочиться ранее, чем через 2 часа после последнего мочеиспускания? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | |
| 3. Как часто в течение последнего месяца | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | |

| | | | | | | | |
|--|-----|-------|--------|--------|--------|--------------------|--|
| мочеиспускание было с перерывами? | | | | | | | |
| 4.В течение последнего месяца как часто Вы находили трудным временно воздержаться от мочеиспускания? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | |
| 5.В течение последнего месяца как часто Вы ощущали слабый напор мочевой струи? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | |
| 6.В течение последнего месяца как часто Вам приходилось прилагать усилия, чтобы начать мочеиспускание? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | |
| | нет | 1 раз | 2 раза | 3 раза | 4 раза | 5 или Более раз | |
| 7.В течение последнего месяца как часто в среднем Вам приходилось вставать, | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | |

| | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|
| чтобы помочиться, начиная со времени, когда Вы ложились спать, и кончая временем, когда Вы вставали утром? | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|

Суммарный балл I-PSS =

Шкала беспокойств, вызванного симптомами нарушения мочеиспускания

| | | | | | | | |
|--|--------------|--------|-------------------|-------------------|---------------------|-------------------|----------------|
| 8. Как Вы отнеслись к тому, если бы Вам пришлось жить с имеющимися у Вас урологическими проблемами до конца жизни? | очень хорошо | хорошо | удовлетворительно | смешанное чувство | Неудовлетворительно | с неудовольствием | с ограничением |
| | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |

Индекс шкалы беспокойств BS

МР-томография больных проводилась на аппарате Magnetom Open/Viva, фирмы “Siemens” (Германия) с напряженностью магнитного поля 0,2 Т. Исследования проводились полипроекционно в коронарной, сагиттальной и аксиальной проекциях в режиме T1 spin-echo (SE). Необходимость такого исследования обусловлена сложностью анатомического строения данной области и обилием деталей, требующих оценки их пространственного взаиморасположения. Положение пациента при обследовании нейтральное – лежа на спине. Во всех проекциях определены: толщина срезов (SL) 3-5 мм, расстояние между срезами (SP) 1-2 мм, количество срезов 12-16. Общее время исследования составляло 20-25 мин.

Проводимое по показаниям эндоскопическое исследование пищевода и желудка проводилось с помощью фиброгастроскопа фирмы «Olimpus» с торцевой оптикой 10 модели по общепринятой методике.

Тщательно исследовались общие клинические анализы крови и мочи; биохимические показатели крови; ПТИ-коагулограмма.

Всем больным в обязательном порядке производилось электрокардиографическое исследование.

Гистологическое исследование. Всем больным после взятия биопсии простаты проводили гистологическое исследование. Проводили гистологическое изучение на серийных парафиновых срезах (от 5 до 10 для каждого наблюдения) с использованием окрасок гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван Гизону, Конго красным. Препараты просматривались на световом микроскопе с увеличением окуляра 10×, 20×, 40×.

Процесс приготовления гистологического препарата для световой микроскопии включал следующие этапы:

1. Взятие материала и фиксация в 10% нейтральном формалине;
2. Обезвоживание в спиртах восходящей концентрации;
3. Уплотнение ткани, пропитка и заливка парафином;
4. Приготовление срезов 4-5мкм;

5. Окрашивание срезов гематоксилином и эозином и заключение в бальзам.

У всех больных, кроме определения стандартных клинико-биохимических показателей, определяли простатический специфический антиген PSA до лечения, в процессе лечения и в процессе динамического наблюдения. Все исследование проводили в начале лечения и неоднократно повторяли в процессе лечения, также через каждые три месяца после лечения.

Трансректальная биопсия предстательной железы выполнялись под местной анестезией с помощью иглы размером $\varnothing \approx 0,15-0,18$ см. Цитологические и гистологические исследования осуществлялись по традиционным методикам.

К дополнительным процедурам относилась цистоскопия, и определение количества остаточной мочи.

2.3. Методы оценки результатов исследования и их статистическая обработка

Для оценки непосредственного лечебного эффекта мы пользовались оценкой размеров опухоли, определенной с помощью пальцевого исследования простаты, ультразвукового, рентгенологического и компьютерно-томографического контроля, определение ПСА.

Содержание ПСА в крови нами условно были разделены на три степени: умеренный (5-20 нг/м) степень повышения, средний (21-40 нг/м) и высокий (выше 40 нг/м).

У всех больных мы старались оценить «качество» их жизни по Карновскому до и после проведенного лечения и по Международной шкале IPSS - QOL. Учитывая длительный период нормализации состояния ПЖ, после проводимого лечения мы при оценке непосредственных результатов использовали адаптированную классификацию ВОЗ (Брюссель 1979.), где в

качестве ориентира для оценки эффективности использовали степень уменьшения субъективных нарушений (уменьшение симптомов, вызывающий дискомфорт, восстановление функции мочеиспускания и т.д.).

Контрольный осмотр больных впервые полгода после лечения проводили ежемесячно, во втором полугодии один раз в 2 месяца, в последующие полугодия один раз в каждые три месяца.

Основную исследуемую группу составили 25 больных с местнораспространенным раком предстательной железы, при лечении которых была использована комбинированная методика лечения: андрокур 3,0 мл в-м и золадекс 3,8 мг п-к.

Для суждений об эффективности разработанного метода лечения РПЖ нами была набрана контрольная группа сравнения, состоящих из 25 больных. Эти пациенты получали андрокур 3,0 мл в-м и хирургическую кастрацию.

Полученные данные подвергали статистической обработке на персональном компьютере Pentium-IV по программам, разработанным в пакете EXCEL с использованием библиотеки статистических функций с вычислением среднеарифметической (M), среднего квадратичного отклонения (σ), стандартной ошибки (m), относительных величин (частота, %), критерий Стьюдента (t) с вычислением вероятности ошибки (P). Различия средних величин считали достоверными при уровне значимости $P < 0,05$. При этом придерживались существующих указаний по статистической обработке данных клинических и лабораторных исследований.

Все больные, вне зависимости от проведенного лечения, получали гормонотерапию на фоне общеукрепляющей терапии. Последнее включало внутривенное введение сердечных гликозидов (по показаниям), кровезаменителей, витаминов и других видов общетерапевтического лечения. При угнетении системы кроветворения осуществлялось переливание крови и/или ее компонентов. Применяли так же уроантисептики, лечебные клизмы с настоем ромашки.

В своём исследовании мы провели сравнительный анализ диагностической информативности трансректального ультразвукового, УЗИ и магнитно-резонансного методов. Достоверность информации, полученной при ТРУЗИ, УЗИ оценивали путем сравнения с результатами данных биопсии.

Для определения диагностических возможностей методов УЗИ, КТ и МРТ при определении местной распространенности рака простаты, на основании полученных данных были рассчитаны величины показателей диагностической эффективности. Наиболее полно отвечают этим задачам такие понятия как чувствительность, специфичность и точность.

Возможны следующие варианты результатов:

- «положительный» у больных с наличием данной болезни - истинно положительные случаи (ИП).

- «отрицательный» у пациентов без заболевания - истинно отрицательные случаи (ИО).

- «положительный» у пациентов, не имеющих болезнь - ложноположительные случаи (ЛП) - ошибки гипердиагностики, или «ложные тревоги».

- «отрицательный» у больных с заболеванием - ложноотрицательные случаи (ЛО) - ошибки гиподиагностики, или «пропуски».

Ложноположительные и ложноотрицательные ошибки представляют собой потери системы диагностики, они снижают диагностическую эффективность исследования.

Чувствительность - вероятность положительного результата теста у лиц с заболеванием. Чем выше чувствительность метода, тем чаще с его помощью выявляют патологические изменения, тем, следовательно, он более эффективен.

$$\text{Чувствительность} = \frac{\text{ИП}}{\text{ИП} + \text{ЛО}} \cdot 100\% \quad (2.1)$$

Специфичность - вероятность отрицательного результата у лиц без

заболевания. Чем выше специфичность метода, тем надежнее с его помощью подтверждается заболевание, то есть он более эффективен.

$$\text{Специфичность} = \frac{ИО}{ИО + ЛП} \cdot 100\% \quad (2.2)$$

Диагностическая точность - пропорция правильных результатов (положительных и отрицательных) среди всех обследованных.

$$\text{Точность} = \frac{ИП + ИО}{ИП + ИО + ЛП + ЛО} \cdot 100\% \quad (2.3)$$

Возраст пациентов составил от 52 до 84 лет (в среднем 69,9 + 6,3 лет). Больные были разделены на четыре возрастные группы: первая группа включала возрастной интервал от 50 до 59 лет, что составило 10 % (5/50), вторая - от 60 до 69 лет, что равнялось 40 % (20/50), третья – от 70 до 79 лет 40% (20/50) и четвертая группа > 80 лет 10% (5/50) от всех пациентов.

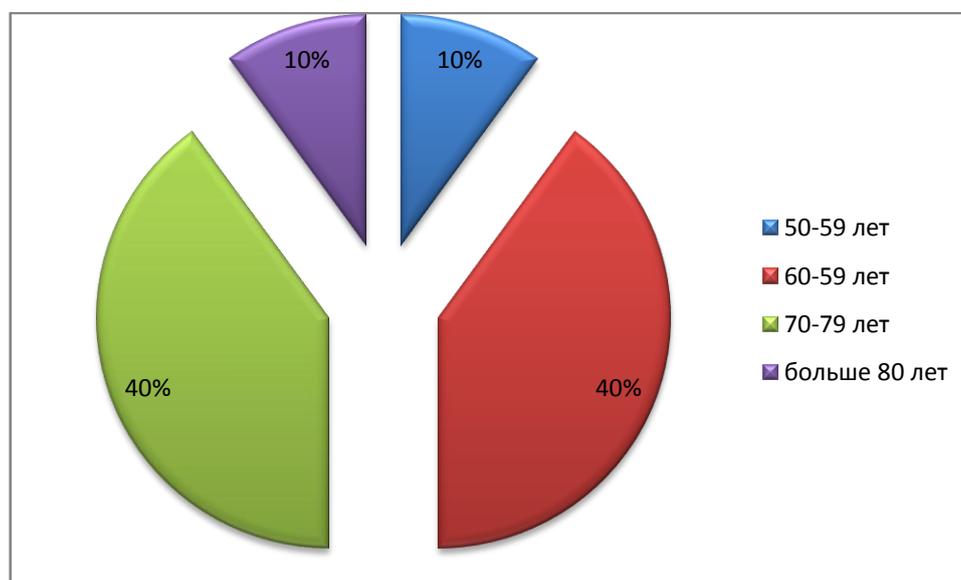


Диаграмма 1 распределение больных по возрасту

С целью достижения наибольшей безопасности выполнения биопсии нами проводилась предварительная антибиотикопрофилактика (за 30 мин в дозе 500 мг) и последующей (в течение 3 дней в дозе 500 мг 2 раза в сутки) пероральным приёмом ципрофлоксацина. С целью профилактики кровотечений производили отказ от антикоагулянтов, аспирина, нестероидных противовоспалительных

препаратов за 5 - 7 дней до биопсии. Анестезию проводили введением 5 мл 1% раствора лидокаина в капсулу ПЖ, под ультразвуковым контролем, учитывая планируемое количество вколов, а также индивидуальные особенности пациента. Кроме того, в качестве дополнительной антибактериальной подготовки, после обработки перианальной области йодосодержащим антисептическим раствором в прямую кишку, перед введением ректального ультразвукового датчика, вводили 40 мл 1% раствора повидон-йода.

