

УТВЕРЖДАЮ
Заместитель Министра
здравоохранения и социального
развития Российской Федерации
В.И. СТАРОДУБОВ
28 декабря 2006 г.

СКРИНИНГ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

№ 543-ПД/623

Учреждение-разработчик: ФГУ Научно-исследовательский институт урологии Росздрава.

Авторы:

к.м.н. Сивков А.В., д.м.н. Чернышев И.В.,
д.м.н. Перепанова Т.С., к.м.н. Ощепков В.Н., Кешишев Н.Г.

Аннотация

Методические рекомендации посвящены скринингу рака предстательной железы. В работе отражены основные методы и направления скрининга РПЖ, проанализированы результаты программ, проведенных в России и за рубежом. Обращено внимание на достоинства и недостатки различных подходов к осуществлению скрининга РПЖ, произведена оценка их клинического значения и даны рекомендации по оптимальному построению таких программ. Показано, что только скрининг групп риска в отношении РПЖ клинически и экономически обоснован. Предложенная методика отражает современные представления о скрининге РПЖ.

Методические рекомендации предназначены для медицинских руководителей, планирующих проведение скрининга РПЖ, практических врачей урологов, хирургов, терапевтов и врачей общей практики.

Список сокращений

РПЖ	рак предстательной железы
ПСА	простатический специфический антиген
УЗИ	ультразвуковое исследование
ТРУЗИ	трансректальное ультразвуковое исследование
ПРИ	пальцевое ректальное исследование
ДГПЖ	доброкачественная гиперплазия предстательной железы
ПИН	простатическая интраэпителиальная неоплазия

Введение

Анализ иностранной медицинской литературы последних лет свидетельствует о росте интереса к разработке и проведению широкомасштабных скрининг - программ, направленных на раннюю диагностику урологических, в первую очередь онкоурологических заболеваний. Значительное число работ в области урологии посвящено скринингу рака предстательной железы (РПЖ). Специальными экономическими исследованиями было показано, что вложение средств в профилактику заболеваний для медицинских бюджетов более выгодно, нежели финансирование лечения запущенных случаев.

Эпидемиология РПЖ. Рак предстательной железы - одна из ведущих причин смерти мужчин пожилого возраста от злокачественных опухолей в мире. Расчетный риск возникновения РПЖ у американцев в возрасте 50 лет составляет: 40% для микроскопических форм; 9,5% - для клинических форм; 3% - для рака простаты с летальным исходом. В Европе этот же самый риск был оценен как 33%; 4% и 1,25% соответственно. При аутопсиях пожилых мужчин частота выявления скрытых форм РПЖ достигает 45%. В то же время, РПЖ является относительно медленно прогрессирующим заболеванием.

РПЖ широко распространен в России и характеризуется высокими темпами роста заболеваемости и показателями смертности. Последняя обусловлена поздней диагностикой и большим числом наблюдаемых пациентов с местно распространенными и диссеминированными формами рака.

В структуре онкозаболеваемости России РПЖ занимает 4 место. С 1994 по 2003 годы по темпу прироста он занял первое место среди всех злокачественных новообразований у мужчин: 8,81% в год и 113,80% за указанный период. В последние годы произошло более чем двукратное увеличение общего числа наблюдаемых больных и в абсолютных и в стандартизированных показателях на 100000 мужского населения: 29,7 и 66,0 в 1993 и 2002 годах. В 2002 году на учете в онкологических учреждениях России состояло 44411 больных РПЖ, а в 2004 году уже 54756 (38,2 на 100000 населения). Вновь было выявлено соответственно 13245 и 14565 случаев заболевания, что почти в 2 раза превысило данные 1993-1994 годов. Частота выявления РПЖ зависит от возраста: 75% всех случаев заболевания обнаруживается у мужчин старше 65 лет.

В настоящее время в нашей стране еще не произошло ожидаемого перелома в состоянии оказания медицинской помощи больным РПЖ. В отличие от развитых стран Запада, 5 лет и более наблюдается менее трети пациентов. В структуре смертности мужчин от злокачественных новообразований в 2002 году эта локализация заняла 4,7%, а за 10 лет - первое место по темпу прироста (25,21%). Смертность от РПЖ, как и заболеваемость, связана с возрастом. У лиц старше 70 лет смертность от РПЖ вышла на третье место - 8,0%. Если у мужчин 40-44 лет смертность от этого злокачественного новообразования на 100000 населения составила лишь 0,31, то у лиц старше 75 лет - уже 138,63. Стандартизированный показатель смертности был равен 9,02 при среднем возрасте умерших 70,4 лет. Стандартизированные показатели смертности в 2002 году были равны в Москве и Санкт-Петербурге 11,74 и 11,52 соответственно.

Высокие показатели смертности, вероятно, объясняются низким качеством диагностики РПЖ: лишь 4-6% случаев выявляются при профосмотрах. Больные с распространенным и/или метастатическим РПЖ в структуре впервые выявленных заболеваний составляют более 60%. В 2004 году среди пациентов с впервые в жизни установленным диагнозом, III стадия РПЖ была диагностирована у 38,4%, а IV - у 22,7%.

