



УДК 616.65-006.6:616-073

О. В. Щербіна¹, В. М. Григоренко², В. С. Сакало²

СУЧАСНІ ПРИНЦИПИ ДІАГНОСТИКИ РАКУ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ

¹Національна медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика, Київ,

²Державна установа «Інститут урології» АМН України, Київ

В останні роки спостерігається значне підвищення захворюваності на рак передміхурової залози [1]. В Україні хвороба найчастіше діагностується в запавнених стадіях. Висока розповсюдженість раку, труднощі діагностики, особливо на ранніх стадіях, нерідко пізно виявлення, коли мало-ефективна навіть паліативна терапія — фактори, що визначають актуальність проблеми.

На жаль, клінічні симптоми захворювання проявляються, як правило, у запавнених стадіях, коли неможливе радикальне лікування, тому питання ранньої, доклінічної діагностики, коли можливе ефективне лікування, мають особливе значення [2].

Запропоновано велику кількість методів діагностики раку передміхурової залози та розповсюдженості процесу. Пальцьове ректальне дослідження — найпростіший і найбільш доступний метод обстеження пацієнтів із наявністю патології в простаті. У хворих на рак передміхурової залози при проведенні пальцьового ректального дослідження виявляють такі характерні зміни (у різних поєднаннях): збільшення залози, нечіткість контурів, горбкувата поверхня, зміна консистенції, ущільнення, порушення рухомості, спаяність із навколишніми органами, наявність тяжів від залози до сім'яних пухирців (симптом «бичачих рогів»). На-

явність останніх трьох ознак свідчить про запавненість процесу. Проте слід відзначити, що результати пальцьового ректального дослідження значною мірою суб'єктивні, особливо за оцінки ефективності консервативного лікування, до того ж вдається оцінити стан не всіх відділів передміхурової залози. Точніші дані отримують щодо відділів, розташованих поверхнево відносно прямої кишки, та менш точні — для тих, які лежать глибоко. При невеликих розмірах пухлинних вузлів, що найчастіше буває при початкових стадіях захворювання та у випадках, коли ракові вузли розташовуються в глибині органа, спостерігається високий відсоток хибнонегативних висновків. Тому пальцьове ректальне дослідження повинне застосовуватися як перший етап скринінгового обстеження, для підвищення точності діагностики рекомендується поглиблене обстеження з використанням методів променевої діагностики [3; 4].

Одним із високочутливих тестів для ранньої діагностики раку передміхурової залози є імунорадіометричний аналіз рівнів простатичного специфічного антигену (ПСА) у сироватці крові [2]. З 80-х років ХХ ст. у Західній Європі, США, Канаді визначення ПСА стало обов'язковим клінічним аналізом. На ІІІ Міжнародній нараді з питань гіперплазії передміхурової залози, що проводилась у 1995 р. під

егідю ВООЗ, визначення ПСА запропоновано як один з обов'язкових методів дослідження. Саме визначення рівня ПСА в поєднанні з пальцьовим ректальним дослідженням і трансректальне ультразвукове дослідження є необхідними первинними тестами у хворих із патологією передміхурової залози. У країнах, де налагоджений скринінг раку передміхурової залози, чоловіки у віці 50 років і старше регулярно проходять обстеження з визначенням рівня ПСА у сироватці крові. За наявності обтяжливого сімейного анамнезу обстеження чоловіків розпочинають з 40–45-річного віку. Відносно скринінгу цього захворювання точиться жвава дискусія. Існують аргументи «за» та «проти» програм скринінгу.

Аргументи «за» програми скринінгу:

1. Простота, доступність, не-обтяжливості тестів для хворого (рівні ПСА, пальцьове ректальне дослідження, трансректальне ультразвукове дослідження — ТРУЗД).

2. Рання діагностика потенційно курабельного захворювання.

3. Підвищення якості життя пацієнтів.

4. Можливість зменшення смертності від раку передміхурової залози.

Аргументи «проти» програм скринінгу:

1. Часте виявлення латентних пухлин.



2. Деякі виявлені види раку можуть ніколи не проявлятися клінічно.