В нашем исследовании решение о количестве биопсийных вколов принималось на основании интегральной оценки клинической картины, уровня ПСА, результатов ПРИ, объёма предстательной железы, ультразвуковых находок и возраста пациента. При наличии у пациента пальпаторных изменений в ПЖ и/или гипоэхогенных участков биопсию дополняли прямой прицельной биопсией подозрительных очагов. Как правило, два дополнительных биопсийных вкола на участок.

При работе нашему анализу подвергались результаты исследований, входящие в стандартную схему обследования мужчин с подозрением на РПЖ.

Непосредственно перед выполнением биопсии проводилось пальцевое ректальное исследование, ультразвуковое исследование на аппарате Siemens Sonoline Sienna ректальным датчиком 7,5 мГц в поперечной и сагиттальной проекциях. В случае, если биопсия выполнялась амбулаторно, пациентам производился контроль артериального давления и пульса, а также контроль за признаками кровотечения из прямой кишки и уретры в течение 2 часов после проведения биопсии.

Помимо вышеперечисленных мероприятий, в работе анализировались данные клинического наблюдения, включающего: оценку общего состояния больного, жалобы, наличие и динамику клинических проявлений.эндогенной интоксикации, характеризующихся слабостью, тошнотой, рвотой, тахикардией, нарушением сна и аппетита, ухудшением показателей гемодинамики, а также учёт температурной реакции. В ходе исследования оценивались выраженность болевого синдрома и дизурических расстройств, регистрировались

постбиопсийные осложнения и выполнялся анализ отдалённых результатов у пациентов после повторной биопсии.

В плане общеклинического обследования пациентам по показаниям выполняли: ЭКГ, рентгенография органов грудной клетки,

Всем пациентам определялся уровень простатического специфического антигена в сыворотки крови. В дальнейшем, в ходе динамического наблюдения, определение уровня ПСА в крови и скорости его прироста осуществлялось 1 -2 раза в год.

При дооперационной стратификации по группам риска (по критериям D'Amico) большинство пациентов, – 25 (50%) отнесено к группе высокого риска; 15 (30%) – к промежуточной; 10 (20%) пациентов к группе низкого риска.

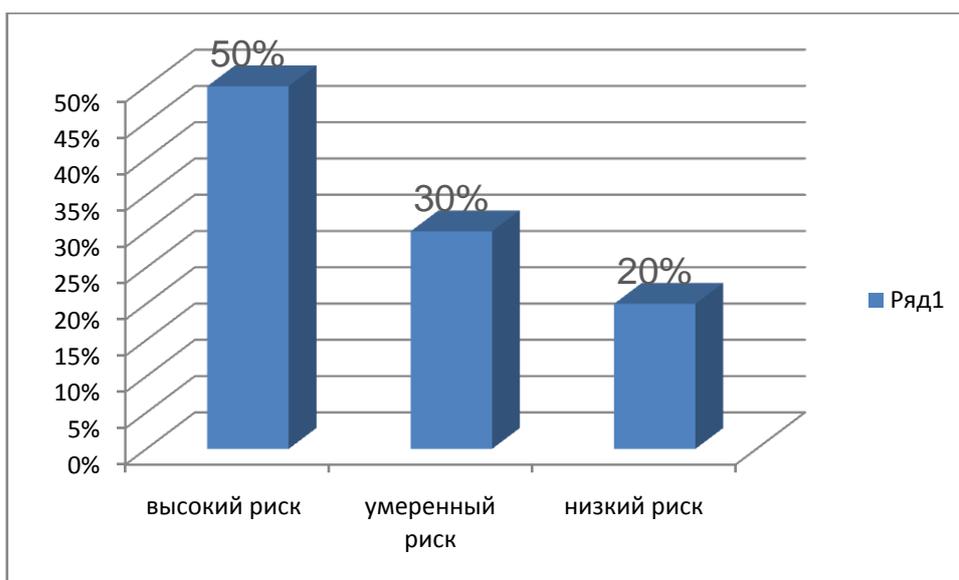


Диаграмма 2 Распределение больных по степени риска

До лечения устанавливали клиническую стадию TNM на основании уровня ПСА, данных пальцевого ректального исследования, распространенности опухоли по данным биопсии, градации опухоли по Глиссону. До операции клиническая стадия T1a установлена у 1 больного (2%) что является редкий случай, T2 – у 5(10%) пациентов, T3a – у 7(14%) пациентов, T3в – также у 8 (16%) пациентов, T4 – у 15(30%) пациентов, T4a – у 14 (28% пациентов).

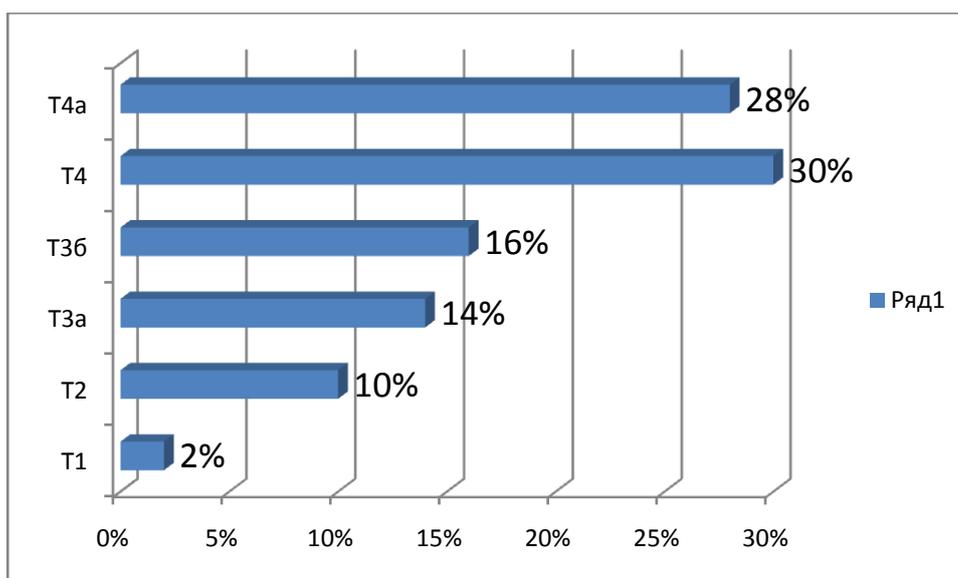


Диаграмма 3 Распределение больных по стадии Т

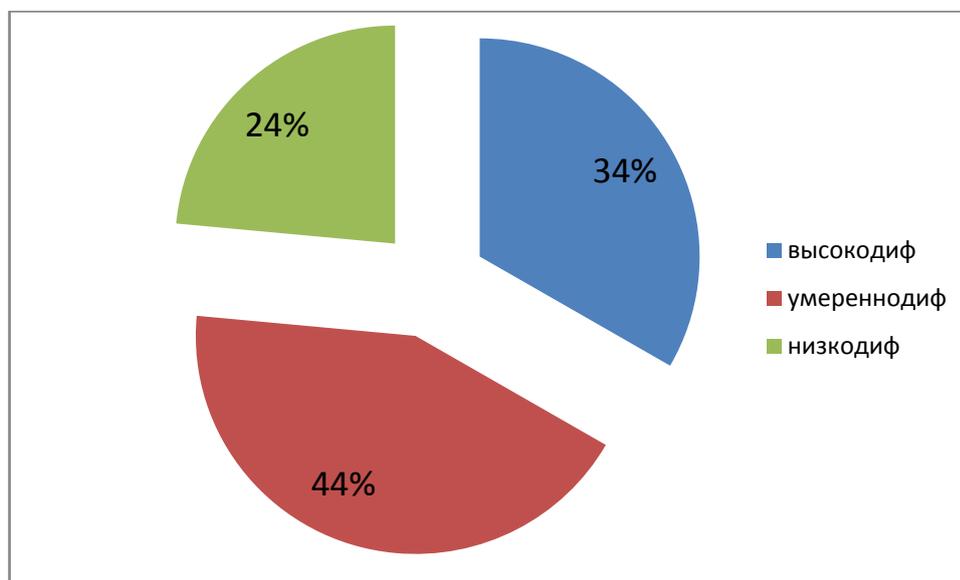
Медиана уровня ПСА – 8 (0,6-100) нг/мл (Ме(min и max значения)).
 Медиана объема простаты 38 (12-235) см³ (Ме(min и max значения)).
 Медиана плотности ПСА составила 0,22 (0,029-4) (Ме(min и max значения)).
 Медиана процента пораженных биоптатов – 32%(5-100%)(Ме(min и max значения)).

Таблица 1. Характеристика пациентов, участвовавших в клинической части работы.

| Показатели | Группа низкого риска | Промежут. группа риска | Группа высокого риска |
|---|------------------------|-------------------------------------|---|
| Средний возраст, лет (M±SD)* | 60,59±7,3 | 63,58±6,2 | 61,54±6,26 |
| До лечебный уровень общего ПСА, нг/мл(Ме) | 7,0 (0,6-10,0) | 7,9 (4,0-20,0) | 12 (1,45-100) |
| Плотность ПСА (Ме) | 0,172 | 0,21 | 0,29 |
| Объем пораженных биоптатов (Ме, %) | 17% | 23% | 44% |
| Сумма баллов по Глисона (по данным биопсии) | 5 – 59,7% 6 – 40,3% | 5 – 41,3% 6 – 39,1% 7 – 19,6% | 5 – 27% 6 – 37,8% 7 – 20,7% 8 – 9,9% 9 – 4,5% |

В зависимости от патоморфологической градации аденокарциномы предстательной железы по шкале Глисона пациенты основной группы были разделены на три подгруппы. В первую подгруппу с суммарным баллом по шкале

Глисона до 5 (высокодифференцированная форма аденокарциномы, ВАК) вошли 17 (34%) человек. Вторую подгруппу с баллом от 5 до 7 умеренно-дифференцированная форма, УАК составили 22 (44%) пациентов. В третьей подгруппе с баллом 8-9 низкодифференцированная форма РПЖ, НАК по шкале Глисона были 11 (24%) больных.



Гистограмма 4 Распределение больных по степени дифференцировки Больные были распределены следующим образом: основная группа 25 больных, которым трепан биопсия дала положительный ответ с первого раза и контрольная группа 25 больных которым для получения правильного ответа пришлось несколько раз брат трепан биопсию.

Математическая обработка материала и стандартизация показателей, использованных в исследовании.

Статистическую обработку полученных данных производили на ПК Pentium-IV с использованием системы статистического анализа данных "ARCADA" (версия 1.31, 03.12.92), "MS Excel" и пакета статистических программ "Statistica" (Version 6.0).

Полученные цифровые данные обрабатывались методом вариационной статистики в модификации Ойвина В.А.(1964). При этом применялись таблицы Стьюдента – Фишера с вычислением стандартной ошибки ($M \pm m$). Математическая обработка результатов исследования производилась на персональном компьютере Pentium IV. Достоверными считались данные, уровень значимости которых находился в пределах 0,05 ($P < 0,05$).

Глава 3

Результаты исследования

В результате сравнения возраста пациентов при биопсии в группах с различным гистологическим диагнозом не было выявлено достоверного статистического различия $p=0,94$. Таким образом, возраст пациентов с выявленным при биопсии раком предстательной железы имел такие же показатели, как и у пациентов, у которых рак предстательной железы при повторной биопсии выявлен не был.

Объём предстательной железы у пациентов с подтверждённым при биопсии раком предстательной железы находился в диапазоне 20-137 см³, при этом медиана объёма предстательной железы составила 60 см³. В группе пациентов, у которых рак предстательной железы при повторной биопсии выявлен не был, объём предстательной железы находился в диапазоне 14-184 см³, а медиана объёма предстательной железы составила 55 см³. Показатели объёма предстательной железы у пациентов, с выявленным раком предстательной железы и у пациентов, у которых рак предстательной железы выявлен не был достоверно не отличались (критерий Уилкоксона; $p=0,52$).