Оценка эпидемиологической ситуации и состояния оказания помощи больным РПЖ в России была бы не полной без рассмотрения экономических аспектов проблемы. Ранее было показано, что каждый случай заболевания РПЖ приводит, в среднем, к недопроизводству ВВП в размере 46500 рублей <*>, а на помощь больным с поздними стадиями РПЖ приходится до 85% всех средств, расходуемых на лечение. Были сделаны важные выводы, имеющие и клиническое и экономическое значение:

- скрининг РПЖ экономически эффективен, несмотря на большие затраты;
- скрининг РПЖ и выявление заболевания на ранних стадиях экономически эффективнее лечения РПЖ на поздних стадиях;
- лечение РПЖ, эффективное с позиций медицины, приводящее к сохранению жизни и восстановлению работоспособности, экономически целесообразно, если затраты на него в среднем не превышают 69000 рублей.

<*> В ценах 1999 года.

Следует ожидать, что за последние годы затраты на лечение РПЖ только возросли.

Таким образом, РПЖ в России является широко распространенным заболеванием с высокими темпами роста заболеваемости и показателями смертности. Последняя обусловлена поздней диагностикой РПЖ и большим числом наблюдаемых пациентов с местно распространенными и диссеминированными формами РПЖ. Сегодня в России наблюдается не менее 30000 мужчин с распространенным и/или метастатическим РПЖ, лечение которых требует больших медицинских ресурсов и экономических затрат. Поэтому разработка и внедрение в клиническую практику программ ранней диагностики РПЖ является не только важной медицинской, но большой социальной и экономической задачей государственного значения.

Основная часть

В качестве основной группы для проведения скрининга РПЖ рассматривают популяцию мужчин в возрасте старше 50 лет, не имеющих клинических признаков заболевания. До настоящего времени не завершён спор между сторонниками и противниками скрининга РПЖ. Ряд специалистов указывают, что убедительных данных в пользу поддержки национальных программ скрининга РПЖ нет. Другие, наоборот, рекомендуют ежегодное определение ПСА и включают этот тест в перечень обязательных исследований по программе страховой медицины. Остаются не до конца ясными следующие вопросы:

- Способно ли раннее выявление РПЖ снизить летальность?
- Не приводит ли скрининг к гипердиагностике РПЖ и обнаружению т.н. "клинически незначимых" случаев заболевания, необходимость курации которых неоправданно отягощает медицинский бюджет?

- С каким интервалом должны проводиться повторные обследования у пациентов с нормальными уровнями ПСА?

- Какова экономическая целесообразность широкомасштабного скрининга РПЖ? Несмотря на то, что пока не существует признаваемых всеми данных о снижении смертности от рака простаты при проведении скрининг-программ, это вовсе не означает, что целесообразность скрининга не будет доказана при долгосрочном наблюдении за пациентами.

Цель скрининга

Целью проведения скрининга является активное выявление ранее не диагностированных, латентно текущих случаев РПЖ, в первую очередь его локализованных форм, когда имеется возможность проведения радикального лечения, для уменьшения смертности и экономических затрат на лечение.

Диагностические методы, применяемые при скрининге РПЖ

В настоящее время основными инструментами раннего выявления РПЖ являются:

- определение уровня простато-специфического антигена сыворотки крови (ПСА);
- пальцевое ректальное исследование предстательной железы (ПРИ);
- трансректальное ультразвуковое сканирование (ТРУЗИ).

Простатический специфический антиген. Наиболее ценным опухолевым маркером РПЖ является ПСА. Скрининг на основе ПСА дает возможность диагностировать РПЖ у лиц с бессимптомным течением болезни, увеличить общее количество диагностируемых случаев, в том числе на ранних стадиях, снизить долю местнораспространенных и метастатических форм. При этом изменение уровня ПСА существенно опережает появление симптомов.

Принято считать, что у взрослых мужчин уровень ПСА сыворотки крови не должен превышать 4 нг/мл. Уровень ПСА зависит от объема простаты, увеличивающегося с возрастом. Рассчитаны возрастные нормы ПСА:

- 40-49 лет: 0 - 2,5 нг/мл
- 50-59 лет: 0 - 3,5 нг/мл
- 60-69 лет: 0 - 4,5 нг/мл
- 70-79 лет: 0 - 6,5 нг/мл.

Уровень ПСА более 3 нг/мл для пациента 50 лет является диагностически значимым, в то время как в 70 лет вероятность обнаружения РПЖ при значениях ПСА до 4 нг/мл невысока. Известно, что у 12-15% мужчин в возрасте 50-70 лет отмечается повышенный уровень ПСА, но только у 1/3 из них при биопсии простаты выявляется РПЖ.

Исследование ПСА имеет высокую чувствительность (75-87%) и приемлемую специфичность (37-63%), которые, однако, сильно зависят от целого ряда факторов (возраст, объем предстательной железы, наличие сопутствующего воспаления, собственно уровень ПСА). Так, специфичность метода снижается при развитии доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ), приводящей к повышению ПСА у пожилых мужчин: более чем у половины из них регистрируется увеличение ПСА выше 4 нг/мл. Хотя уровень ПСА выше 10 нг/мл встречается и при ДГПЖ, вероятность наличия РПЖ при этом возрастает более чем в 20 раз.