3. Вірогідність хибнопозитивних висновків.

4. Біопсія може супроводжуватися ускладненнями; негативне ставлення чоловіків до цієї процедури, особливо до повторних досліджень.

5. Економічні розрахунки (великі витрати з бюджету країни).

Але незаперечним є той факт, що застосування у скринінгових програмах аналізу ПСА збільшило кількість виявленого локалізованого раку передміхурової залози порівняно з періодом до відкриття ПСА. До використання ПСА кількість локалізованих форм раку передміхурової залози серед вперше виявлених становила 33 %, а в даний час в економічно розвинутих країнах світу цей показник сягає 70 %. При своєчасному виявленні захворювання можливе ефективне лікування та підвищення якості життя пацієнтів.

Існує ПСА в трьох основних формах: зв'язаний з α_1 -антихімотрипсином, зв'язаний з α_2 -макроглобуліном та у вільному, незв'язаному стані. Рівень вільного ПСА у сироватці крові хворих коливається залежно від патології передміхурової залози. У нормі концентрація загального ПСА у сироватці крові становить 0–4,0 нг/мл. Більшість дослідників вважає, що при концентрації ПСА нижче 4 нг/мл вірогідність раку передміхурової залози невелика в осіб літнього і старечого віку, тому економічно невиправдано проводити у цих хворих трансректальне ультразвукове дослідження та біопсію залози з огляду на те, що скринінг припускає повторні дослідження. Але дедалі більше дослідників вважають за необхідне переглянути цей показник і встановити дискримінаційний рівень 3,0 нг/мл. При різноманітних захворюваннях, у першу чергу при раку передміхурової залози, відбувається підвищення концентрації ПСА у сироватці крові. Причинами підвищення рівня

ПСА можуть бути рак передміхурової залози, доброякісна гіперплазія передміхурової залози, простатит, ішемія або інфаркт залози, гостра затримка сечі, урологічні маніпуляції на органі, еякуляція напередодні дослідження.

Таким чином, ПСА характеризується органоспецифічністю, але не канцероспецифічністю, його помірне підвищення не завжди свідчить про наявність злоякісного процесу. Найбільші проблеми в постановці діагнозу виникають у тому разі, коли рівень ПСА коливається від 4,1 до 10,0 нг/мл. Це так звана «сіра зона» У цю групу входять пацієнти не тільки з пухлинами простати, але і з іншими захворюваннями, у першу чергу з доброякісною гіперплазією передміхурової залози. Слід зазначити, що збільшення рівня ПСА, особливо при нормальних даних пальцевого ректального дослідження, є високоспецифічним для раку передміхурової залози при значеннях 20 нг/мл і вище. Відзначається низька специфічність ПСА-тесту, особливо при дискримінаційному рівні 3,0 нг/мл, тому він не може бути використаний як самостійний метод для диференціальної діагностики локалізованого раку та доброякісної гіперплазії передміхурової залози. Для підвищення чутливості і, особливо, специфічності методу, а також диференційно-діагностичних можливостей методу запропоновані додаткові показники ПСА.

Вікові норми (вікові специфічні дискримінаційні рівні)

Запропоновано такі рівні ПСА у чоловіків залежно від віку: 40–49 років — 0–2,5 нг/мл; 50–59 років — 0–3,5 нг/мл; 60–69 років — 0–4,5 нг/мл; 70–79 років — 0–6,5 нг/мл.

При врахуванні діапазону норми для різноманітних вікових груп ПСА стає більш селективним пухлинним маркером. Застосування вікових норм ПСА підвищує чутливість діагностики раку у чоловіків молодого та середнього віку, одно-

часно знижуючи специфічність аналізу, та знижує чутливість діагностики раку у чоловіків похилого та старечого віку, одночасно підвищуючи специфічність.

Швидкість зміни рівня ПСА

Рівень ПСА швидше збільшується у хворих на рак простати порівняно з хворими на доброякісну гіперплазію передміхурової залози. Верхня межа щорічного приросту рівня ПСА не повинна перевищувати 0,75 нг/мл. Швидкість зміни, що перевищує 0,75 нг/мл протягом року, дозволяє більш надійно віддиференціювати рак від доброякісної гіперплазії передміхурової залози. Цей тест широко не використовується через необхідність швидкої та точної діагностики раку передміхурової залози.