В результате сравнения объёма предстательной железы у пациентов с разным гистологическим диагнозом по результатам биопсии предстательной железы достоверного статистического различия получено не было. Таким образом, нами было определено, что у пациентов с раком предстательной железы объём предстательной железы был таким же, как и у пациентов, у которых рак предстательной железы при повторной биопсии выявлен не был.

Уровень ПСА сыворотки крови пациентов с раком предстательной железы находился в диапазоне 4-271 нг/мл, медиана этого показателя составила 13,5 нг/мл. Уровень ПСА пациентов, у которых рак предстательной железы при биопсии выявлен не был, находился в диапазоне 1,1-54 нг/мл, а медиана концентрации ПСА составила 9,3 нг/мл. При сравнении концентрации ПСА сыворотки крови пациентов с разным гистологическим диагнозом по результатам

биопсии предстательной железы было выявлено достоверное статистическое различие (критерий Уилкоксона; $p=0,0001$).

Таким образом, было определено, что у пациентов с раком предстательной железы уровень ПСА сыворотки крови был достоверно выше уровня ПСА пациентов, у которых рак предстательной железы выявлен не был.

При сравнении плотности ПСА пациентов с различным гистологическим диагнозом по результатам биопсии предстательной железы было выявлено статистически достоверное различие (критерий Уилкоксона $p=0,004$). Таблица 1 Характеристика групп пациентов с различными клиническими показателями

| Показатель | Выявление РПЖ при повторной | Диапазон | Медиана (квартили) | Достоверное различие |
|-----------------------------|-----------------------------|----------|--------------------|----------------------|
| Возраст (лет) | Да | 54-81 | 69 (63; 75) | $p=0,94$ |
| | Нет | 51-84 | 69 (65; 74) | |
| Объём ПЖ (см ³) | Да | 20-137 | 60 (41; 83) | $p=0,52$ |
| | Нет | 14-184 | 55 (38; 78) | |
| ПСА(нг/мл) | Да | 4-271 | 13,5 (9,8; 19,8) | $p=0,0001$ |

В результате статистического анализа было установлено, что у пациентов с раком предстательной железы уровень плотности ПСА был выше, чем в случаях с отрицательным на рак ответом (рис. 2).

При сравнении динамических показателей в группах с различным гистологическим диагнозом: плотность ПСА, прирост уровня ПСА в период между выполнением первичной и повторной биопсиями, скорость прироста ПСА нами были получены статистически достоверные различия (табл. 1).

Таблица 2

Сравнительная характеристика пациентов по производным ПСА

| Показатель | Выявление РПЖ при биопсии | Медиана | Достоверность различия |
|------------------------------------|---------------------------|-------------------|------------------------|
| Плотность ПСА(нг/см ⁶) | Да | 0,25 (0,14; 0,49) | p=0,004 |
| | Нет | 0,16 (0,11; 0,28) | |
| Прирост ПСА(нг/мл) | Да | 3,6 (1,9; 8,2) | p=0,001 |
| | Нет | 1,9 (-0,5; 4,2) | |
| Скорость прироста | Да | 0,06 (0,02; 0,14) | p=0,001 |

При сравнении групп пациентов с различным объёмом предстательной железы, нами было установлено статистическое различие во всех исследуемых группах (Критерий Крускала-Уоллиса, $p < 0,0001$). Таким образом, в ходе статистического анализа было определено, что с увеличением объёма предстательной железы наблюдалось увеличение количества биопсийных столбиков. Медиана количества столбиков ткани предстательной железы при повторной биопсии варьировала от 10 до 16.

Показатель числа столбиков ткани предстательной железы, взятых при повторной биопсии у пациентов с раком предстательной железы, находился в диапазоне от 8 до 28, а медиана количества столбиков составила 12. Показатель числа столбиков ткани предстательной железы, взятых при повторной биопсии пациентов, у которых рак предстательной железы выявлен не был, находился в диапазоне от 6 до 28, а медиана этого критерия составила 12.

При сравнении количества столбиков ткани предстательной железы, взятых в ходе выполнения биопсии пациентам с различным гистологическим диагнозом не было выявлено достоверного статистического различия (критерий Уилкоксона; $p = 0,85$). В результате исследования было установлено, что у пациентов с раком предстательной железы медиана числа столбиков ткани предстательной железы была достоверно равной числу столбиков взятых в группе пациентов, у которых рак предстательной железы выявлен не был.

Частота выявления рака предстательной железы при повторной биопсии достоверно различалась во всех исследуемых группах. Также, отмечалась тенденция к повышению выявляемое рака предстательной железы по мере увеличения возраста пациентов.

При разделении пациентов на группы с различным уровнем ПСА, нами была изучена частота обнаружения рака предстательной железы при биопсии, а также количество случаев с локализованными формами злокачественного процесса при повторной биопсии (рис. 5). Анализируя результаты, полученные нами при разделении пациентов на группы пациентов с уровнем ПСА сыворотки крови менее 4 нг/мл; 4-10 нг/мл; 10-20 нг/мл; 20 и более, частота обнаружения случаев рака предстательной железы составило 12% (6 больных); 16% (8 больных); 30% (15 больных), 42% (21 больных) соответственно.

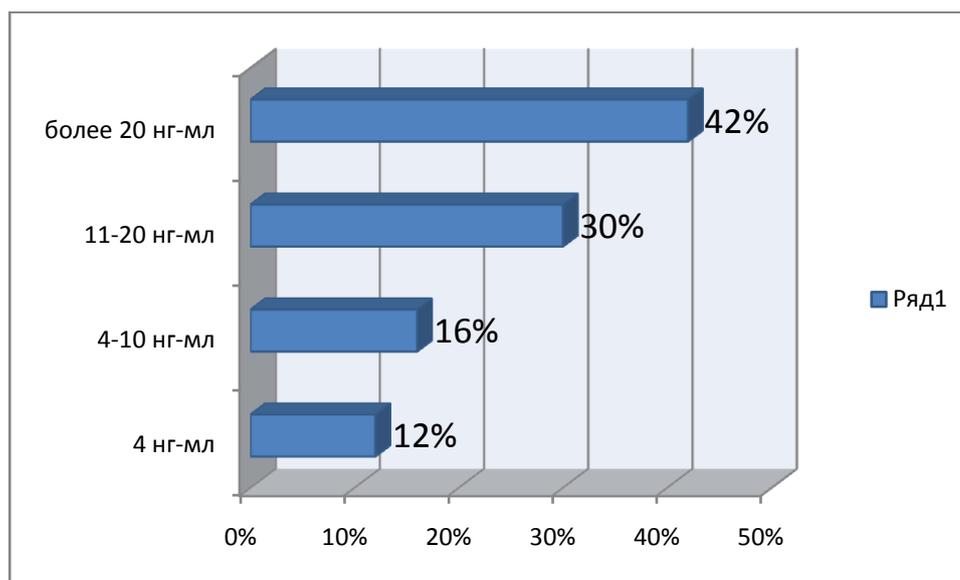


Диаграмма № Частота обнаружения рака от уровня ПСА

Наиболее эффективными методами выявления РПЖ являются: комбинация пальпаторного исследования через прямую кишку, определения простатического специфического антигена (ПСА), а также скорости его прироста и плотности, биопсии предстательной железы с последующим гистологическим анализом, ультразвукового исследования трансректальным датчиком.

Анализ показателей возраста, объёма предстательной железы, концентрации уровня ПСА сыворотки крови, плотности ПСА, скорости прироста ПСА, количества столбиков ткани предстательной железы позволил сделать выводы о достоверном статистическом различии у пациентов с раком предстательной железы и у пациентов, у которых рак предстательной железы выявлен не был при повторной биопсии. Таким образом, нам удалось установить, что достоверно различались показатели уровня ПСА сыворотки крови, плотность ПСА, скорость прироста ПСА, а также возраст пациентов. Данное обстоятельство даёт возможность в дальнейшем рассматривать эти показатели в качестве диагностических предикторов, используемых для диагностики рака предстательной железы направляемых на повторное гистологическое исследование.

В литературе всё больше появляются данные о том, что показателей чувствительности и специфичности простат-специфического антигена недостаточно для того, чтобы ПСА можно было считать его безупречным скрининговым тестом для рака предстательной железы, так как повышение ПСА может быть обнаружено как при простатите, так и при доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Несмотря на то, что ПСА считается лучшим онкомаркером, применяемым для диагностики РПЖ, этот показатель не является специфическим маркером и имеет ряд недостатков, включая гипердиагностику на ранних стадиях рака простаты. Ситуация усугубляется в тех случаях, когда повышенный уровень ПСА или его рост заставляют уролога рекомендовать пациенту повторно выполнить биопсию предстательной железы. С целью определить значимость использования ПСА в качестве диагностического критерия у пациентов, направляемых на повторную биопсию, нами была изучена связь между данным показателем и выявлением рака предстательной железы. В результате наших расчетов удалось установить, что уровень ПСА статистически достоверно ($p < 0,0001$) влияет на выявление РПЖ при повторной биопсии и может быть использован в качестве прогностического фактора.

В результате исследования удалось установить, что по мере увеличения уровня ПСА у больных с повторной биопсией предстательной железы имелась тенденция к повышению распространённости рака предстательной железы.

Также нами было установлено, что уровень ПСА статистически достоверно был выше ($p=0,0001$) в группе пациентов с раком предстательной железы, чем у пациентов, у которых рак предстательной железы выявлен не был.

Эффективность применения ПСА для выявления рака предстательной железы оценивалась с помощью построения графика характеристической кривой

Прогностическая точность метода уровня ПСА сыворотки крови (т.е. площадь под характеристической кривой), составила 68%.

Для определения порогового значения уровня ПСА пациентов направляемых на повторную биопсию определялись различные показатели точек разделения, специфичности и прогностической ценности положительного результата при различной чувствительности. При этом чувствительность равная 90% достигалась в точке разделения вероятности равной 8,1 нг/мл. Специфичность метода составила 38%.

Показатели распределения пациентов в точке разделения вероятности равной 8,1. В результате расчетов удалось установить, что прогностическая ценность положительного результата оказалась равной 31%, а точность метода составила 51%.

Учитывая данные корреляционной связи уровня ПСА и наличия рака предстательной железы, нами изучалась эффективность применения производных ПСА (плотность ПСА и скорость прироста ПСА). Эти показатели, также как и ПСА, рассматривались ранее в качестве прогностических факторов

определения вероятности наличия рака предстательной железы у пациентов, которым планировалось выполнение биопсии.

При рассмотрении плотности ПСА пациентов с различным по данным повторной биопсии гистологическим диагнозом были получены данные о статистически достоверном различии данного показателя в группах пациентов с раком предстательной железы и у пациентов, у которых рак предстательной железы выявлен не был ($p=0,004$). Причём медиана уровня плотности ПСА была достоверно выше ($0,26 \text{ нг/мл/см}^3$) у пациентов с раком предстательной железы, чем у пациентов, у которых рак предстательной железы выявлен не был ($0,16 \text{ нг/мл/см}^3$).

При помощи характеристической кривой нам удалось определить, что прогностическая точность плотности ПСА (т.е. площадь под характеристической кривой), составила 64%. Для определения порогового значения плотности ПСА пациентов направляемых на повторную биопсию определялись различные показатели точек разделения, специфичности и прогностической ценности положительного результата при различной чувствительности.

При этом чувствительность равная 90% достигалась в точке разделения вероятности равной $0,1 \text{ нг/мл}$. Специфичность метода составила 18%.