Вероятность обнаружения опухоли во время биопсии значима при уровне ПСА более 10 нг/мл и очень мала при ПСА менее 4 нг/мл. С другой стороны, в зависимости от морфологической картины опухоли (в случае низкодифференцированного рака), до 10% пациентов с ПСА менее 4 нг/мл могут иметь стадию T2c и выше. Поэтому большинство курабельных новообразований находится в так называемой "серой зоне" значений ПСА (4-10 нг/мл).

Прогностическая ценность положительного результата при уровне ПСА 4-10 нг/мл составляет 20-35%, а при 10 нг/мл - уже 42-80%, в зависимости от данных, полученных при пальцевом ректальном исследовании. До 30% больных РПЖ с уровнем ПСА более 10 нг/мл имеют признаки экстрапростатического распространения опухоли. Риск метастазов в кости существенно повышается у пациентов с ПСА выше 20 нг/мл. При значении ПСА 40 нг/мл метастазы присутствуют у 40-60%, а при 100 нг/мл - у 100% больных.

Необходимо учитывать достаточно высокую частоту ложноотрицательных и ложноположительных результатов, которые у больных с локализованным РПЖ достигают 20-40% и 15-25% соответственно. На величину показателей ПСА могут влиять: массаж простаты или эякуляция накануне исследования, воспалительные изменения в простате, инструментальные манипуляции в области простатического отдела уретры или прямой кишки, ишемия или инфаркт простаты. Рутинная пальпация простаты, вероятно, не изменяет уровня ПСА. В редких случаях

простатический антиген обнаруживается при почечно-клеточном раке и опухолях надпочечников. Изменение уровня сывороточного ПСА также может быть связано с проводимой терапией (гормональные средства, термальные методы лечения).

Для повышения специфичности теста предлагают вычисление индекса плотности ПСА, для чего величину ПСА делят на объем простаты, полученный при трансректальной эхографии. Показатель, превышающий 0,15 с большой долей вероятности свидетельствует о наличии РПЖ.

В сыворотке крови ПСА циркулирует в виде свободной и связанной с альфа 1-антихимотрипсином и альфа 2-макроглобулином форм. Для повышения точности лабораторной диагностики РПЖ, помимо общего ПСА, определяют свободную и связанные фракции. Наиболее широко в клинике применяется оценка концентрации свободного ПСА и соотношения свободного ПСА/общий ПСА. При значении этого соотношения ниже 15% показана биопсия простаты. Определение соотношения свободного и связанного ПСА относится к вспомогательным исследованиям и самостоятельного значения при первичном скрининге не имеет. Однако этот тест может оказать существенную помощь в спорных диагностических ситуациях (см. алгоритм).

Пальцевое ректальное исследование. Определение уровня ПСА дополняет ПРИ, которое на протяжении многих лет являлось основой скрининга РПЖ, позволяя диагностировать заболевание у 0,35-0,85% мужчин в различных группах. Метод остается востребованным и в наши дни. Его проведение у практически здоровых мужчин не сопряжено с каким-либо риском, занимает мало времени, не требует особых финансовых затрат и особенно информативно при развитии опухоли из периферических отделов железы, хорошо доступных пальпации.

Чувствительность метода при локализованном РПЖ невысока. В начальных стадиях заболевания (T1) пальпаторно определить новообразование невозможно. При T2 пальцевое исследование выявляет небольшие очаговые уплотнения или узелки в ткани предстательной железы. Последняя может быть обычных размеров или увеличена за счет сопутствующей ДГПЖ. Большой пальпируемый узел соответствует, как правило, уже местнораспространенному процессу. Постепенно рост опухоли приводит к деформации органа, который приобретает хрящевидную или каменистую консистенцию. В некоторых случаях прощупываются плотные тяжи инфильтрата, распространяющегося от предстательной железы к семенным пузырькам. В дальнейшем опухолевый конгломерат может занять большую часть или даже всю железу, переходя без четких границ на окружающую клетчатку. ПРИ позволяет заподозрить заболевание менее чем у половины больных с гистологически подтвержденным РПЖ стадии T2. В то же время, при T3-T4 чувствительность теста приближается к 100%.

ПРИ является высокоспецифичным методом, так как 70-80% опухолей локализуется в периферической зоне предстательной железы, а минимальный объем РПЖ, который может быть выявлен пальпаторно, составляет 0,2 куб. см. До 15-40% всех случаев РПЖ выявляется методом ПРИ. В половине пальпируемых узлов в предстательной железе при биопсии выявляют рак. Критерий ассиметричности органа не столь характерен: РПЖ обнаруживают лишь у 12%. Прогностическая ценность ПРИ не превышает 15-30%. Результативность пальпации уменьшается при центральном расположении опухоли.

Эффективность диагностики РПЖ методом ПРИ во многом зависит от квалификации специалиста. Частота выявления РПЖ во время профилактических осмотров, проводимых врачом диспансерного кабинета, не превышает 0,02%, в то время как при осмотре урологом - 0,3%.

Трансректальная эхография предстательной железы. Трансабдоминальная эхография, в большинстве случаев не позволяет осуществить дифференциальную диагностику между простатитом, ДГПЖ и РПЖ. ТРУЗИ дает возможность более четко визуализировать размеры, конфигурацию простаты и его экоструктуру. На ранних стадиях новообразование, как правило, имеет гипозоногенную структуру. В 70-80% случаев оно локализуется в периферической зоне простаты и определяется в виде четко отграниченного узла, отличающегося от окружающей нормальной ткани и ДГПЖ. Реже первичная опухоль локализуется в центральной или транзитной зонах органа. Хорошо прослеживается неизменная капсула простаты. В ряде случаев РПЖ может иметь нормо- или гиперэхогенную структуру.

