

Повторная трансректальная биопсия предстательной железы у пациентов с простатической интраэпителиальной неоплазией высокой степени: сроки и особенности проведения

М.А. Курджиев, А.В. Говоров, Д.Ю. Пушкар, М.В. Ковылина

Кафедра урологии МГМСУ

REPEAT TRANSRECTAL PROSTATE BIOPSY IN PATIENTS WITH HIGH GRADE PROSTATIC INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA: OPTIMAL TIME AND TECHNIQUE

M.A. Kurdzhev, A.V. Govorov, D.Y. Pushkar, M.V. Kovylyna

Urology Department of Moscow State University of Medicine and Dentistry

Purpose. The aim of our study was to define optimal time and technique of repeat transrectal prostate biopsy in patients with high grade prostatic intraepithelial neoplasia.

Materials and Methods. A total of 277 men with high grade prostatic intraepithelial neoplasia regardless of changes in serum prostate specific antigen (PSA) or digital rectal examination findings underwent follow up biopsy in 8 months (range 1—12 months) after diagnosis. All men had at least 12 (12—18) biopsy cores taken at the time of diagnosis.

Results. Prostate cancer was found in 29,2% cases (81 of 277 patients) after the second biopsy and in 2,9 % (1 of 35) cases after the third biopsy. The highest detection rate was found using 14 and 16 core biopsy schemes 12 and 6 months after the first biopsy.

Conclusions. Our findings support the concept that high grade prostatic intraepithelial neoplasia is a precursor to prostate cancer and that repeat biopsy at a delayed interval is recommended regardless of changes in PSA.

Введение

По данным различных авторов, частота встречаемости простатической интраэпителиальной неоплазии (ПИН) при пункционных биопсиях, выполненных больным с подозрением на рак предстательной железы (РПЖ), составляет от 8 до 50% [1—3]. В ряде исследований отстаивается точка зрения, что ПИН удовлетворяет критериям предракового состояния предстательной железы (ПЖ). Кроме того, ПИН высокой степени часто сочетается с обнаружением инвазивных форм аденокарциномы ПЖ [4, 5]. Частое сочетание ПИН низкой степени с воспалительными изменениями позволяет предположить, что она является следствием регенераторно-диспластических процессов в эпителии желез на фоне хронического воспаления, а не проявлением канцерогенеза. Частота встречаемости ПИН высокой степени при первич-

ных биопсиях ПЖ колеблется от 4 до 14% [6—8]. Наличие ПИН высокой степени длительное время являлось показанием к выполнению повторной биопсии ПЖ, поскольку частота выявляемости РПЖ при повторной пункции составляла 27—65%, а при ПИН низкой степени 13—30% [9—12]. В последнее время появилось мнение, что столь высокая выявляемость РПЖ при повторных биопсиях в 90-е годы XX в. обусловлена тем, что ПИН в основном была обнаружена при первичных секстантных биопсиях, а современные расширенные методики биопсии адекватно выявляют связанные с ПИН высокой степени случаи РПЖ уже при первичной биопсии [13—16].

Материалы и методы

В клинике урологии МГМСУ в связи с наличием ПИН высокой степени при первичном исследовании повторная биопсия ПЖ выполнена 277 пациентам. В изучаемой группе среднее значение уровня общего простатспецифического антигена (ПСА) крови составило 12,09 (от 2,5 до 27,5) нг/мл, средний возраст — 65,5 (от 45 до 80) года, средний объем ПЖ — 78 (27—125) мл. Повторное пункционное исследование ПЖ выполнялось в среднем через 8 мес после первой биопсии (от 1 до 12 мес) и включало 12, 14, 16 и 18 пункций. Всем пациентам исследование проводилось под местной анестезией путем интратректального введения 10 мл 2% геля с лидокаином («Инстиллагель» или «Катеджель») или билатеральной инъекции 5 мл 1% раствора лидокаина в область сосудисто-нервных пучков. Все биоптаты маркировались и помещались в специальные контейнеры, где фиксировались в 10%

Таблица 1. Результаты морфологического исследования биоптатов ПЖ после повторной биопсии, выполненной в связи с наличием ПИН высокой степени при первичной биопсии

Гистологическое заключение	Число пациентов (%) n=277
Аденокарцинома ПЖ	81 (29,2)
ПИН высокой степени	86 (31)
ДГПЖ, хронический простатит	70 (25,3)
ДГПЖ	40 (14,5)

растворе формалина. Затем каждый биоптат погружали в парафин, после чего производили продольные срезы с шагом 3 мкм. На стекле располагались четыре серийных среза каждого кусочка. Препараты окрашивали гематоксилином и эозином.

Результаты и обсуждение

При анализе гистологических заключений в нашей серии биопсий аденокарцинома ПЖ была диагностирована у 81 (29,2%) пациента, у 86 (31%) больных выявлена ПИН высокой степени и у 110 (39,8%) — доброкачественная гиперплазия ПЖ (ДГПЖ), а также ее сочетание с хроническим простатитом (табл. 1).