При изучении прироста уровня ПСА в промежуток времени между выполнением первичной и повторной биопсиями нами была установлена следующая закономерность. Медиана этого показателя в группе пациентов с раком предстательной железы была достоверно выше и составила $3,6 \text{ нг/мл}$, чем медиана в группе пациентов, у которых рак предстательной железы выявлен не был, где медиана значения этого показателя составила $1,9 \text{ нг/мл}$. Различия в исследуемых группах оказались статистически достоверными ($p=0,001$).

В ходе изучения практической значимости такого показателя как прирост ПСА, его изменение в период между первичной и повторной биопсиями, мы получили следующие результаты. Прогностическая точность прироста ПСА составила 66%. Для определения порогового значения прироста ПСА пациентов направляемых на повторную биопсию определялись различные показатели точек разделения, специфичности и прогностической ценности положительного результата при различной чувствительности. При этом чувствительность равная 90% достигалась в точке разделения вероятности равной 0 нг/мл. Специфичность метода составила 28%.

В ходе выявления корреляционной связи такого показателя, как скорость прироста ПСА с выявлением рака предстательной железы при повторной биопсии в качестве временного промежутка нами был выбран

В ходе изучения практической значимости скорости прироста ПСА, скорости его изменения в период между первичной и повторной биопсиями, мы получили следующие результаты. Прогностическая точность (т.е. площадь под графиком характеристической кривой) скорости прироста ПСА составила 65% . Для определения порогового значения скорости прироста ПСА пациентов направляемых на повторную биопсию определялись различные показатели точек разделения, специфичности и прогностической ценности положительного результата при различной чувствительности. Таким образом, сравнивая различные независимые переменные, которые оказали статистически достоверное влияние на выявление рака предстательной железы при повторной биопсии при равных значениях чувствительности, наибольшей специфичностью обладал уровень ПСА (38%).

По результатам проведенного нами исследования, было установлено, что объём предстательной железы у пациентов с подтверждённым при повторной биопсии раком предстательной железы достоверно не отличался от объёма предстательной железы пациентов, у которых рак предстательной железы выявлен не был ($p=0,52$).

Данное обстоятельство сделало невозможным рассмотрение данного показателя в качестве переменной составляющей модели или важного прогностического критерия в нашем исследовании.

Однако, при сопоставлении результатов значений объёма предстательной железы с количеством биопсийных столбиков была установлена стойкая тенденция к увеличению количества столбиков по мере увеличения объёма предстательной железы.

Также показательным является тот факт, что медиана значения количества столбиков взятых при повторной биопсии у пациентов с раком предстательной железы была идентична данному показателю в группе пациентов, у которых рак предстательной железы выявлен не был и составила Статистически достоверных различий в этих двух группах получено не было ($p=0,85$). Данное обстоятельство позволило сделать вывод об отсутствии статистических различий по количеству столбиков в группах с различным гистологическим диагнозом. Возможно, эти результаты связаны с тем, что исследование проводилось ретроспективно, и мы имели результаты биопсий, выполненных с использованием различных по количеству столбиков схем.

Среднее значение ПСА у пациентов, которым выполнялась биопсия равнялось 9,9 нг/мл. Объём предстательной железы у данной группы пациентов в среднем составил 95 см³. В большинстве случаев вопрос о выполнении биопсии предстательной железы находится в прямой зависимости от её объёма. Однако, для точного ответа необходимо проведение более фундаментальных исследований.

Результаты гистологических исследований биопсийного материала, полученного при повторной биопсии позволили выявить РПЖ в 24% случаев.

Результаты гистологических исследований биопсийного материала, полученного при повторной биопсии позволили выявить РПЖ в 24% случаев. В

60% случаев результатом гистологических находок явилась доброкачественная гиперплазия предстательной железы, в 16% был обнаружен ПИН.

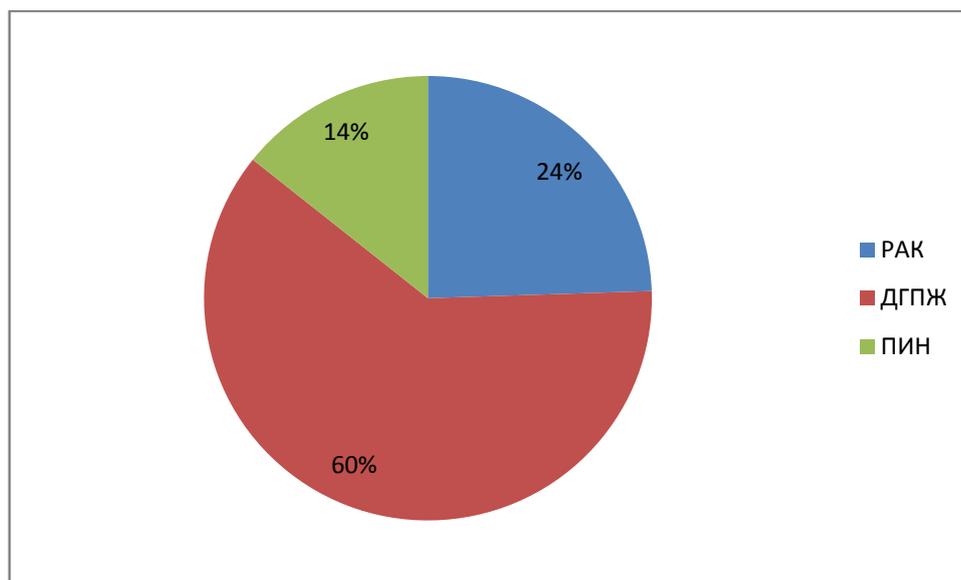


Диаграмма № результаты повторной биопсии

Анализ возможных осложнений при проведении повторной мультифокальной трансректальной биопсии.

В ходе работы анализировались возможные осложнения при проведении повторной биопсии и после неё.

Наиболее частым следствием биопсии предстательной железы в нашем исследовании являлась макрогематурия, которая составила 14% случаев. Макрогематурия связана с травмой стенки мочевого пузыря или уретры и в силу небольшого диаметра иглы не носит выраженного характера и, как правило, не требует других мероприятий, кроме достаточного потребления жидкости. Продолжительность её в нашей работе составляла в среднем от 2 до 4 дней. Выделение крови из прямой кишки в той или иной степени отмечалось у 12 пациентов (24%). Наиболее выраженный характер кровотечения носило непосредственно после процедуры и продолжалось, как правило, 1-2 дня. В нашем исследовании не было зафиксировано случаев, требующих повторной установки тампона в прямую кишку или местной гипотермии. Гемоспермия у пациентов наблюдалась в 24% случаев и не требовало какого-либо

специального лечения, а продолжительность её в среднем составила 2,8 месяцев.

Головокружения и другие вегетососудистые реакции встречались у 1 пациента (2,0%). Наиболее серьёзными осложнениями биопсии могут считаться лихорадка и озноб после процедуры. В литературе приводятся данные о колебании инфекционных осложнений после биопсии в интервале от 0,8% до 5%,. В процессе нашей работы у 9 пациентов (18%) после биопсии отмечалось лихорадочное состояние, которое купировалось назначением дополнительно метронидазола, а в отдельных случаях потребовало смену антибиотика.

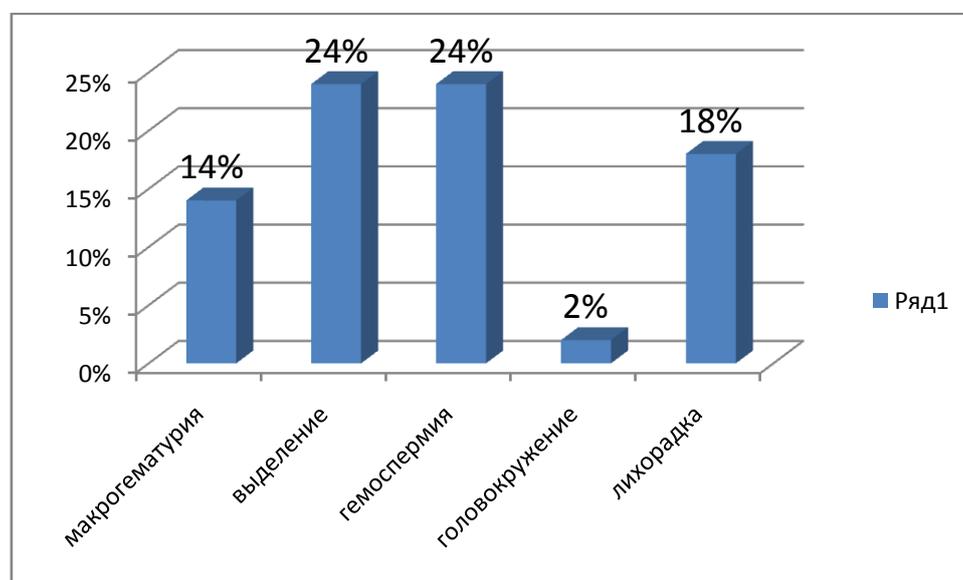


Диаграмма № Осложнения после трепан биопсии

Анализ данных показал, что пальцевое ректальное исследование имеет невысокие показатели чувствительности, специфичности и точности (73,2%, 66,7% и 71,4% соответственно), что свидетельствует о низкой достоверности и субъективности данного метода и указывает на зависимость результатов от квалификации уролога. Однако высокий показатель прогностичности

положительного результата (85,2%) доказывает необходимость использования данного метода в диагностике РПЖ. Согласно полученным данным информативность ПРИ в выявлении локализованного РПЖ невысока и составляет 24% и 26% при T1 и T2-стадиях заболевания соответственно. В диагностике рака 3-стадии информативность увеличивается в 2 раза (50%), при T4-стадии - в 3 раза и составляет 80%.

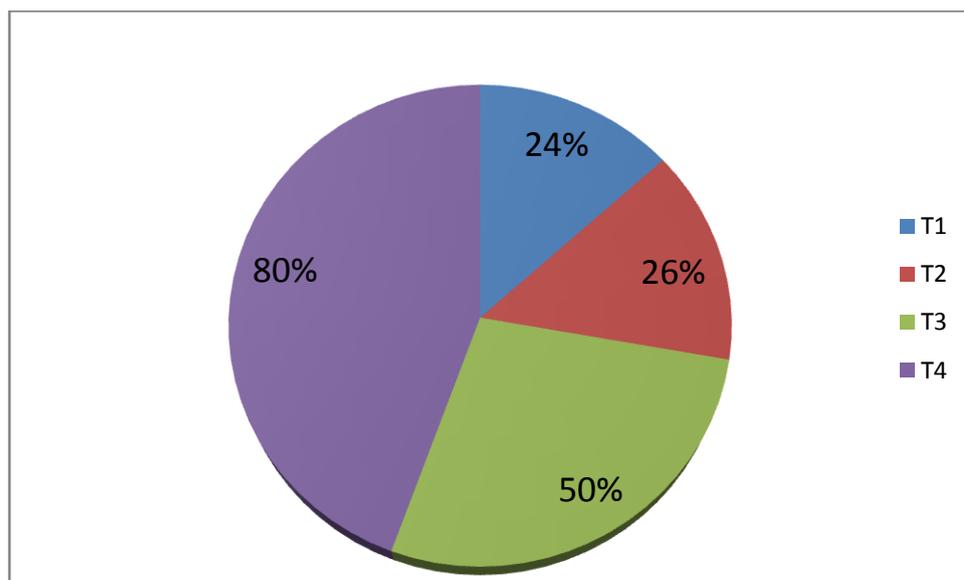


Диаграмма результаты ПРИ в диагностике рака простаты

В настоящее время наиболее ценным опухолевым маркером является простат-специфический антиген. Установлено, что уровень общего ПСА в сыворотке крови возрастает с увеличением стадии РПЖ ($p=0,3$). Так, среднее значение уровня общего ПСА у пациентов с T2стадией РПЖ практически в 2 раза ниже, чем у больных с T3-стадией рака (8,6 нг/мл и 13,1 нг/мл соответственно), в 3 раза ниже, чем при T4-стадиях патологического процесса (27,7 нг/мл и 28,4 нг/мл). Отмечено, что показатели индекса ПСА находятся в чёткой зависимости от стадии РПЖ ($p=0,6$). У больных с T2-стадией РПЖ среднее значение индекса ПСА было 12 нг/мл. У больных с T3-стадией РПЖ оно возросло в 4 раза и равнялось 47 нг/мл. В группе больных с T4-стадиями РПЖ среднее значение индекса ПСА увеличивалось до 88 нг/мл соответственно. Согласно полученным данным, показатели

индекса f/t в диагностике локализованных и местнораспространенных форм РПЖ малоинформативны (26,7-37,8%); в то же время при выявлении T₁ стадии рака информативность индекса увеличивается в 2 раза и составляет 69,2% . Исследования показали, что чувствительность теста на ПСА равна 84%, при низкой специфичности - 7,5%. Использование индекса ПСА при той же чувствительности (85%) увеличивает специфичность до 52%. Точность диагностики при использовании данных параметров равна 69% и 60% соответственно.

