

# Повторная трансректальная биопсия предстательной железы у пациентов с атипичской мелкоацинарной пролиферацией: оптимальные сроки и особенности проведения

М.А. Курджиев, А.В. Говоров, М.В. Ковылина, Д.Ю. Пушкарь  
Кафедра урологии МГМСУ

*REPEATED TRANSRECTAL PROSTATE BIOPSY IN PATIENTS WITH ATYPICAL SMALL ACINAR PROLIFERATION: OPTIMAL TIMING AND THE SPECIFIC FEATURES OF PERFORMANCE*

*M.A. Kurdzhiyev, A.V. Govorov, M.V. Kovylyna, D.Yu. Pushkar*  
*Department of Urology, Moscow State University of Medicine and Dentistry*

**Objective:** to define the optimal time and technique of repeated transrectal prostate biopsy (RTPB) in patients with atypical small acinar proliferation (ASAP).

**Subjects and methods:** RTPB was performed in 210 patients with first diagnosed ASAP. The study was conducted on an average 8 (range 1 to 12) months after the first biopsy and involved 12, 14, 16, and 18 biopsy cores.

**Results:** According to the results of repeated biopsy, prostate adenocarcinoma was verified in 64.8% (136/210) of cases. The highest detection rate was found with biopsy schemes including 16 and 18 cores 1 and 3 months after the first biopsy ( $p < 0.05$ ).

**Conclusions:** ASAP is a precursor of prostate cancer and its presence in the morphological specimen during the first biopsy requires RTBT in the early periods irrespective of PSA levels.

**Key words:** atypical small acinar proliferation, repeated transrectal prostate biopsy

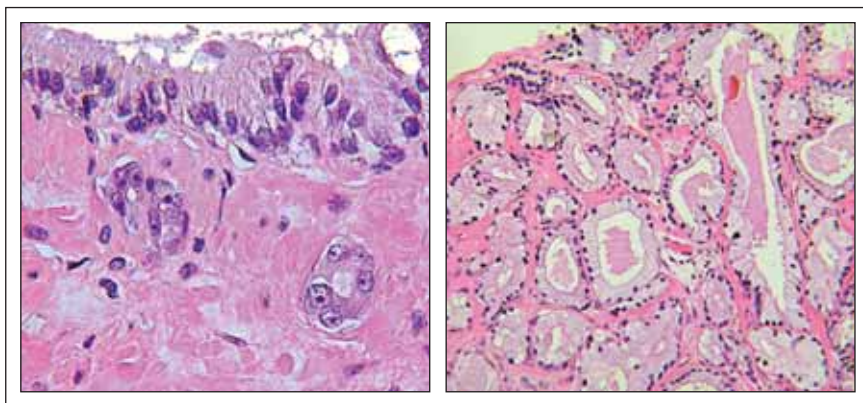


Рис. 1. Биоптат ПЖ: слева — ASAP, справа — аденокарцинома

Таблица 1. Вероятность выявления РПЖ при повторной биопсии ПЖ у больных с ASAP

Авторы	Число пациентов с ASAP при первой биопсии	Выявляемость РПЖ при повторной биопсии, %
К.А. Iczkowski и соавт. [4]	33	45
S. Park и соавт. [6]	45	65
К.А. Iczkowski и соавт. [7]	129	40
М. Brausi и соавт. [8]	23	26
С.К. Moore и соавт. [9]	53	36
С.Р. Girasole и соавт. [10]	166	34

## Введение

Термин «атипичская мелкоацинарная пролиферация» (ASAP) был впервые предложен К.А. Iczkowski и соавт. [1] для характеристики желез с признаками архитектурной и клеточной атипичности в тех случаях, когда их нельзя отнести к реактивной атипичности, атипичной аденоматозной гиперплазии, простатической интраэпителиальной неоплазии (ПИН) или аденокарциноме предстательной железы — ПЖ (рис. 1). По данным различных авторов, частота встречаемости ASAP при пункционных биопсиях, выполненных больным с подозрением на наличие рака ПЖ (РПЖ), составляет от 1 до 9% (табл. 1). По мнению Р.А. Humphrey [2], в 18–75% случаев под ASAP скрывается фокус аденокарциномы [3–5].