В последующем только 35 из 86 пациентов перенесли третью биопсию в связи с выявлением ПИН высокой степени после второго исследования. Из этих 35 больных у 1 по результатам третьей биопсии диагностирована аденокарцинома. Таким образом, аденокарцинома была выявлена в 81 (29,2%) из 277 случаев по результатам второй биопсии и у 1 (2,9%) пациента из 35 — после третьей биопсии. В табл. 2 приведены результаты проведения повторных биопсий у пациентов с ПИН высокой степени в соответствии с числом полученных фрагментов ткани ПЖ.

Из табл. 2 и рисунка видно, что при увеличении числа получаемых столбиков ткани с 12, 14, 16 и 18 точками выявляемость РПЖ составила 25, 37, 32 и 25,3% соответственно ($p > 0,05$). Наибольший процент выявленной опухоли отмечался при биопсии из 14 и 16 точек, когда забор дополнительных образцов ткани производился из периферических отделов железы (апико-дорсальные и постеро-латеральные зоны). На основании того, что различие оказалось статистически недостоверным, можно предположить, что в связи с отсутствием существенной динамики в выявлении РПЖ при увеличении числа пункций с 12 до 18 достаточно было во всех случаях ограничиваться только 12 точками. Однако вопрос о количестве пункций должен решаться в каждом конкретном случае индивидуально на основании целого ряда показателей: объем ПЖ в целом, объем ее переходной зоны, возраст, уровень и плотность ПСА, соотношение свободный/общий ПСА.

Следует отметить, что первичная биопсия выполнялась всем пациентам в клинике урологии МГМСУ из 10—12 точек, т.е. помимо забора образцов ткани ПЖ из стандартных мест (основания, средней части и верхушки обеих долей) также проводилась биопсия периферических отделов ПЖ. Из табл. 3 видно, что самый высокий процент выявления карциномы ПЖ у пациентов с ранее диагностированной ПИН получен через 12 мес (59%) и 6 мес (34,6%) по-

Таблица 2. *Выявляемость РПЖ в зависимости от числа точек при повторном исследовании у пациентов с ПИН высокой степени*

Показатель	Число точек при биопсии			
	12	14	16	18
Число пациентов	69	68	69	71
Число выявленных случаев рака (%)	17 (25)	25 (37)	22 (32)	18 (25,3)

сле первичного исследования. С учетом собственных результатов и международного опыта мы считаем необходимым отметить, что столь низкая частота обнаружения рака при повторной пункции в ранние сроки обусловлена прежде всего тем, что современные расширенные методики биопсии позволяют адекватно выявлять связанные с ПИН случаи РПЖ уже при первичной биопсии. Таким образом, нами сделан вывод, что пациенты с ранее диагностированной высокой ПИН по результатам биопсии, выполненной по расширенной методике, не нуждаются в выполнении повторного исследования в течение одного года. В подтверждение этой концепции нами были проанализированы 43 первичных биопсии ПЖ, при которых была обнаружена высокая ПИН. Все биопсии ранее были выполнены по стандартной секстантной мето-



Выявляемость РПЖ при различном числе точек при повторном исследовании у пациентов с ПИН высокой степени

Таблица 3. *Выявляемость РПЖ в различные сроки выполнения повторной биопсии у пациентов с ПИН высокой степени ($p < 0,01$)*

Срок выполнения повторной биопсии	Число выявленных случаев РПЖ (%)
3—4 нед	3/65 (4,6)
3 мес	11/67 (16,4)
6 мес	24/70 (34,3)
12 мес	44/75 (59)

Таблица 4. Морфологические результаты повторных биопсий, выполненных в различные сроки после первичной пункции из 6 точек (у пациентов с ПИН высокой степени)

Срок выполнения повторной биопсии, мес	Число выявленных случаев РПЖ (%) n=43
1	21/13 (62)
3	22/12 (55)

дикое в других лечебных учреждениях. Повторное исследование включало в себя забор ткани ПЖ из 10–12 точек. В 25 (58,1%) из 43 случаев была верифицирована аденокарцинома ПЖ (табл. 4).

Благодаря разделённому размещению получаемых фрагментов ткани было установлено, что у 63 (22,7%) из 277 пациентов ПИН локализовалась изолированно во фрагменте из основания ПЖ, и ни у одного из этих пациентов не была верифицирована аденокарцинома. Ткань биоптата, получаемая из основания ПЖ, представлена в основном центральной зоной. В последнее время существует два мнения относительно ПИН в центральной зоне: нормальная гистология центральной зоны в биоптатах стимулирует ПИН и ПИН центральной зоны является клинически незначимой [17–19].

Следовательно, исходя из полученных результатов и опираясь на данные мировой литературы, можно сделать вывод, что ПИН в центральной зоне клинически незначима и не требует выполнения повторных биопсий ПЖ. Наиболее часто злокачественная опухоль выявлялась в области верхушки ПЖ, а также в периферических зонах ее среднего отдела и основа-

ния. Полное совпадение зон выявленной ПИН при первичной биопсии и аденокарциномы при повторном исследовании зафиксировано в 43% случаев. В ходе исследования не было отмечено взаимосвязи между уровнем ПСА и частотой выявления аденокарциномы ПЖ у пациентов с ПИН высокой степени.