Метод трансректальной эхографии характеризуется высокой чувствительностью и относительно низкой специфичностью: далеко не все гипозоногенные или очаговые образования в предстательной железе обусловлены РПЖ. Подобные изменения могут наблюдаться и при ДГПЖ и при хроническом простатите. Полиморфизм ультразвуковой картины органа, при отсутствии патогномичных для рака ультразвуковых признаков, делает метод мало пригодным для ранней диагностики РПЖ. ТРУЗИ способно выявить наличие изменений в экоструктуре железы, но не может четко дифференцировать рак. Метод позволяет оценить величину опухолевого узла, его взаимоотношение с окружающими тканями, деформацию или прорастание капсулы предстательной железы, инвазию в мочевого пузырь, семенные пузырьки, инфильтрацию окружающих тканей, что имеет важное значение для уточнения состояния и определения стадии заболевания, но не для скрининга. Достоверность выявления РПЖ при ТРУЗИ составляет 33,0%. Она также зависит от квалификации специалиста и используемого оборудования.

Внедрение технологий доплеровского сканирования предстательной железы, вопреки ожиданиям, не привело к существенному повышению диагностической эффективности метода при скрининге РПЖ.

Скрининг РПЖ с использованием диагностической триады: анализа крови на ПСА, ПРИ и ТРУЗИ. Каждый из описанных выше методов скрининга обладает как определенными достоинствами, так и недостатками. Поэтому наиболее эффективным считается применение т.н. "диагностической триады": анализа крови на ПСА, пальпации предстательной железы и трансректальной эхографии.

Сочетанное применение ПРИ и ПСА позволяет существенно повысить специфичность и чувствительность скрининга. Так, при уровне ПСА 0-4 нг/мл, вероятность обнаружения опухоли при отсутствии патологических пальпаторных изменений составляет 7,5%, тогда как при наличии последних - 15,5%, а при ПСА более 4 нг/мл - 22% и 57% соответственно. Комбинация всех трех методов позволяет выявить РПЖ в 77,0% случаев.

Известно, что диагностическая ценность позитивного результата при использовании двух из трех вышеперечисленных тестов возрастает с 6-25% до 18-60%, а в случае всех трех - до 56-72%. Данные исследования ERSPC представлены в таблице 1.

Таблица 1

Чувствительность и прогностическая ценность методов скрининга РПЖ и их сочетаний (данные исследования ERSPC)

Метод	Чувствительность %	Прогностическая ценность положительного результата%
ПСА	78	29
ПРИ	51	27
ТРУЗИ	52	24
ПСА + ПРИ	93	23
ПСА + ТРУЗИ	94	22
ПРИ + ТРУЗИ	69	21
ПСА + ПРИ + ТРУЗИ	100	20

За исключением пальцевого ректального обследования, анализ ПСА и ТРУЗИ требуют больших финансовых расходов, ограничивающих возможности скрининга. Тем не менее считается, что применение диагностической триады в настоящее время является наилучшим способом раннего выявления РПЖ и отбора группы больных для биопсии предстательной железы. С целью экономии средств, в большинстве программ скрининга ТРУЗИ используют, как уточняющий метод у части пациентов после выполнения анализа крови на ПСА и пальцевого исследования.

Биопсия предстательной железы. Следующий обязательный этап обследования - морфологическое подтверждение предполагаемого диагноза. Биопсию простаты можно выполнить трансректально, через промежность или трансуретральным доступом. Методом выбора является трансректальная мультифокальная пункционная биопсия предстательной железы под ультразвуковым наведением. Это малоинвазивное исследование обычно производят в амбулаторных условиях, после премедикации или под местной анестезией и сопровождается небольшим числом осложнений.

Необходим специальный инструментарий: режущие иглы диаметром 16-18G и автоматическое биопсийное устройство (типа Promag G2), позволяющие получить качественный столбик ткани. Материал для гистологического исследования должен забираться не менее чем из 6 точек правой и левой долей простаты (т.н. сектантная биопсия), что считается признанным стандартом. При большом объеме органа число биоптатов может быть увеличено до 12 и более.

Осложнения трансректальной биопсии ограничиваются незначительными кровотечениями из уретры, прямой кишки, гематоспермией и острым простатитом, частота которого не превышает 1%. В очень редких случаях возможна острая задержка мочеиспускания.

Очевидные преимущества трансректального доступа вытесняют из клинической практики трансперинеальную биопсию. Это более инвазивный метод, требующий общей или местной анестезии. Осложнения при промежностной биопсии встречаются чаще и помимо простатита или повреждения мочевого пузыря, уретры, семенных пузырьков, могут быть связаны с возникновением промежностной или позадилобковой гематом.

Частота ложноотрицательных результатов биопсии при трансректальном или промежностном доступах не превышает 20%. В то же время, при наличии веских подозрений в отношении наличия заболевания и отрицательных результатах первичного гистологического исследования, прибегают к повторным биопсиям, которые, в зависимости от имеющихся находок, выполняют через 2-3 или 6 мес. по расширенной методике: помимо взятия материала из периферических отделов предстательной железы, производится забор и из ее центральной зоны. При обнаружении простатической дисплазии (ПИН) высокой степени повторная биопсия абсолютно показана. Иногда диагноз РПЖ подтверждается при третьем или даже четвертом исследовании, хотя речь, конечно, идет о локализованном раке.