## Материалы и методы

В клинике урологии МГМСУ повторная трансрек-

Таблица 2. Расположение мест пункций при повторной биопсии ПЖ

Область ПЖ	периферия	Правая доля ПЖ середина	переходная зона	переходная зона	Левая доля ПЖ середина	периферия
Основание	11,17	3			4	12,18
Середина	9,15	1	7	8	2	10,16
Верхушка	13	5			6	14

тальная биопсия ПЖ выполнена 210 пациентам в связи с наличием ASAP при первичном исследовании. В изучаемой группе среднее значение уровня общего простатспецифического антигена (ПСА) крови составило 12,2 (от 2,5 до 25,3) нг/мл, средний возраст больных — 64 года (от 45 до 73 лет), средний объем ПЖ — 72 (25—135) мл. Повторное пункционное исследование ПЖ выполнялось в среднем через 8 (от 1 до 12) мес после первой биопсии и включало 12, 14, 16 и 18 пункций. Схематическое расположение мест пункций ПЖ при биопсии из различного числа точек представлено в табл. 2 и на рис. 2.

Всем пациентам исследование проводилось под местной анестезией путем интраректального 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 маркировали и помещали в специальные контейнеры (рис. 3), где фиксировали в 10% формалине. Затем каждый биоптат по отдельности погружали в парафин, после чего выполняли продольные срезы с шагом 3 мкм. На стекле располагали 4 серийных среза каждого кусочка. Препараты окрашивали гематоксилином и эозином.

**Результаты и обсуждение**

При анализе гистоморфологических заключений в нашей серии биопсий аденокарцинома ПЖ была диагностирована у 136 (64,8%) пациентов, у 10

(4,7%) больных выявлена ПИН высокой и низкой степени, у 8 (3,8%) — ASAP и у 56 (26,6%) — доброкачественная гиперплазия ПЖ (ДГПЖ), а также ее сочетание с хроническим простатитом. Результаты морфологического исследования представлены в табл. 3.

Следует отметить, что первичная биопсия в клинике урологии МГМСУ выполнялась всем пациентам 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. Как было упомянуто ранее, повторное исследование проводилось из 12, 14, 16 и 18 точек. В табл. 4 и на рис. 4 приведены результаты выполнения повторных биопсий у пациентов с ASAP в соответствии с числом полученных фрагментов ткани ПЖ.

Из табл. 4 и рис. 4 видно, что при увеличении числа получаемых столбиков ткани с 12 до 18 выявляемость РПЖ составила 47,1, 53, 73,6 и 84,6% соответственно. Наибольший процент выявленной опухоли отмечался при биопсии из 16 и 18 точек, когда забор дополнительных образцов ткани производился из периферических отделов железы и зон с выявленной ранее ASAP.

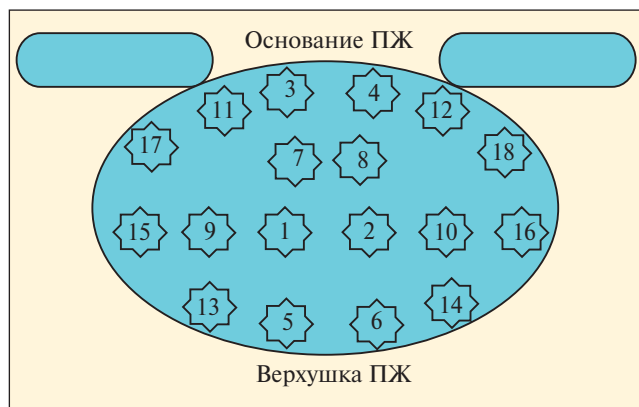


Рис. 2. Схематическое расположение мест пункций ПЖ при биопсии из различного числа точек



Рис. 3. Металлический каркас со схематичным изображением ПЖ и семенных пузырьков, а также пластиковые контейнеры для фрагментов ткани ПЖ, содержащиеся внутри пластиковой коробки (на фотографии — без крышки)

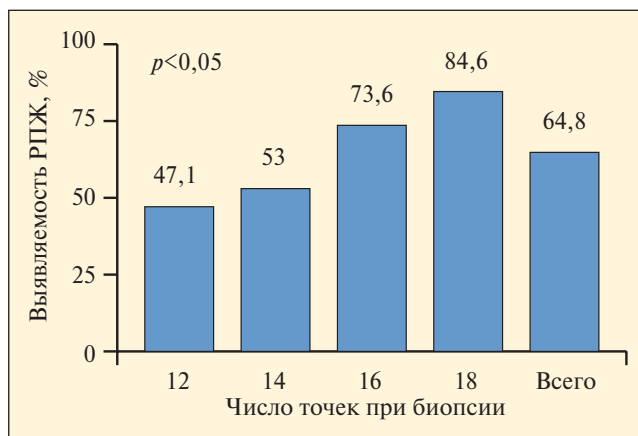
**Таблица 3.** Результаты морфологического исследования биоптатов ПЖ после повторной биопсии, выполненной в связи с наличием ASAP при первичной биопсии (n=210)