Щільність ПСА

Щільність ПСА розраховують як відношення рівня сироваткового ПСА до об'єму передміхурової залози, встановленого при проведенні ТРУЗД. Щільність ПСА, що перевищує 0,15 нг/(мл·см³), з більшою вірогідністю свідчить про рак. Розрахунок показника щільності ПСА збільшує специфічність аналізу, що дозволяє зменшити кількість невиправданих біопсій передміхурової залози. З іншого боку, збільшення специфічності призводить до зменшення чутливості і, отже, до зменшення кількості виявлених випадків раку.

Щільність ПСА перехідної зони простати

Показник розраховують як співвідношення загального простатичного специфічного антигену до об'єму перехідної зони передміхурової залози, що визначається при проведенні ТРУЗД. Показник більше 0,35 нг/(мл·см³) характерний для раку передміхурової залози і є показанням для проведення біопсії. Проте у цьому випадку тест має неприйнятно низьку чутливість у діагностиці раку. У зв'язку з цим запропо-



новані й інші граничні величини: 0,3 і 0,25 нг/(мл·см³). Дослідження у цьому напрямку продовжуються.

Визначення вільного та загального ПСА та їх співвідношення

У сироватці крові визначають концентрацію вільного та загального ПСА і розраховують співвідношення: *вільний ПСА/загальний ПСА*.

При злоякісних пухлинах передміхурової залози знижена частка вільної фракції ПСА і збільшена частка антигену, зв'язана з α_1 -антихімтрипсину. Якщо показник співвідношення вільного та загального ПСА становить менше 0,15, це з великою вірогідністю свідчить про рак передміхурової залози.

Більшість дослідників вважають, що, в першу чергу, вільний ПСА необхідно визначати при значеннях загального ПСА в межах «сірої зони», тобто 4,1–10,0 нг/мл, але наш досвід свідчить, що для виключення хибнопозитивних висновків вільний ПСА необхідно визначати і при концентрації загального ПСА також у межах 10,1–20,0 нг/мл. При рівнях загального ПСА нижче 4,0 нг/мл також виявляється рак простати, тому визначення вільного ПСА й у цієї категорії пацієнтів може допомогти у встановленні діагнозу.

Високі рівні ПСА з високою вірогідністю свідчать про екстракапсулярне розповсюдження пухлини, інвазію сім'яних пухирців, а також про метастази в тазові лімфатичні вузли або віддалені метастази, насамперед у скелет. Велике значення має визначення рівнів ПСА для контролю за ефективністю лікування і для ранньої діагностики рецидивів. Після радикальної простатектомії за відсутності екстракапсулярної інвазії та метастазів у організмі хворого не залишається тканини передміхурової залози, тому рівень ПСА різко знижується. Верхня межа рівня ПСА становить при цьому 0,05–0,10 нг/мл. Важливим критерієм радикальності служать також стійкі низькі рівні

ПСА при динамічному спостереженні за пацієнтами. Якщо при моніторингу спостерігається стійке та послідовне наростання концентрації ПСА, це повинно насторожувати в плані рецидиву або генералізації процесу.

При ефективному променевому та/або гормональному лікуванні відзначається зниження рівнів цього пухлинного маркера. За підвищенням рівнів ПСА можна виявити рецидив пухлини після проведення лікування. Підвищення рівнів ПСА у сироватці крові може реєструватися за кілька місяців до появи клінічних ознак прогресування хвороби. При гормональній терапії хворих на рак передміхурової залози визначення ПСА повинне розпочинатися з третього місяця від моменту початку лікування. При розвитку гормонорезистентності відзначається підвищення рівнів ПСА. При проведенні інтермітуючої гормональної терапії орієнтуються на рівні ПСА у сироватці крові. Незважаючи на те, що в більшості випадків моніторинг хворих на рак передміхурової залози в процесі лікування за рівнем ПСА відбиває перебіг хвороби й ефективність терапії, є винятки, які необхідно враховувати при трактуванні результатів. Так, сама андрогенна деприваційна терапія може мати прямий супресивний вплив на рівень сироваткового ПСА. Продукція ПСА знаходиться під гормональним контролем; ендокринна терапія зменшує здатність клітин до вироблення та секреції антигену, тому сироватковий ПСА не завжди надійний маркер стану хвороби у цих пацієнтів. З другого боку, прогресування хвороби часто супроводжується наростанням анаплазії пухлинних клітин, при цьому вони можуть втрачати здатність синтезувати ПСА, тому низький рівень даного маркера після гормональної терапії може не відображати адекватно наявність рецидиву або прогресування хвороби.