Биопсия предстательной железы должна выполняться в медицинских учреждениях, имеющих необходимое техническое оснащение и квалифицированную патологоанатомическую службу. Проведение биопсии без ультразвукового контроля, из недостаточного числа точек или аспирационным методом не может считаться оправданным.

Методика скрининга

Формирование групп риска. Проведение тотального скрининга малоэффективно и экономически нецелесообразно. Поэтому ранняя диагностика РПЖ должна быть основана на скрининге групп повышенного онкологического риска, что является неперенным условием улучшения результатов лечения и снижения смертности от рака простаты. Формирование групп риска - основа селективного скрининга, цель которого - выявление ранних стадий РПЖ, когда лечение может быть более эффективным и менее дорогим.

Группы первичного скрининга. Возраст относится к основным факторам риска РПЖ. Частота выявления РПЖ у лиц моложе 50 лет незначительна. С возрастом уровень ПСА растет, а диагностическая ценность этого теста у пожилых пациентов снижается. Верхняя граница для скрининга определяется возрастом 70-75 лет. Считается, что после 70 лет продолжительность жизни не превышает 10 лет и не зависит от выявления доклинической стадии РПЖ. Кроме того, с возрастом уменьшается возможность проведения радикального лечения, а у пациентов старческого возраста оно вообще нецелесообразно. Таким образом, скрининг РПЖ с определением ПСА у пациентов моложе 50 и старше 70 лет, а также у лиц более молодого возраста с отягощенным соматическим статусом вследствие сопутствующих заболеваний, при отсутствии клинических проявлений РПЖ, не имеет практической ценности. Однако мужчины с неблагоприятной семейной наследственностью, чьи отец и братья болели РПЖ, должны включаться в скрининг после 40 лет, так как у них высока вероятность заболеть раком в течение жизни.

Кроме того, исследование уровня ПСА должно проводиться в обязательном порядке всем больным ДГПЖ перед назначением длительной медикаментозной терапии или направлением на лечение альтернативными методами, которые не предусматривают получения ткани предстательной железы для гистологического исследования. Изложенное позволяет сформировать следующие группы для первичного скрининга РПЖ:

- мужчины в возрасте 50-70 лет с неотягощенным соматическим статусом, которым в случае выявления РПЖ возможно выполнение радикального лечения;
- все больные, предъявляющие жалобы на расстройства мочеиспускания;
- урологические больные в возрасте старше 50 лет, которым предполагается инвазивное лечение или длительная лекарственная терапия по поводу ДГПЖ или хронического простатита и которым ранее не определялся уровень ПСА;
- мужчины старше 40 лет с неблагоприятной наследственностью в отношении РПЖ.

Расширение указанных рамок приведет к необоснованному удорожанию скрининга без шансов улучшения его конечных результатов.

Подготовка к скринингу. Включает формирование списков лиц, подлежащих скринингу, и графика его проведения для равномерной и полноценной загрузки лаборатории и диагностических кабинетов.

Принципиально важно, чтобы скрининг выполнялся квалифицированным урологом в специально оборудованном кабинете. Профилактические осмотры, а так же скрининг, проводимый специалистом с применением ТРУЗИ, в 10 раз (!) эффективнее осмотров, проводимых врачом диспансерного кабинета без применения эхографии. Кроме того, если пациент обследуется одновременно несколькими специалистами, выполняющими разные этапы скрининга, то качество диагностики снижается почти вдвое. Это связано с низкой специфичностью ТРУЗИ при высокой чувствительности метода, в то время как для пальпации - ситуация обратная. Врач, проводя ультразвуковое исследование, должен быть четко сориентирован в своем поиске, а пальпаторные и визуальные находки - интерпретировать совокупно. Предпочтительно выполнение и пальцевого, и ультразвукового исследования одним специалистом урологом, прошедшим специальную подготовку.

Обследование. Скрининг начинают с взятия анализа крови на ПСА. После получения результата проводят пальцевое ректальное исследование. При обнаружении изменений консистенции (уплотнение, неоднородность структуры) и/или конфигурации предстательной железы - прибегают к трансабдоминальной, а при необходимости и трансректальной эхографии, как к уточняющей процедуре.

Если уровень ПСА не превышает 4 нг/мл, а данные ПРИ - отрицательные, пациенту рекомендуется повторное обследование в срок, зависящий от исходного значения простатического антигена. В случае повышения ПСА в пределах 4-10 нг/мл назначается определение уровня общего и свободного ПСА, рассчитывается их соотношение. Если соотношение свободный ПСА/общий ПСА составляет менее 15%, то показана биопсия предстательной железы, в других случаях - динамическое наблюдение. Наличие пальпаторных и/или ультразвуковых признаков, подозрительных в отношении РПЖ (вне зависимости от уровня ПСА), а также увеличение ПСА выше 10 нг/мл - делают выполнение биопсии простаты необходимой. При трансректальной эхографии патогномичным, с точки зрения скрининга РПЖ, считаем наличие четко очерченных гипозоногенных зон в периферической и/или центральной зонах предстательной железы. Обнаружение гипер- или изоэхогенных участков ткани предстательной железы существенного значения при скрининге РПЖ не имеет (алгоритм 1). Находки при пальцевом исследовании и ТРУЗИ отмечают на расширенной шестиквадрантной схеме предстательной железы, для наглядного объединения результатов различных исследований в одной графической форме.