В ходе проведенного ТРУЗИ гипоэхогенные зоны выявлены у 15% пациентов с РПЖ и у 6% - с аденомой простаты; изоэхогенные - у 30% и 10% соответственно. Гиперэхогенная структура определялась у 10% больных с РПЖ и у 15% с ДГПЖ. Очаговые образования смешанной эхогенности - в 41,4% и 39% случаях соответственно.

При ТРУЗИ с УЗ-доплерографией дезинтеграция, деформация сосудистого рисунка при РПЖ отмечались в 75% наблюдениях; в 15% случаях констатирована сохранность сосудистой сети. У пациентов с раком предстательной железы венозный стаз в парапростатической зоне отмечен в 10% наблюдениях; венозный стаз по периферии узловых элементов - в 5%.

При РПЖ патологические очаги были гиперваскулярны в 30% наблюдениях. У 5% больных отмечено сочетание гиперваскуляризации патологических образований с венозным стазом по периферии; отдельно венозный стаз по периферии опухолевого элемента наблюдался у 20% пациентов основной группы; аваскулярные узловые образования выявлены у 35% больных.

В группе сравнения гиперваскуляризация узловых образований установлена у 5(10%) больных. Венозный стаз по периферии патологических образований отмечен в 7(35%) наблюдении, в то время как сочетание гиперваскуляризации

узловых образований с венозным стазом по периферии не наблюдалось ни у одного пациента.

Анализ данных ТРУЗИ с УЗ-доплерографией показал, что у пациентов с раком предстательной железы в 3,5-4 раза чаще отмечены деформация Чувствительность, специфичность, точность ТРУЗИ составили 75%, 60% и 70% соответственно. Предсказуемость положительного и отрицательного тестов - 65% и 60%. При этом вышеперечисленные показатели при ТРУЗИ с УЗ-доплерографией повышались до 85%, 70% и 80% соответственно, а прогностичность положительного и отрицательного результатов - до 85% и 70%. Применение ультразвуковой ангиографии с методиками цветового энергетического доплеровского картирования при ТРУЗИ повышает чувствительность с 75% до 81%, а специфичность - с 40% до 77-93%. Отмечена чёткая корреляция информативности ТРУЗИ с УЗ-доплерографией в диагностике стадии РПЖ (диагностическая информативность увеличивается с 31,25% в выявлении Т₂-стадии заболевания до 92% при Т₄-стадии РПЖ; при этом точность метода в диагностике Т₂ и Т₃-стадий составляет 56,7% и 74,5% соответственно.

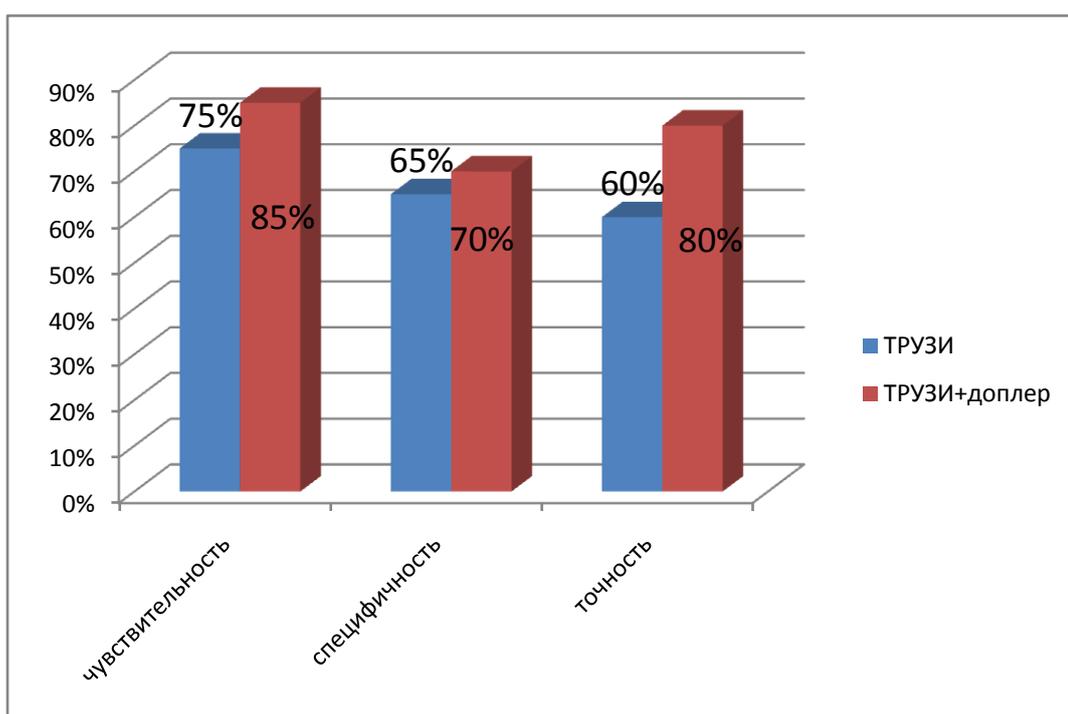


Диаграмма Сравнительная Характеристика ТРУЗИ и ТРУЗИ+доплерографии

Анализ данных МР-томограмм органов малого таза показал, что основными симптомами, свидетельствующими об опухолевом поражении предстательной железы, явились гипоинтенсивные зоны в периферических отделах простаты, преимущественно без чётких контуров на T2 ВИ. Данные признаки выявлены у 37(74%) пациентов с РПЖ. Гиперинтенсивные зоны, преимущественно в центральных отделах предстательной железы, определялись в 12(24,0 %) случаях при РПЖ.).

Мы провели сравнительный анализ возможностей ТРУЗИ с УЗ-доплерографией и МРТ в диагностике РПЖ данных показал, что такие признаки, как объём предстательной железы, симметричность долей, состояние капсулы простаты при ТРУЗИ и МРТ не имеют статистически значимых различий ($p > 0,05$). Наличие патологических образований, характерных для РПЖ, чаще выявляется при ультразвуковом исследовании в режиме ЦДК (84,4%); при МРТ данный признак отмечен в 75,3% наблюдений. В то же время увеличение регионарных лимфатических узлов, прорастание в соседние органы более точно диагностируются при МРТ (60,8%), при УЗИ - у 15,2%. Диагностика отдаленных метастазов при ТРУЗИ невозможна, в то время как при МРТ позволяет дифференцировать отдаленные метастазы (например, в кости таза, в позвоночный столб).

Таким образом, диагностические возможности динамической МРТ в выявлении как первичного патологического очага, так и в оценке распространенности опухоли, достигают практически 100%, варьируя в диапазоне от 92% до 97%. Биопсия является окончательным методом первичной диагностики РПЖ. Проведенный сравнительный анализ данных пальцевого ректального исследования с патоморфологическими результатами показал, что с увеличением балла по шкале Глисона чаще выявляются такие признаки, как асимметрия долей железы, бугристая

поверхность последней. Несмещаемость или малая смещаемость слизистой прямой кишки над железой не определялась в группе пациентов с суммарным баллом по шкале Глисона до 5; отмечалась в 12% наблюдений у больных с баллами 5-7 и выявлялась в 100% случаев у пациентов с баллом >7.

Согласно полученным данным, уровень общего ПСА и показатель индекса ПСА D находятся в четкой зависимости от гистоморфологической градации опухоли по шкале Глисона (таблица 1).

Таблица 1 Сопоставление данных простат-специфического антигена сыворотки крови, плотности ПСА и f/t с гистологической градацией опухоли

| Тест | Балл по шкале Глисона (основная группа) | | |
|--------------------|---|---|------------------------------------|
| | до 5 | 5-7 | 8-10 |
| Общий ПСА | 2,8-41,4 нг/мл (14,5 нг/мл) | 3,2-60,7 нг/мл (18,3 нг/мл) | 9,1-147 нг/мл (40,9 нг/мл) |
| Индекс nCAD | 0,18-1,65 нг/мл/см ³ | 0,05-1,6 нг/мл/см ³ (0,59нг/мл/см ³) | 0,15-3,08 нг/мл/см ³ |
| f/t | 0,2-87 % (23,4 %) | 4-96 % (25,5 %) | 7-37 % (15%) |

С увеличением суммы баллов возрастают концентрация как общего ПСА в сыворотке крови, так и значение индекса ПСА. Показатель f/t оказался достоверным только в группе пациентов с НАК (низкодиф.аденокарцинома) предстательной железы с суммой баллов 8-10.

Сопоставление данных ультразвукового исследования и патогистологических результатов показало, что в группе больных с ВАК (высокодиф.аденокарцинома) предстательной железы при ультразвуковом

исследовании преобладали гипоэхогенные элементы; данный признак был выявлен у 40,0%, сосудистая дезинтеграция наблюдалась у 55% больных. У пациентов с УАК (умеренодиф. Аденокарцинома) чаще выявлялись изоэхогенные узловые элементы, что отмечено у 40,0% обследованных. Деформация, дезинтеграция сосудистого рисунка в этой группе определялись в 65,7% наблюдений. При НАК предстательной железы в большинстве случаев - у 70% - диагностированы разнородные узловые элементы гипер-, гипо- и изоэхогенной структур с неровными нечеткими контурами, локализующиеся практически во всех отделах простаты. Выраженный сосудистый полиморфизм в данной группе был выявлен в 88,5% наблюдениях. Установлено, что эхографические признаки при раке предстательной железы зависят от патоморфологической формы опухоли. Отмечено, что неравномерность капсулы предстательной железы в 1,5 раза чаще встречается при УАК, по сравнению с ВАК, и в 100% случаев определяется при низкодифференцированной форме рака предстательной железы (суммарный балл по шкале Глисона - 8-10).