Заключение

ПИН высокой степени является предраковым заболеванием ПЖ и ее наличие в морфологическом материале при первичной пункции требует выполнения повторной биопсии ПЖ независимо от уровня ПСА сыворотки крови. Оптимальные сроки выполнения повторной пункции ПЖ напрямую зависят от числа получаемых фрагментов ткани при первичном исследовании. В случае выполнения первичной биопсии по стандартной секстантной схеме оправдано проведение повторного исследования в ранние сроки (1–3 мес). Если же первичная пункция ПЖ осуществлялась по расширенной методике (10–12 точек), то таким пациентам может быть выполнено повторное исследование в пределах одного года. Повторное пункционное исследование ПЖ у больных с ранее диагностированной ПИН целесообразно проводить по расширенной методике, которая должна включать как минимум 12 точек с обязательным получением материала для гистологического исследования из периферических отделов ПЖ. ПИН, обнаруженная изолированно во фрагменте из основания ПЖ, где ткань в основном представлена центральной зоной, не требует выполнения повторных биопсий, т.е. ПИН, локализуемая в центральной зоне, является клинически незначимой. Выявление ПИН в этих фрагментах может повлечь за собой выполнение ненужных повторных биопсий ПЖ.

Литература

1. Ayala A.G., Naya Y., Tamboli P. et al. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia (PIN) and invasive adenocarcinoma: case report and preliminary study of 103 patients with high-grade PIN. *Pathol Case Rev* 2003;8:61–7.
2. Bishara T., Rammani D.M., Epstein J.I. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia on needle biopsy. *Am J Surg Pathol* 2004;28:629–33.
3. Bostwick D.G. High grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Mod Pathol* 2004;17:360–79.
4. Bostwick D.G. Prostatic Intraepithelial Neoplasia (PIN). *Urology* 1989;34:16–22.
5. McNeal J.E., Bostwick D.G. Intraductal dysplasia: A premalignant lesion of the prostate. *Hum Pathol* 1986;17:64–71.
6. Epstein J.I., Grignon D.J., Humphrey P. et al. Interobserver reproducibility in the diagnosis of intraepithelial neoplasia. *Am J Surg Pathol* 1995;19:873–6.
7. Orozco R., O'Dowd G.J., Kunnel B. et al. Observations on pathology trends in 62,537 prostate biopsies obtained from urology private practices in the United States. *Urology* 1998;51:186–95.
8. Steiner M.S. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia and prostate cancer risk reduction. *World J Urol* 2003;21:15–20.
9. Davidson D., Bostwick D.G., Qian J. et al. Prostatic intraepithelial neoplasia is a risk factor for adenocarcinoma: predictive accuracy in needle biopsies. *J Urol* 1995;154:1295–9.
10. Girasole C.R., Cookson M.S., Putzi M.J. et al. Significance of atypical and suspicious small acinar proliferations, and high grade prostatic intraepithelial neoplasia on prostate biopsy: implications for cancer detection and biopsy strategy. *J Urol* 2006;175(3):929–33.
11. Joniau S., Goeman L., Pennings J., Van Poppel H. Prostatic intraepithelial neoplasia (PIN): importance and clinical management. *Eur Urol* 2005;48(3):379–85.
12. O'Dowd G.J., Miller G., Orozco R., Veltri R.W. Analysis of repeated biopsy result within 1 year after a noncancer diagnosis. *Urology* 2000;55(4):553–9.
13. Epstein J.I., Herawi M. Prostate needle biopsies containing prostatic intraepithelial neoplasia or atypical foci suspicious for carcinoma: implications for patient care. *J Urol* 2006;175(3):820–34.
14. Herawi M., Kahane H., Cavallo C., Epstein J.I. Risk of prostate cancer on first re-biopsy within 1 year following a diagnosis of high grade prostatic intraepithelial neoplasia is related to the number of cores sampled. *J Urol* 2006;175(1):121–4.
15. Moore C.K., Karikellalis S., Nazeer T. et al. Prognostic significance of high grade prostatic intraepithelial neoplasia and atypical small acinar proliferation in the contemporary era. *J Urol* 2005;173(1):70–2.
16. Lefkowitz G.K., Taneja S.S., Brown J. et al. Followup interval prostate biopsy 3 years after diagnosis of high grade prostatic intraepithelial neoplasia is associated with high likelihood of prostate cancer, independent of change in prostate specific antigen levels. *J Urol* 2002;168(4):1415–8.
17. Ковылина М.В. Клинико-морфологическая характеристика предраковых заболеваний и рака предстательной железы. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.: 2006.
18. McNeal J.E., Villers A., Redwine E.A. et al. Microcarcinoma of the prostate: its association with duct-acinar dysplasia. *Hum Pathol* 1991;22:644.
19. Srodom M., Epstein J.I. Central zone histology of the prostate: a mimicker of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Hum Pathol* 2002;33:518–23.