Таким чином, в окремих випадках зміна рівня ПСА в процесі лікування хворих на рак передміхурової залози може не

корелювати з клінічними даними, тому в комплексі з визначенням рівня ПСА визначають маркери агресивності пухлинного процесу — тканинний поліпептидний специфічний антиген, тимідинкіназу.

Дискримінаційний рівень тканинного поліпептидного специфічного антигену становить 80 ОД/л. При прогресуванні процесу чи неефективності лікування виявляють підвищений рівень цього пухлинного маркера. У хворих на рак передміхурової залози тимідинкіназа є додатковим маркером і використовується для оцінки ефективності лікування та ступеня злоякісності пухлини. У нормі концентрація тимідинкінази становить 0–5 ОД/л, пограничні значення — 5–9 ОД/л, при злоякісних пухлинах (активному процесі) — 9 ОД/л і вище. При ефективному лікуванні відбувається зниження рівнів тимідинкінази, що корелює з клінічними даними.

Комбінація пухлинної клітинної активності з маркерами маси пухлини дає більш повну картину перебігу захворювання, тому визначення рівнів маркерів активності злоякісного процесу доцільно поєднувати з ПСА. Завдяки оцінці ефективності лікування є можливість провести корекцію лікування, особливо ендокринної терапії, та знизити вартість лікування.

Серед методів візуалізації раку передміхурової залози безсумнівним лідером є ТРУЗД у режимі «сірої шкали». Найбільш характерною ознакою раку передміхурової залози є наявність гіпоехогенних ділянок у периферичній зоні. Проте гіпоехогенні ділянки можуть візуалізуватися і при доброякісних захворюваннях передміхурової залози. Крім того, виявляються ізоехогенні, підвищеної ехогенності та змішані форми пухлин. Для підвищення чутливості, а особливо специфічності діагностики, застосовують енергетичне доплерівське картування. За допомогою енергетичного доплерівського картування досліджують



васкуляризацію залози у цілому для пошуку локальних зон асиметрії та деформації судинного рисунка. На відміну від нормальних судин, для пухлинних судин, за даними енергетичного доплерівського картування, характерна звивистість, патологічне розгалуження, переривчастість, різний калібр, хаотичне розташування в зоні пухлини, сліпі кармани замість кінцевих артеріол. Таким чином, у хворих зі злоякісними новоутвореннями характер судинного рисунка передміхурової залози розцінюється як дезорганізований.

Ультразвукове дослідження — недостатньо чутливий метод в діагностиці місцевого розповсюдження процесу. З цією метою застосовують комп'ютерну томографію (КТ) та магнітно-резонансну томографію (МРТ). У хворих на рак передміхурової залози на комп'ютерних томограмах виявляються такі зміни:

— дифузне або осередкове несиметричне збільшення залози;

— деформація залози;

— нечіткість контурів;

— наявність у паренхімі залози осередків із підвищеною чи зниженою оптичною щільністю;

— інвазія сім'яних пухирців, зміна форми та кута між ними;

— облітерація жирового прошарку навколо сечового міхура і сім'яних пухирців, підвищення його оптичної щільності;

— потовщення та нерівність стінки сечового міхура;

— інвазія пухлиною устя сечоводів.