Трансректальная мультифокальная биопсия предстательной железы. Методом, позволяющим получить морфологическое подтверждение диагноза РПЖ, является мультифокальная биопсия предстательной железы.

Показания к проведению биопсии предстательной железы:

- повышение уровня ПСА более 10 нг/мл;
- повышение уровня ПСА в пределах 4-10 нг/мл при соотношении свободный/общий ПСА < 15%;
- наличие изменений, подозрительных в отношении РПЖ, при пальпации и/или ТРУЗИ, вне зависимости от уровня ПСА;
- скорость нарастания ПСА более чем на 20% или 0,75 нг/мл в год.

Подготовка к трансректальной биопсии простаты. Накануне и утром в день процедуры необходимо сделать очистительную клизму. За день до биопсии пациент начинает принимать антибиотик (ципрофлоксацин 500 мг 2 раза в сутки или доксициклин по 100 мг 2 раза в сутки) и продолжает получать его еще на протяжении 3-х дней. В качестве альтернативы можно рекомендовать однократную инъекцию антибиотика широкого спектра действия (цефалоспорины III-IV поколения в стандартной дозировке). У 50% пациентов после трансректальной биопсии предстательной железы появляется бактериурия, клинические проявления которой наблюдаются у 3-6%. Профилактическое применение антибиотиков позволяет снизить частоту инфекции мочевых путей в 6,5-37 раз и уровень осложнений до 0,3%.

Премедикация и анестезия. Для премедикации используется внутримышечное введение растворов диазепама (10-20 мг) и кетопрофена (100 мг) за 30-40 минут до трансректальной биопсии. Местная анестезия осуществляется введением лидокаин-содержащего геля в ампулу прямой кишки непосредственно перед биопсией.

Методика трансректальной биопсии под ультразвуковым контролем. После укладки пациента в цистоскопическое кресло, проводят пальцевое ректальное исследование предстательной железы для уточнения зон для прицельной биопсии. Наличие следов кала на перчатке является противопоказанием для проведения биопсии из-за высокого риска развития инфекционно-воспалительных осложнений. После пальцевого исследования выполняют трансректальную эхографию для определения конфигурации, эхоструктуры простаты и участков, подозрительных в отношении РПЖ для прицельной биопсии. При наличии технической возможности целесообразно проведение цветного доплеровского картирования предстательной железы для выявления зон очаговой гиперваскуляризации, возможно связанных с РПЖ.

В качестве стандартной рекомендуется проведение сектантной биопсии (из 6 точек периферической простаты с захватом центральной зоны). В случае выявления при УЗИ в центральной зоне железы подозрительных участков, дополнительно производится прицельное взятие материала из этих областей. В зависимости от объема предстательной железы и прогноза наличия опухоли (значение ПСА, соотношения свободный/общий ПСА, пальпируемый узел, конфигурация и эхоструктура железы) число биоптатов может быть увеличено до 12-16.

Существует способ трансректальной биопсии несколько отличающийся от классической сектантной техники, при которой забор материала производится практически всего в двух продольных плоскостях, а значительный объем железы (краевые области) остается неисследованным. Методика объединяет принципы, заложенные в технике сектантной и т.н. "веерной" биопсий (рис. 2 - не приводится).

Рис. 2. Веерная (1) и сектантная (2) техники трансректальной биопсии

Рисунок не приводится.

Она подразумевает взятие материала, в зависимости от объема предстательной железы, из 6-12 точек, локализующихся на 1-3х уровнях последовательно полученных 4-7 сагиттальных ультразвуковых срезов. "Столбик" ткани из латерального края железы берется только из периферической зоны, тогда как в средних отделах железы захватывает как периферическую, так и центральную области.

Методика забора ткани предстательной железы во многом зависит от конструктивных особенностей используемого ультразвукового датчика и биопсийной насадки. Принципиально существует три типа устройств, в зависимости от характера движения биопсийной иглы по отношению к датчику и создаваемому им изображению (рис. 3 - не приводится). Наиболее удобными для работы являются системы 2 и 3 типов. Это обусловлено тем, что при использовании датчиков и биопсийных насадок I типа, особенно при большом объеме предстательной железы, возникают трудности при выполнении типичной сектантной или октантной биопсии. Амплитуда движения датчика типа 1 при биопсии велика, что приводит к излишней травматизации прямой кишки. Кроме того, в этом случае не всегда удается из трансректального доступа достичь всех участков центральной, транзитной зон и апекса, для чего, нередко, после взятия материала из периферической зоны, приходится дополнительно прибегать к промежностной биопсии. Это увеличивает травматичность всей процедуры. С помощью устройств 2 типа возможно получение биоптатов из любой зоны предстательной железы с использованием любой схемы забора материала. Траектория движения датчика наиболее физиологична, минимальна по амплитуде, а само исследование малотравматично. Устройства 3 типа позволяют получить ткань для гистологического исследования из любой области предстательной железы, однако амплитуда возможных движений датчика несколько больше, особенно при исследовании органа большого объема. Это может причинять неудобства пациентам с трещинами или сужением заднего прохода.