Анализ данных МРТ с гистоморфологической градацией опухоли по шкале Глисона показал, что патологические изменения, характерные для РПЖ (гипоинтенсивные зоны, особенно в периферических отделах железы, преимущественно без четких контуров на T2 ВИ), были выявлены в 55% случаев при сумме баллов до 5; в 70% - при баллах от 5 до 7; в 100% случаев у пациентов с суммой баллов от 8 до 10. При этом увеличение лимфатических узлов наблюдалось в 15% случаев при сумме баллов до 5, в 35% - при сумме от 5 до 7, в 75% случаев - при сумме баллов 8-10. Отдалённые метастазы не диагностированы у пациентов с показателем Глисона до 5 баллов; в группе больных с баллами 5-7 они отмечены в 20% наблюдений; у пациентов с НАК простаты (сумма баллов 8-10) определялись в 100% наблюдений. Информативность магнитно-резонансной томографии при ВАК и УАК составляет 57,4% и 72,7% соответственно при низкодифференцированных формах. Таким образом, данный метод малоинформативен в диагностике ранних форм рака,

однако МРТ целесообразно использовать для оценки распространенности патологического процесса.

Информативность клинико-лабораторных и лучевых методов увеличивается с возрастанием балла по шкале Глисона. Так, точность диагностики ПРИ (пальцевое ректальное исследование) при высоко- и умереннодифференцированной формах аденокарциномы составляет 65% и 70% соответственно и увеличивается до 100% при низкодифференцированных формах. Информативность ПСА приблизительно одинакова и равняется 37,5% при балле по шкале Глисона до 5; увеличивается до 60-70% при балле от 5 до 7; достигает 78-82% при суммарном балле 8-10. Точность свободного ПСА при суммарном балле по шкале Глисона до 7 невысока (29-39%) и увеличивается практически в 2 раза при балле более 7, составляя 68%. Анализ ТРУЗИ с УЗ-ангиографией показал, что точность диагностики ВАК составляет 57%, увеличивается при умереннодифференцированных формах до 67% и достигает 88,5% при низкодифференцированном раке. Информативность нативной МРТ в диагностике РПЖ при суммарном балле до 7 равняется 57% и 56% соответственно. В диагностике РПЖ с суммарным баллом 8-10 достигает 89%. МРТ с динамическим контрастированием имеет высокие показатели при всех формах аденокарциномы и составляет 87-94%.

Согласно полученным данным, ТРУЗИ в сочетании с УЗ-доплерографией обладает более высокой информативностью по сравнению с МРТ в диагностике первичного очага, однако уступает ей в диагностике степени распространенности патологического процесса.

Таблица № 2 Информативность комплексной диагностики рака простаты

| Показатель | ТРУЗИ+УЗ-ангиография | ПРИ+ПСА+ПСАО+ ТРУЗИ + УЗ-ангиография | ПРИ+ПСА+ПСАГН ТРУЗИ + УЗ-ангиография |
|------------------|----------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| Чувствительность | 84,1% | 80% | 91% |

| | | | |
|----------------------------------|-------|-------|-----|
| Специфичность | 70% | 83,3% | 86% |
| Точность | 80,2% | 79,1% | 89% |
| Прогностичность Положительная | 88% | 96% | 85% |
| Прогностичность отрицательная | 72,7% | 47,1% | 92% |

Сравнительный анализ диагностических возможностей клинического, лабораторного и лучевых методов исследования в распознавании симптомов рака простаты (таблица 2) показал, что при использовании комплекса: пальцевое ректальное исследование + простат-специфический *антиген* + индекс ПСА + трансректальное ультразвуковое исследование с УЗ-доплерографией показатели чувствительности и точности сопоставимы с возможностями ТРУЗИ с УЗ-ангиографией (80% и 79,1% соответственно), а специфичность увеличивается с 70% до 83,3%. При использовании в дополнении к этому комплексу МРТ чувствительность составляет 91%, специфичность - 86%, точность - 89%, прогностичность положительного и отрицательного результатов - 85 и 92% соответственно. Полученные результаты доказывают целесообразность проведения своевременной и комплексной диагностики рака предстательной железы.

Вывод

1. Использование комплекса клинико-лабораторных и инструментальных методов, включающего пальцевое ректальное исследование, определение уровня общего ПСА сыворотки крови, плотности ПСА (ПСА D), трансректального ультразвукового исследования с УЗ-доплерографией, магнитно-резонансной томографии улучшает диагностику рака предстательной железы (чувствительность - 91%, специфичность - 86%, точность - 89%, прогностичность положительного результата - 85%, прогностичность отрицательного результата - 92%). Методика трансректального

ультразвукового исследования с УЗ-ангиографией обладает более высокой информативностью в диагностике первичного очага (чувствительность - 84,1 %, специфичность - 70%, точность - 80,2%), по сравнению с магнитно-резонансной томографией. В определении степени распространенности патологического процесса эффективнее магнитно-резонансная томография (чувствительность - 86%, специфичность - 77,3%, точность экстракапсулярного распространения -82,4%).

2. В диагностике локализованных форм рака предстательной железы наибольшей информативностью обладает магнитно-резонансная томография с динамическим контрастированием (при T1-стадии - 87%, при T2— 89%). При T1-стадии диагностическая точность показателей общего ПСА, индекса ПСА D, ТРУЗИ с УЗ-ангиографией соответствует 70%, 56,7% и 56,7% соответственно; информативность нативной магнитно-резонансной томографии равна 55%.
3. Применение в качестве переменных ПСА, возраст, объём предстательной железы, прирост ПСА позволяет снизить количество ложноположительных повторных биопсий на 26%, в то время как показанием к выполнению повторной биопсии предстательной железы следует считать значение вероятности $p > 0,177$

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При подозрении на рак предстательной железы (повышение уровня простат-специфического антигена сыворотки крови выше возрастной нормы. Патологические изменения при пальцевом ректальном исследовании) необходимо выполнение трансректального ультразвукового исследования с УЗ-доплерографией. Если при ТРУЗИ патологических изменений не выявлено, уровень ПСА менее 15 нг/мл, необходимо динамическое наблюдение за пациентом, с определением уровня ПСА

сыворотки крови и проведением ТРУЗИ с УЗ-ангиографией каждые 3 месяца в течение первого года и каждые 6 месяцев в последующем.

2. При выявлении гипо- и(или) изоэхогенных патологических образований в предстательной железе при ТРУЗИ, наличии гипervasкулизации, деформации, дезинтеграции сосудистого рисунка, по данным УЗ-доплерграфии (подозрение на высоко- или умереннодифференцированную форму аденокарциномы), при уровне ПСА более 0,015 нг/мл, необходима трансректальная биопсия
3. При определении показаний к проведению трансректальной мультифокальной биопсии необходимо не простое суммирование диагностических критериев, а интегральная (комплексная) оценка основных клинических показателей.
4. Учитывая данные интегрального анализа основных диагностических критериев РПЖ, число вколов биопсийной иглы при повторной биопсии должно быть более 12. Пациентам с уровнем показателя плотности ПСА > 0,1 и наличием положительного прироста ПСА с момента выполнения первичной биопсии показано выполнение повторной биопсии.
5. Пороговым значением у пациентов с отрицательным результатом первичной биопсии следует считать уровень ПСА более 8,1 нг/мл, возможно свидетельствует о наличии злокачественного процесса с чувствительностью 90% и специфичностью 38%. Выполнение повторной биопсии показано пациентам с объемом предстательной железы более 80 см³

Использованная литература

1. Абдурахманов Д.К. Пармонов А.Х. Абдукаримов М.Г. Модифицированная лучевая терапия гормонорезистентного и диссеминированного рака предстательной железы с использованием гипергликемии и метронидазола. //1 Конгресс онкологов Республики Узбекистан «Актуальные проблемы онкологии»/ Ташкент 2005 г. – С. 406.
2. Аль-Шукри С.Х., Ткачук В.Н., Горбачев А.Г. и соавт. "Уродинамические исследования в диагностике инфравезикальной обструкции у мужчин" // Урол. и нефрол. - 1998.- №6.- с.27-29.
3. Аляев Ю.А., Асламазов Э.Г., Демидко Ю.Л. Острая задержка мочеиспускания при раке предстательной железы. Лечебная тактика // Материалы 3-й Всероссийской научной конференции с участием стран СНГ "Актуальные вопросы лечения онкоурологических заболеваний", - М.-1999.- С.94-95.
4. Ануфриенко В.Ф., Шорников П.В., Медведев В.Л., Зайцева С.Я. Информативность уродинамических методов исследования при патологии нижних мочевыводящих путей и у больных с инфравезикальной обструкцией//Современные медицинские технологии - здравоохранению. -Ставрополь, 1999.
5. Асламазов Э.Г., Демидко Ю.Л. Пиелонефрит при консервативном лечении рака предстательной железы.// Пленум правления всероссийского общества урологов. — М. — 2001 г.—с. 130.
6. Ачилов М.Т., Рахимов Н.М., Турсунов Ш.С. Интермитирующая гормонотерапия в лечении местнораспространенного рака простаты // Проблемы экологии, здоровья, фармации и паразитологии. Научные труды. Московский государственный медицинский университет им. И.М Сеченова.- М.- 2012г.-с.220
7. Бегаев А.И., Шаплыгин Л.В., Сергиенко Н.Ф., Девятов В.С. Выбор метода лечения у больных аденомой предстательной железы, осложненной двухсторонним гидронефрозом // Возможности и перспективы диагностики и лечения в клинической практике: Тезисы докл. Научно-практической конференции.-М.,2002
8. Бирюков В.А. Свиридова Т.В., Карякин О.Б. Лекарственная терапия гормонорезистентного рака предстательной железы с применением доцетаксела и митоксантрона в комбинации с преднизолоном // Материалы V Всероссийской научно-практической конференции с международным участием: «Актуальные вопросы лечения онкоурологических заболеваний». - Обнинск, 2003. - С.56.
9. Борисов В.В. Уродинамика при инфравезикальной обструкции у мужчин // Урол- и нефрол.- 1999.-№3.- С.26-30.

10. Борщ В.Ю., Варенцов Г.И., Захматов Ю.М. и соавт. Трансуретральная резекция при раке предстательной железы // Материалы Пленума Правления российского общества урологов.-М.-1999.-С.212-214.
11. Бухаркин Б.В., Подрегульский К.Э. Рак предстательной железы//Клин. онкол.- 1999.- т.1, -№1. -С. 10-13.
10. Бухаркин Б.П. Влияние орхэктомии на продолжительность жизни больных РПЖ//Диагностика и лечение онкоурологических заболеваний. Под ред. Матвеева Б. П,-М.,2004.
12. Варенцов Г.И., Захматов Ю.М., Корнев А.И. и соавт. Лечебная тактика при первично-множественном синхронном раке предстательной железы и мочевого пузыря у больных пожилого и старческого возраста // Материалы Пленума Правления российского общества урологов.- М.-1999.- С.215-217.
13. Возианов А.Ф., Клименко И.А., Возианов С.А. Нео-адьювантная и адьювантная терапия рака предстательной железы // Материалы 3-й Всероссийской научной конференции с участием стран СНГ "Актуальные вопросы лечения онкоурологических заболеваний". - М.-1999.- С.97-99.
14. Горилковский Л.М., Доброхотов М. А. Рак предстательной железы и трансуретральная резекция простаты // Материалы Пленума Правления российского общества урологов,- М.-1999.- С.219-220.
15. Громов А. Факторы, снижающие эффективность ультразвуковой диагностики рака предстательной железы // Материалы 3-й Всероссийской научной конференции с участием стран СНГ "Актуальные вопросы лечения онкоурологических заболеваний".- М.- 2001.-С.69-70.
16. Дадашев Э.О., Фурашов Д.В., Селюжицкий И.В. Зоновая продукция ПСА и оценка ее роли в диагностике локализованного рака предстательной железы // Материалы 3-й Всероссийской научной конференции с участием стран СНГ "Актуальные вопросы лечения онкоурологических заболеваний".-М.- 1999.- С.70-71.
17. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2001г. // М.2003. – С. 7-10; 100-102.
18. Двойрин В.В., Аксель Е.М., Трапезников Н.Н. // Статистика злокачественных новообразований в России и некоторых других странах СНГ в 2004 г. - М., 2005
19. Доброхотов М.А. ТУР при раке предстательной железы // Материалы Пленума Правления российского общества урологов.- М.-1999.- С.221-225.
20. Зильберман М.Н. Лечебная тактика при обструктивных формах рака предстательной железы // Вопросы онкологии.- 2007- т.XXXIII.- №5.- с.89-91.