Порівняно з комп'ютерною томографією, МРТ має деякі переваги. Завдяки різному сигналу від м'яких тканин, стають можливими чітка візуалізація та диференціація різних структур — передміхурової залози, сім'яних пухирців, прямої кишки, жирової клітковини. Для оцінки екстракапсулярного розповсюдження пухлини використовують кілька критеріїв: випинання капсули залози, розрив її пухлиною, асиметрія нейросудинного пучка, облітерація кута між прямою кишкою та передміхуровою залозою, роз-

повсюдження пухлини на перипростатичну жирову клітковину.

Для діагностики метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах застосовують КТ і МРТ. При проведенні КТ ознаками метастазів є збільшення лімфовузлів у розмірах (1 см і більше) та зміна їх форми. Слід відзначити, що за допомогою КТ неможливо виявити метастази в лімфатичні вузли без збільшення їх у розмірах, тому метастази невеликих розмірів і мікрометастази за допомогою КТ не діагностуються. Для підвищення точності діагностики пропонують проводити пункцію збільшених лімфовузлів під контролем КТ.

При проведенні МРТ ознаками метастазів є збільшення лімфовузлів у розмірах (1 см і більше) та зміна їх форми. Труднощі діагностики полягають у тому, що метастази можуть знаходитися також і у вузлах нормального розміру, тому МРТ не дозволяє виявити метастази в незбільшених лімфатичних вузлах. Розв'язанням цієї проблеми може бути використання МРТ-контрастних речовин із надмалими парамагнітними частинками оксиду заліза, специфічних до лімфатичних вузлів. У нормальних лімфатичних вузлах із функціонуючими макрофагами відбувається фагоцитоз частинок оксиду заліза, що зумовлює зниження інтенсивності сигналу на МРТ-зображенні. У вузлах із метастазами через відсутність у них макрофагів не відбувається захоплення контрастної речовини і тому інтенсивність сигналу після його введення не змінюється. Застосування таких контрастних речовин дозволяє підвищити чутливість методу в діагностиці метастазів у лімфатичних вузлах завдяки їхньому виявленню у вузлах нормально-го розміру. Найточнішим методом діагностики метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах є традиційна, або лапароскопічна, тазова лімфаденектомія з подальшим гістологічним дослідженням видалених лімфатичних вузлів.

Серед віддалених метастазів раку передміхурової залози найчастішими є метастази в скелет. Найбільш чутливі методи діагностики метастазів у скелет — остеосцинтиграфія та однофотонна емісійна комп'ютерна томографія (ОФЕКТ) з фосфатними сполуками, міченими технецієм. Вони дозволяють діагностувати метастази на доклінічній стадії розвитку. За наявності метастазів візуалізуються осередки гіперфіксації радіофармпрепарату (РФП) — 170 % і вище порівняно з симетричними ділянками. Кількісна сцинтиграфія дає уявлення про активність метастатичного процесу, що дозволяє здійснювати контроль за ефективністю лікування. При ефективному лікуванні відзначається зменшення кількості метастатичних осередків та інтенсивності нагромадження радіофармпрепарату. Повторні дослідження також дають змогу візуалізувати нові метастатичні осередки, констатувати прогресування процесу. Слід відзначити, що фосфати, мічені технецієм, — недостатньо специфічні остеотропні РФП, тому важливо враховувати анамнез, клінічну картину, в сумнівних випадках доповнювати дослідження сцинтиграфією з туморотропними РФП, наприклад $^{99m}\text{Tc}(\text{V})\text{DMSA}$, $^{99m}\text{Tc}\text{-MIBI}$ або іншими методами променевої діагностики (рентгенографією, КТ, МРТ). Однофотонна емісійна комп'ютерна томографія, яка більш точно виявляє анатомічну локалізацію кісткових уражень, у деяких випадках дозволяє проводити диференційну діагностику злоякісних і доброякісних процесів у поперековому відділі хребта.