Рис. 3. Типы ультразвуковых датчиков и биопсийных насадок

Рисунок не приводится.

Все полученные биоптаты маркируются в соответствии с порядковым номером и соответственно графической схеме, представленной на рис. 1 (не приводится). Предложенная система регистрации позволяет соотнести данные биопсии с результатами пальцевого ректального исследования и ТРУЗИ, обеспечить более точную локализацию биоптатов в объеме органа. Она дает возможность описать практически любую комбинацию точек забора материала, восстановить графическую картину их распределения в предстательной железе по индексам, а также стандартизировать учет результатов биопсии, в том числе, в компьютерных базах данных.

Рис. 1. Схема маркировки находок при пальцевом исследовании и ТРУЗИ

Рисунок не приводится.

Повторное плановое обследование. Пациентам групп риска с исходно нормальными значениями ПСА и отрицательными данными ПРИ рекомендуют проходить повторного планового скрининга через определенный промежуток времени. Изучение динамики роста ПСА продемонстрировало, что только у 1,9% мужчин с исходным значением ПСА 0-0.99 нг/мл через 3 года регистрируется повышение его уровня более 4 нг/мл. При исходных значениях ПСА 1-1.99 нг/мл, 2-2.99 нг/мл и 3-3.99 нг/мл вероятность повышения ПСА > 4 нг/мл через 3 года составляет 4,5%, 23,6% и 66% соответственно (таблица 2).

Таблица 2. Вероятность повышения ПСА > 4 нг/мл через 3 года у пациентов с различными исходными значениями ПСА

ПСА (нг/мл)	Вероятность (%)
0,0-0,99	1,9
1,0-1,99	4,5

2,0–2,99
3,0–3,99

23,6
66,0

Рекомендуется следующий подход к проведению повторного скрининга у пациентов с исходно нормальными значениями ПСА:

- при ПСА < 1 нг/мл достаточно определять его раз в 3 года;
- при ПСА 1-1,99 нг/мл достаточно определять его раз в 2 года;
- при ПСА > 2 нг/мл необходимо ежегодное его определение;
- при увеличении интервалов между обследованиями до 5 лет и более риск обнаружения уже диссеминированного рака резко возрастает (до 32%).

Установлено, что 20-40% всех злокачественных новообразований предстательной железы не сопровождаются повышением уровня простатического антигена, поэтому важным критерием становится скорость нарастания ПСА. Биопсия простаты считается показанной пациентам даже с нормальными значениями ПСА, если за последний год его уровень увеличился более чем на 20% или 0,75 нг/мл.

Динамическое наблюдение. Пациентам с клиническими признаками подозрительными в отношении РПЖ и отрицательными результатами первой биопсии показано динамическое наблюдение. Можно выделить несколько групп таких пациентов, характеризующихся:

- повышением уровня ПСА в пределах "серой зоны" (4-10 нг/мл) при отрицательных результатах ПРИ и ТРУЗИ;
- любым повышением ПСА и изменениями при пальцевом исследовании и ТРУЗИ;
- наличием простатической дисплазии высокой степени (простатическая интраэпителиальная неоплазия или ПИН) и/или атипичической ацинарной гиперплазии.

Мужчинам первой группы рекомендуется проведение повторного анализа крови на ПСА с определением соотношения свободный/общий ПСА через 4-6 месяцев, по результатам которой, особенно с учетом скорости нарастания ПСА, решается вопрос о повторной биопсии простаты. При этом необходимо иметь в виду, что если при первой биопсии у пациентов "серой зоны" значений ПСА рак выявляется, в среднем, у 22%, то при второй биопсии - в 10%, а при третьей и четвертой - уже в 5 и 4% соответственно. То есть, выполнение 3 и 4 биопсий не должно быть рутинной практикой (таблица 3). Выполнение вторичной биопсии оправдано в сроки 6 месяцев, а третичной и более не чаще, чем 1 раз в год. Показания: нарастание ПСА на 20% или 0,75 нг/мл в год и/или уменьшение соотношения свободный/общий ПСА ниже 15%.

Таблица 3. Вероятность выявления РПЖ при повторных биопсиях у пациентов со значениями ПСА 4-10 нг/мл

№ биопсии	Вероятность (%)
1 биопсия	22
2 биопсия	10
3 биопсия	5
4 биопсия	4

Повторные биопсии пациентам второй и, особенно, третьей групп должны быть проведены в ближайшие 3-4 месяца. Наличие ПИН высокой степени является весомым аргументом для немедленного назначения повторной биопсии предстательной железы. Установлено, что только у 2% пациентов с ПИН высокой степени при детальном морфологическом исследовании не обнаруживается РПЖ, а от 50 до 100% желез одновременно имеют ПИН высокой степени и РПЖ.

Известно, что примерно в 12% случаев РПЖ локализуется в транзитной зоне предстательной железы. В этих условиях число ложно-отрицательных результатов при стандартной сектантной биопсии достигает 30-40%. Поэтому при выполнении повторного исследования рекомендуется техника расширенной биопсии простаты с обязательным взятием материала из транзитной зоны.