21. Зубко В.И. Уродинамика верхних мочевых путей и функциональное состояние почек при склерозе предстательной железы//Автореф....канд. мед. наук,- Киев, 2003.
22. Зубков А.Ю., Сигдыкова М.Э., Атаев Р.З. Критерии ранней диагностики рака предстательной железы // Материалы 3-й Всероссийской научной конференции с участием стран СНГ "Актуальные вопросы лечения онкоурологических заболеваний".- М.-1999.-С.74-75.
23. Коган М.И., Волдрихин А.В., Шишков А.В. и соавт. Неоадъювантная гормонотерапия // Материалы 3-й Всероссийской научной конференции с участием стран СНГ "Актуальные вопросы лечения онкоурологических заболеваний".- М.- 2009.- С.105-106.
24. Коган М.И., Якимчук Т.П., Шишков А.В., Волдохин А.В. Сравнительный анализ диагностических методов при первичном обследовании больных раком простаты // Урология и нефрология.- 2003.-№3.- с. 38-41.
25. Локишин К.Л., Аляев Ю.Г., Асломазов Э.Г. и соавт. Цветная доплерография у больных раком предстательной железы до и после орхэктомии.// Материалы 3-й Всероссийской научной конференции с участием стран СНГ "Актуальные вопросы лечения онкоурологических заболеваний".- с. 43.
26. Лопаткин Н.А. Руководство по урологии.- М., 2002.
27. Лопаткин Н.А. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы- М.,2007.
28. Лопаткин Н.А., Сивков А.В., Камалов А.А. и соавт. Трансуретральная резекция предстательной железы и лечебная тактика ведения больных с верифицированным и неверифицированным раком простаты // Материалы Пленума Правления российского общества урологов.- М.- 2002.- С.231-232.
29. Лопаткин Н.А., Симонов В.Я., Козлов В.А. Показания и противопоказания к трансуретральным операциям у больных с некоторыми заболеваниями предстательной железы, мочевого пузыря и мочеиспускательного канала//Урол. И нефр.-2004.-№1.-С.1-9.
30. Маринбах Б.Б. Рак предстательной железы.- М., 2000.
31. Мартов А.Г., Гуцин Б.Л. Роль трансуретральной резекции в устранении инфравезикальной обструкции, вызванной раком предстательной железы // Материалы Пленума Правления российского общества урологов.- М.- 2002.- С.232-233.
32. Матвеев Б.П., Бухаркин Б.В., Матвеев В.Б. Рак предстательной железы.- М.-2007.- 153с.
33. Матвеев Б.П. Клиническая онкоурология / М. 2003.-С.435-601.
34. Матвеев Б.П., Бухаркин Б.В., Матвеев В.Б. Рак предстательной железы / М.1999.- С. 106-125.

35. Митряев Ю.И., Спиринов В.А, Понукалин А.Н. и соавт. Диагностическое значение простат-специфического антигена у больных раком предстательной железы // Материалы 3-й Всероссийской научной конференции с участием стран СНГ "Актуальные вопросы лечения онкоурологических заболеваний".-М.- 2002.- С.82-83.
36. Наврузов С.Н., Тиллашайхов М.Н., Пармонов А.Х. Терморрадиотерапия в лечении гормонорезистентного рака предстательной железы // IV съезд онкологов и радиологов стран СНГ. Баку. 2006г. – С.879.
37. Наврузов С.Н., Пармонов А.Х., Каххаров Ж.Н. Результаты лучевого лечения больных раком предстательной железы (РПЖ) //Илмий – Амалий тиббиёт журнали Ташкент 2006 2/ – С. 77 – 80.
38. Новиков И.Ф., Александров В.П., Михайличенко В.В. Двадцатилетний опыт ТУР рака предстательной железы // Материалы Пленума Правления российского общества урологов.-М.- 2002.- С.235-236.
39. Паникратов К.Д. - Хронические нарушения уродинамики в мочевых путях //причина и лечения. Иванов : Наука, 2003. - 305 с.
40. Пармонов А.Х.//Современные подходы к лечению рака предстательной железы. //1 Конгресс онкологов Республики Узбекистан «Актуальные проблемы онкологии» Ташкент 2005 г. – С. 416 – 417
41. Пармонов А.Х. Каххаров Ж.Н. Шарипов Ф.К. Поляриграфический метод контроля эффективности гипертермии в лечении рака простаты. //Умумий амалиёт дохтири ахборотномаси-Самарканд 2005. №3, (35) – С.70 – 73
42. Пармонов А.Х. Метод контроля температуры в момент проведения локальной гипертермии при раке простаты //Онкоурология Москва 2006 г№2. – С. - 100..
43. Петров СБ., Бабкин П.А. Нефростомия при раке предстательной железы// Возможности и перспективы диагностики и лечения в клинической практике: Тезисы докл. Научно-практической конференции.- М.,2007.
44. Поляков, С.М. Злокачественные новообразования в Беларуси, 1996-2005 / С.М. Поляков, Л.Ф. Левин, Н.Г. Шебеко; Под ред. А.А. Граковича, И.В. Залуцкого.— Минск: БЕЛЦМТ, 2006.— 194 с.
45. Поляничко М.Ф., Гончаров С.И., Задерин В.П. Варианты восстановления мочеиспускания у больных со злокачественными опухолями простаты //Материалы Пленума "Сравнительная эпидемиология и диагностика основных локализаций рака",-С.134-136.
46. Пытель А.Я. Заболевания почек и верхних мочевых путей//Рук-во по клинической урологии.- М., 1999.
47. Пытель Ю.А, Цомык В.Г., Лейзеруков Е.М. Изменения в почках и верхних мочевых путях у больных раком простаты//Пробл. урод. И нефр.ч.2,- 2005.-С.80-82.

48. Рахимов Н.М., Тураев С.Р., М.Н. Каримова. Сравнительная характеристика результатов химической и хирургической кастрации у больных местно распространенным раком простаты //Вестник врача №1, 2015г. С. 53-57
49. Рахимов Н.М., Каримова М.Н., Абдукаримов Т.О. Золадекс в лечении рака простаты// Сборник материалов 3 конгресса онкологов Узбекистана,-Ташкент, 2015 г. С. 268
50. Рахимов Н.М., Каримова М.Н., Бобокулов С.Т. Интерметирующая андрогная блокада в лечении рака простаты// Сборник материалов 3 конгресса онкологов Узбекистана, -Ташкент, 2015 г.- с.300
51. Ревунов Л.Ф., Карташов Е.М. Особенности лечения опухолей мочевого пузыря, осложненных уретерогидронефрозом и пиелонефритом/Пленум Всерос. Общ. Урологов,-Кемерово, 2005.
52. Самсонов В.А. Осложнения и причины летальных исходов при раке предстательной железы // Вопросы онкологии -1999.- том XXX1.-№2.- с.63-67.
53. Трапезников Н.Н., Аксель Е.М. // Заболеваемость злокачественными новообразованиями и смертность от них населения стран СНГ в 2002г. - Москва, 2004
54. Тураев С.Р., Рахимов Н.М., М.Н. Каримова. Андрогенная супрессия в лечении местно-распространенного рака простаты// Вестник врача №1, Ташкент, 2015г. –с.45-53
55. Харченко В.П., Каприн А.Д., Гафанов Р.А., Иваненко К.В. " Эффективность "стронция 89" у больных с гормонорезистентным раком предстательной железы // Материалы 3-го Российского научного форума: "Лучевая диагностика и лучевая терапия в клинике 21 века". Москва, 2002.- С.196.
56. Хурсевич Н.А., Усынин Е.А., Исаева С.Н., Селиванов С.П. Информативность методов диагностики при скрининговом выявлении рака предстательной железы // Материалы 3-й Всероссийской научной конференции с участием стран СНГ "Актуальные вопросы лечения онкоурологических заболеваний".- М.-2002.- С.92-93.
57. Чеченин М.Г., Робустов В.В. Срочная трансуретральная электрорезекция при острой задержке мочи у больных аденомой и раком предстательной железы// Научная конференция урологов,- Узбекистан. - 2008 г. - с.69-70.
58. Шолохов В.Н. Ультразвуковая диагностика рака предстательной железы: роль и место в диагностическом комплексе // Материалы 3-й Всероссийской научной конференции с участием стран СНГ "Актуальные вопросы лечения онкоурологических заболеваний".- М.-2002.-С.36-43.
59. Эпидемиология злокачественных новообразований в Беларуси / И.В. Залуцкий [и др.].— Минск: Зорны верасень, 2006.— 207 с.

60. Bertagna C, De Gery A, Hucher M, et al. Efficacy of the combination of nilutamide plus orchidectomy in patients with metastatic prostatic cancer. A meta-analysis of seven randomised double-blind trials (1056 patients). *Br J Urol* 2004;73:396-402.
61. Crawford ED, Eisenberger MA, McLeod DG, et al. A controlled trial of leuprolide with end without flutamide in prostatic carcinoma. *N Engl J Med* 2009;321:419-24.
62. Denis LJ, Whelan P, Carnerio de Moura JL, et al. Goserelin acetate and flutamide versus bilateral orchiectomi: A Phase 111 EORTC trial (30853). *Urology* 1999;42:119-30.
63. Partin AW, Yoo J, Carter HB, et al. The use of prostate specific antigen clinical stage Gleason and reason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. *J. Urol.* 2003: 150:110.
64. Djavan B, Remzi M, et al. Diagnosis of prostate cancer: The Clinical use of transrectal ultrasound and biopsy. *EAU Update Series 1; 2003: 9-15.*
65. Brawer MK, Chetner MP, et al. Screening for prostate carcinoma i: with prostate-specific antigen. *J. Urol.* 2002; 147:841.
66. Catalona WJ, Smith DS, et al. Measurment of prostate0specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N Engl J Med* 2001;324:1156.
67. Babaian RJ, Fritsche HA, Evans RB. Prostate-specific anrigen and prostate gland volume: correlation and clinical application. *J Clin Lab Anal* 2001;4:135-7.
68. Veneziano S, Pavlica P, Querze R, et al. Correlation between prostate-specific antigen and prostate volume, evaluated by transrectal ultrasonography: usefulness in diagnosis of prostate cancer. *Eur Urol* 2000;18:112-6.
69. Kalish J, Cooner WH, Graham Jr SD. Serum PSA adjusted for volume of transition zone (PSAT) is more accurate than PSA adjusted for total gland volume (PSAD) in detecting adenocarcinoma of prostate. *Urology* 2004;43:601-6.
70. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, et al. Serum prostate-specific antigen in community-based population of healthy men. Establishment of age-specific reference ranges, *J Am Med Assoc* 2003;279:860-4.
71. Carter HB, Pearson JD, Metter EJ et al. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men wirh and without prostate disease. *J am Med Assoc* 2002;267:2215-20.
72. 21. Schmid H-P, McNeal JE, Stamey TA. Observation on the doubling time of prostate cancer. The use of serial prostate specific antigen in patients with untreated disease as a measure of increasing cancer volume. *Cancer* 1993;71:2031-40.