Рентгенографія є сьогодні найменш чутливим методом променевої діагностики метастазів у скелеті. Проте, завдяки доступності та низькій вартості, цей метод доволі широко застосовують у діагностиці. Рентгенографію проводять при виявленні на сцинтиграмах сумнівних поодиноких осередків гіперфіксації РФП (встановлення дегенеративних змін, диференційна



діагностика доброякісних і злоякісних процесів) за наявності локального болю в кістках, а також за відсутності можливості провести радіонуклідне дослідження чи МРТ. Проте слід пам'ятати, що рентгенографія має низьку чутливість, і негативний результат рентгенологічного дослідження не завжди свідчить про відсутність метастазів у скелеті.

Комп'ютерну томографію застосовують для уточнення суперечливих даних, отриманих при проведенні рентгенографії та остеосцинтиграфії на чітко обмежених ділянках, а також для диференційної діагностики поодиноких патологічних осередків у скелеті. При проведенні КТ-дослідження передміхурової залози та регіонарних лімфатичних вузлів на відповідних зрізах можуть виявлятися метастази в поперековому, крижовому відділах хребта, у кістках таза. При ефективному лікуванні відбувається деяка нормалізація кісткової структури. Комп'ютерну томографію застосовують також при необхідності виконання біопсії виявлених патологічних осередків для навігації пункційної голки.

Порівняно з остеосцинтиграфією МРТ має більш високу специфічність, тому остання в більшості випадків застосовується при сумнівних результатах, от-

риманих за допомогою інших методів променевої діагностики метастазів у скелет. При остеобластичних метастазах, найбільш характерних для раку передміхурової залози, спостерігається зниження інтенсивності сигналу як на Т1, так і на Т2-зважених зображеннях. За допомогою МРТ можна проводити контроль ефективності лікування кісткових метастазів. Критерієм ефективності лікування при проведенні МРТ-досліджень є підвищення інтенсивності сигналу на Т1-зважених зображеннях.

Біопсію передміхурової залози виконують із трансректального або трансперинеального доступу. Оптимальним є проведення цієї діагностичної процедури під ультразвуковим контролем. У випадках, коли спостерігається підвищення рівнів ПСА, але пухлина не пальпується і не візуалізується при проведенні ТРУЗД, рекомендується виконання мультифокальної біопсії передміхурової залози. При гістологічному дослідженні біопсійного матеріалу визначають морфологічну структуру пухлини та ступінь диференціювання, що має велике значення для вибору тактики лікування [5].

Таким чином, запропоновано велику кількість методів діагностики раку передміхурової залози. Найважливішим зав-

данням є рання діагностика раку; при своєчасній діагностиці можливе ефективне лікування та покращання якості життя пацієнтів. Необхідні подальші дослідження, спрямовані на вивчення можливостей сучасних діагностичних методів, розробку ефективних алгоритмів ранньої діагностики раку передміхурової залози та широке впровадження результатів досліджень у клінічну практику.

ЛІТЕРАТУРА

1. Александров В. П. Рак предстательной железы / В. П. Александров, М. И. Карелин. — СПб. : Издательский дом СПбМАПО, 2004. — 148 с.
2. Рак передміхурової залози / С. О. Возіанов, В. М. Лісовий, С. П. Пасечніков, Г. Г. Хареба. — К. : Книга плюс, 2004. — 182 с.
3. Хитрова А. Н. Дифференциальная диагностика рака и доброкачественной гиперплазии предстательной железы средствами лучевой визуализации: варианты, сложные для ультразвуковой интерпретации / А. Н. Хитрова // Ультразвуковая и функциональная диагностика. — 2005. — № 2. — С. 14-31.
4. Abuzalouf S. Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: a summary of the literature / S. Abuzalouf, I. Dayes, H. Lukka // J. Urol. — 2004. — Vol. 171, N 6. — P. 2122-2127.
5. Левицький Е. О. Сучасні алгоритми діагностики пухлин передміхурової залози / Е. О. Левицький. — Житомир : Полісся, 2007. — 316 с.

*Передплачуйте
і читайте*



ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Передплата приймається у будь-якому передплатному пункті
Передплатний індекс 48717

У випусках журналу:

- ◆ Теорія і експеримент
- ◆ Клінічна практика
- ◆ Профілактика, реабілітація, валеологія
- ◆ Новітні технології
- ◆ Огляди, рецензії, дискусії