Показания к повторной биопсии предстательной железы:

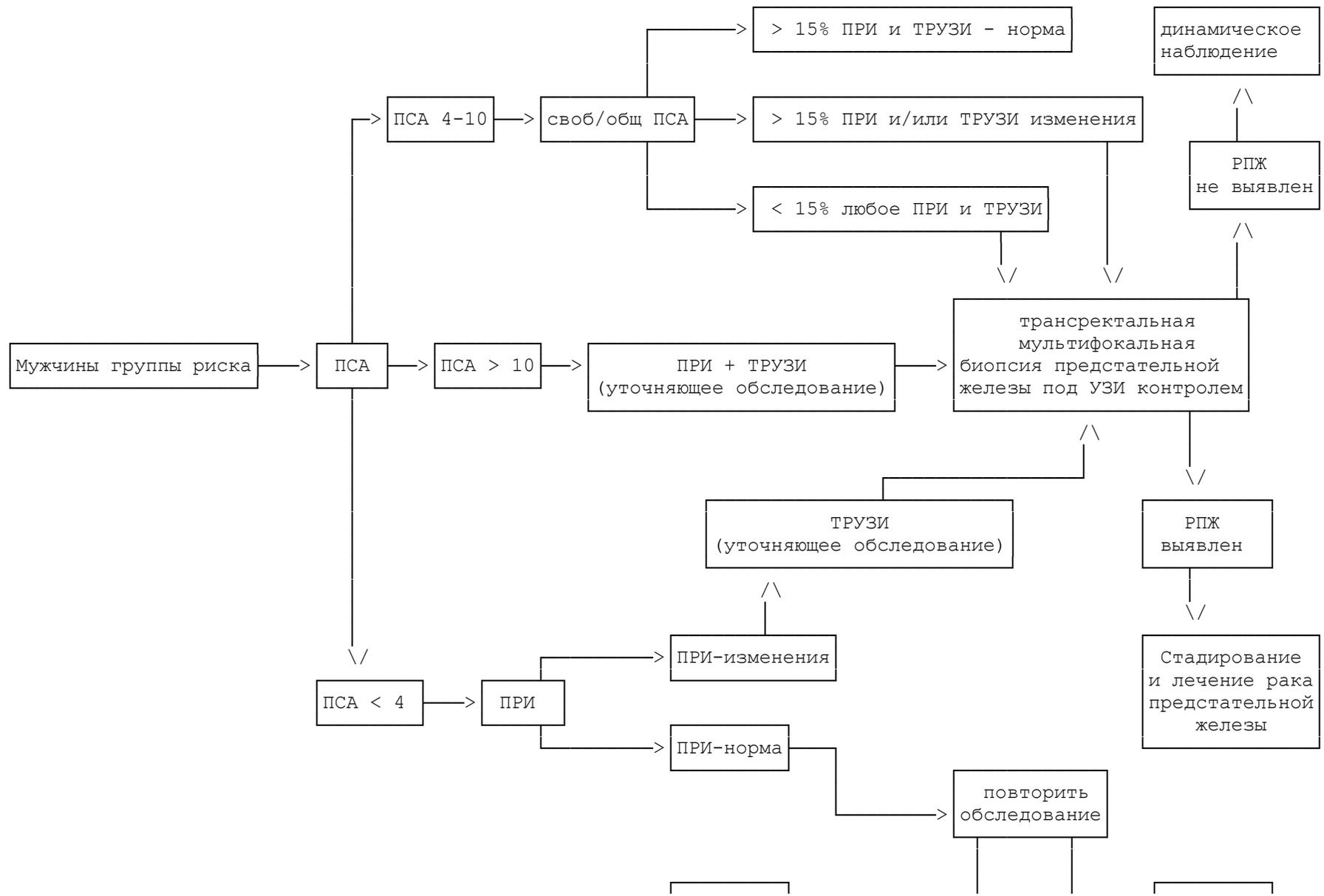
- прогрессивное нарастание или высокие уровни значений ПСА;
- динамическое снижение соотношения свободный/общий ПСА менее 15%;
- наличие ПИН высокой степени;
- плотность ПСА больше 0,26 нг/мл/куб. см.

Ожидаемые результаты скрининга

Реальная выявляемость РПЖ при тотальном скрининге составляет 0,8-1,2%, в зависимости от распространенности заболевания в популяции, выбранных возрастных рамок, пограничных

уровней ПСА и методики биопсии. Повышение эффективности скрининга достигается формированием групп риска и ограничением возраста обследуемых. Это позволяет повысить результативность скрининга вдвое при снижении уровня затрат на его организацию, а главное - реализовать основной посыл программы - нацеленность на пациентов с потенциально локализованными опухолями, которые подлежат радикальному лечению.

Проведение скрининга РПЖ - работа на перспективу. Достоверного изменения структуры заболеваемости следует ожидать не ранее, чем через 5 лет планомерного осуществления диагностической программы. В первые годы скрининга отмечается увеличение числа пациентов с местнораспространенным и диссеминированным РПЖ и, соответственно, возрастают затраты на их лечение. Однако в последующем доля выявляемых локализованных форм РПЖ увеличится с сегодняшних 30-40% до 50-60% и выше, а суммарные затраты на лечение последовательно снизятся. Реального уменьшения смертности от РПЖ можно добиться не менее чем через 10 лет планомерного скрининга.



ПСА < 2,0



определение ПСА
1 раз в 2-3 года

ПСА > 2,0



определение ПСА
ежегодно