73. 22. Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, et al. Random systemic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *J Urol* 1989; 142:71.
74. 23. McNeal JE, Redwine EA, Freiha FS, et al. Zonal distribution of prostatic adenocarcinoma: correlation with histological pattern and direction of spread. *Am J Surg Pathol* 1988;12:897-906.
75. 24. Nava L, Montorsi F, Consonni P, et al. Results of prospective randomized study comparing 6,12, and 18 transrectal, ultrasound guided, sextant biopsies in patients with elevated PSA, normal DRE and normal prostatic ultrasound. *J Urol* 1997;157(Suppl):59[Abstract 226].
76. Djavan B, Ziotta AR, Ekane S, et al. Is one set of sextant biopsies enough to rule out prostate cancer? Influence of transition and total prostate volumes on prostate cancer yield. *Eur Urol* 2000;38:218-24.
77. Fleshner NE, O'Sullivan M, Fair WR. Prevalence and predictors of a positive repeat transrectal ultrasound guided needle biopsy of the prostate. *J Urol* 2007;158:505-9.
78. Guillonneau B, Vallancien G. Laparoscopic radical prostatectomy: the Montsouris experience. *J Urol* 2000;163:418-22.
79. Ross PI, Scarino PT, Kattan MW. A catalog of prostate cancer nomograms. *J Urol* 2001;165:1562-8.
80. Partin AW, Yoo J, Carter HB, et al. The use of prostate specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. *J Urol* 2003;150:110-4.
81. Kattan MW, Eastham JA, Stapelton AM, et al. A preoperative nomogram of disease recurrence following radical prostatectomy for prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:766-71.
82. Albertsen PC, Fryback DG, Storer BE, et al. The impact of co-morbidity on life expectancy among men with localized prostate cancer. *J Urol* 1998;156:127-32.
83. Ackerman R, Adolfsson J, et al. Treatment of localized disease: Treatment of clinically localized prostate cancer. (T1/T2). First International Consultation on Prostate Cancer. Monaco, 2006.
84. Aus G. Mortality and morbidity after non-curative treatment with aspects on diagnosis and treatment. *Scand J Urol Nephrol Suppl*, 167:1-41, 2004.
85. 37. Zinke H, Oesterling JE, Blute ML, et al. Long-term (15 years) results after radical prostatectomy for clinically localized (stage T2c or lower) prostate cancer. *J Urol* 1994;152:1850-7.
86. Catalona WG, Carvalhal GF, Mager DG, et al. Potency, continence and complication rates in 1870 consecutive radical retropubic prostatectomies. *J Urol* 1999;162:433-8.

87. Walsh PC, Marschke P, Ricker D, et al. Patient-reported urinary continence and sexual function after anatomic radical prostatectomy. *Urology* 2000;55:58-61.
88. Stanford JL, Feng Z, Hamilton AS, et al. Urinary and sexual function after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: The prostate cancer outcomes study. *JAMA* 2000;283:354-60.
89. Myers RP, Cahill DR, Devine RM, et al. Anatomy of radical prostatectomy as defined by magnetic resonance imaging. *J Urol* 2008;159:2148-58.
90. Eastham JA, Kattan MW, Rogers E, et al. Risk factor for urinary incontinence after radical prostatectomy. *J Urol* 1996;156:1707-13.
91. Scardino PT. The Gordon Wilson lecture. Natural history and treatment of early stage prostate cancer. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 2000;111:201-41.
92. Hammerer P, Huland H. Urodynamic evaluation of changes in injury control after radical retropubic prostatectomy. *J Urol* 2006;157:233-6.
93. Quinlan DM, Epstein JL, Carter BS, et al. Sexual function following radical prostatectomy: influence of preservation of neurovascular bundles. *J Urol* 2001;145:998-1002.
94. Rabbani F, Stapleton AMF, Kattan MW, et al. Factors predicting recovery of erections after radical prostatectomy. *J Urol* 2000;164:1929-34.
95. Hull GW, Rabbani F, Abbas F, et al. Cancer control with radical prostatectomy alone in 1,000 consecutive cases. *J Urol* 2002;167:528-34.
96. Babaian RJ, Troncoso P, Bhadkumar VA, et al. Analysis of clinicopathologic factors predicting outcome after radical prostatectomy. *Cancer* 2001;91:1414-22.
97. Hanks GE. External-beam radiation therapy for clinically localized prostate cancer: Patterns of care studies in the United States. *Natl Cancer Inst Monogr* 1998;7:75-84.
98. Kupelian Pa, Katcher J, Levin HS. Et al. Staging T1-2 prostate cancer: a multivariate analysis of factors affecting biochemical and clinical failure after radical prostatectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;37:1043-52.
99. Petrovich Z, Liekovsky G, Stein JP, et al. Comparison of surgery alone with surgery and adjuvant radiotherapy for pT3N0 prostate cancer. *BJU Int* 2002;89:604-11.
100. Bolla M, Van Poppel H, Van Cangh PJ, et al. Acute and late toxicity of post operative external irradiation in pT3N0 prostate cancer patients treated within EORTC trial 22911. In: 44th Annual ASTRO Meeting, New Orleans, 6-10 October 2002. *Int J Rad Oncol Phys* 2002;54(Suppl 2):S62 [Abstract 103].
101. Van Cangh PJ, Richard F, Lorge F. Adjuvant therapy does not cause urinary incontinence after radical prostatectomy. *J Urol* 1999;159:164-6.
102. Bolla M. Treatment of localized or locally advanced prostate cancer: The clinical use of radiotherapy. *EAU Update Series* 1 (2003) 23-31.

103. Pollack AGK, Starkschall G. Prostate cancer radiation dose response: results of the M.D. Anderson phase III randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:1097-105.
104. Pommier P, Carrie C, Bey P, et al. Tolerance of dose escalation with conformal radiotherapy in prostate cancer: preliminary results of a multicentric study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;42:310.
105. Bolla M. Three dimensional conformal radiotherapy alone vs. three dimensional conformal radiotherapy plus adjuvant hormonal therapy in localized T1b-c, T2a, N0, M0 prostatic carcinoma . A phase III randomized study. Brussels: EORTC Data Canter; 2009.
106. Leibel SA, Fuks Z, Zelefsky MJ, et al. The effects of local and regional treatments on the metastatic outcome in prostatic carcinoma with pelvic lymph node involvement. *Int J Padiat Oncol Biol Phys* 1994;28:7-16.
107. Rukstalis DB, Gerber GS, Vogelzang NJ, et al. Laparoscopic pelvic lymph node dissection: a review of 103 consecutive cases. *J Urol* 2004;151:670-4.
108. Lawton CA, Winter K, Byhardt R, et al. Androgen suppression plus radiation versus radiation alone for patients with D1 (pN+) adenocarcinoma of the prostate (results based on a national prospective randomized trial, RTOG 85-31). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;38:931-9.
109. Holm HH, Juul N, Pedersen JF, et al. Transperineal seed implantation in prostatic cancer guided by transrectal ultrasonography. *J Urol* 1983;130:283-6.
110. Ash D, Flynn A, Batterman J, et al. ESTRO/EAU/EORTC recommendations on permanent seed implantation for localized prostate cancer. *Radiother Oncol* 2000;57(3):315-21.
111. Ragde H, Blasko J, Grimm P, et al. Prostate cancer patients treated with brachytherapy 5 year observed biochemical disease-free survival in T1-2. *J Urol* 2008;159:64 [Abstract 237].
112. Zelefsky MJ, Fuks Z, Hunt M, et al. *Int J Radiant Oncol Biol Phys* 2002;53:1111-6.
113. Pilepich MV, Winter K, Roach M et al. Phase III radiation therapy oncology group (RTOG) trial 86-10 of androgen deprivation before and during radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:1243-52.
114. Bolla M, Collette L, Blank L, et al. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer. *Lancet* 2002;360:103-8.
115. Hanks GE, Lu JD, Machtay M, et al. RTOG 92-02: a phase III trial of the use of long term androgen suppression following neoadjuvant hormonal cytoreduction and radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000;19:327a.

116. Anderson J. Treatment of prostate cancer – the role of primary hormone therapy. EAU Update Series 1 (2003) 32-39.
117. Ross RW, Small EJ. Osteoporosis in men treated with androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Urol* 2002;167:1952-6.
118. Green HJ, Pakenham KI, Headley, et al. Altered cognitive function in men treated for prostate cancer with luteinizing hormone-releasing hormone analogues and cyproterone acetate: a randomized controlled trial. *BJU Int* 2002;90:427-32.
104. Schroder FH, Collette I, De Reijke TM, et al. Members of EORTC Genitourinary Group. Prostate cancer treated by antiandrogens: is sexual function preserved? *Br J Cancer* 2000;82: 283-90.
105. Jemal A., Murray T., Ward E. et al. Cancer Statistics, 2005 // *CA Cancer J. Clin.*— 2005.— Vol 55.— P. 10—30.
106. Thompson I., Thrasher J.B., Aus G. and Prostate Cancer Clinical Guideline Update Panel. Guideline for the Management of Clinically Localized Prostate Cancer: 2007 Update. // *J. Urol.*— 2007.— Vol. 177.— P. 2106—2131.
107. Brawley O.W. Prostate cancer screening: clinical applications and challenges // *Urol. Oncol.*— 2004.— Vol. 22.— P. 353—357.
108. Gretzer M.B., Partin A.W. PSA markers in prostate cancer detection // *Urol. Clin. N. Am.*— 2003.— Vol. 30.— P. 677—686.
109. Bunting P.S. A guide to the interpretation of serum prostate specific antigen levels // *Clin. Biochem.*— 1995.— Vol. 28.— P. 221—241.
110. Crawford E.D. Epidemiology of prostate cancer. // *Urol.*— 2003.— Vol. 62 (Suppl 6A).— P. 3—12.
111. Thompson I.M., Goodman P.J., Tangen C.M., et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. // *N. Engl. J. Med.*— 2003.— Vol. 349.— P. 215—224.
112. Babaian R.J. Extended field prostate biopsy enhances cancer detection. // *Urol.*— 2000.— Vol. 55.— P. 453—456.
113. Chappell B., McLoughlin J. Technical considerations when obtaining and interpreting prostatic biopsies from men with suspicion of early prostate cancer: Part I. // *BJU Int.*— 2005.— Vol. 95.— P. 1135—1140.
114. Singh H., Canto E.I., Shariat S.F. et al. Six additional systematic lateral cores enhance sextant biopsy prediction of pathological features at radical prostatectomy. // *J. Urol.*— 2004.— Vol. 171.— P. 204—209.
115. Gore J.L., Shariat S.F., Miles B.J. et al. Optimal combinations of systematic sextant and laterally directed biopsies for the detection of prostate cancer. // *J. Urol.*— 2001.— Vol. 165.— P. 1554—1559.
116. Matlaga B.R., Eskew L.A. McCullough D.L. Prostate biopsy: indications and technique. // *J. Urol.*— 2003.— Vol. 169.— P. 12—19.

117. Autorino R., De Sio M., Di Lorenzo G. et al. How to decrease pain during transrectal ultrasound guided prostate biopsy: a look at the literature. // J. Urol.— 2005.— Vol. 174.— P. 2091—2097.
118. Soloway M.S., Obek C. Periprostatic local anesthesia before ultrasound guided prostate biopsy. // J. Urol.— 2000.— Vol. 163.— P. 172—6.
119. Rodriguez A., Kyriakou G., Leray E., et al. Prospective study comparing two methods of anaesthesia for prostate biopsies: apex periprostatic nerve block versus intrarectal lidocaine gel: review of the literature. // Eur. Urol.— 2003.— Vol. 44.— P. 195—9.
120. Webb N.R., Woo H.H. Antibiotic prophylaxis for prostate biopsy. // BJU Int.— 2002.— Vol. 89.— P. 824—828.