Гистологическое заключение	Число пациентов	
	абс.	%
Аденокарцинома ПЖ	136	64,8
ПИН		
высокой степени	7	3,3
низкой степени	3	1,4
ASAP	8	3,8
ДГПЖ, хронический простатит	40	19
ДГПЖ	16	7,6

**Таблица 4.** Выявляемость РПЖ в зависимости от числа точек при повторном исследовании у пациентов с ASAP (n=210)

Показатель	Число точек при биопсии			
	12	14	16	18
Число пациентов	53	52	53	52
Число выявленных случаев РПЖ (n=136)	25 (47,1)	28 (53)	39 (73,6)	44 (84,6)

*Примечание.* Здесь и далее в скобках — процент больных.



**Рис. 4.** Выявляемость РПЖ в зависимости от числа получаемых образцов ткани ПЖ при повторной биопсии у пациентов с ASAP

**Таблица 5.** Гистоморфологические результаты повторных биопсий, выполненных в различные сроки после первичной пункции у пациентов с ASAP

Срок выполнения повторной биопсии, мес	Число выявленных случаев РПЖ
1	53/37 (70)
3	53/46 (86,8)
6	52/29 (55,8)
12	52/24 (46,2)

Благодаря отдельному размещению получаемых фрагментов ткани установлено, что наиболее часто злокачественная опухоль локализовалась в области верхушки, периферических зонах среднего отдела и основания ПЖ. Реже всего рак встречался в медиальных зонах среднего отдела ПЖ. Не отмечено изолированного поражения переходной зоны железы. Полное совпадение зон выявленной ASAP при первичной биопсии и аденокарциномы при повторном исследовании зафиксировано в 80% случаев. Столь высокий процент топографического соответствия анатомических зон ASAP с выявлением в них карциномы ПЖ обусловлен по всей вероятности тем, что при повторном исследовании из зоны, где ранее обнаруживался фокус атипии желез ПЖ, целенаправленно производилось получение 2—3 фрагментов ткани.

Повторное пункционное исследование ПЖ выполнялось в среднем через 8 (1, 3, 6 и 12) мес после первой биопсии. В табл. 5 представлены результаты обнаружения РПЖ у пациентов с ASAP в различные сроки.

При повторном исследовании, проведенном через 1, 3, 6 и 12 мес, выявляемость РПЖ составила 70, 86,8, 55,8 и 46,2 соответственно. Из табл. 5 видно, что самый высокий процент обнаружения карциномы ПЖ у пациентов с ранее диагностированной ASAP получен через 3 мес (86,8%) и 1 мес (70%) после первичного исследования. На основании собственных результатов и международного опыта мы считаем необходимым отметить, что столь высокий процент выявления аденокарциномы ПЖ при повторном исследовании после обнаружения ASAP свидетельствует с высокой долей вероятности о том, что при первичной биопсии рак был пропущен и таким пациентам оправдано выполнение повторной биопсии в ранние сроки.

В соответствии с концентрацией общего ПСА сыворотки крови пациенты были разделены на 3 группы. В табл. 6 и на рис. 5 представлена частота обнаружения РПЖ при повторной биопсии у пациентов с ранее выявленной ASAP в зависимости от концентрации ПСА крови.

Выявляемость РПЖ по результатам повторной биопсии у пациентов с низкой концентрацией ПСА сыворотки крови (2,5–4 нг/мл) и значением ПСА в «серой зоне» (4–10 нг/мл) составила 48,6 и 50% соответственно. Данный факт свидетельствует о необходимости снижения пороговых значений нормы. Установлено, что с увеличением показателя ПСА до 10–20 нг/мл и >20 нг/мл возрастает и частота обнаружения РПЖ 70,2 и 86,2% соответственно, что в свою очередь может быть связано с тенденцией увеличения риска выявления РПЖ при повторной биопсии при наличии атипии по мере возрастания концентрации ПСА сыворотки крови.

**Заключение**

ASAP продолжает оставаться наиболее специфическим морфологическим маркером РПЖ по данным первичной биопсии. Чаще всего ASAP — это карцинома ПЖ в объеме, недостаточном для постановки диагноза, что в свою очередь требует повторного пункционного исследования. Частота обнаружения злокачественного заболевания ПЖ в нашем исследовании у пациентов с ранее выявленной ASAP достигает 64,8%. Таким образом, на основании собственных результатов и данных литературы можно сделать вывод о том, что биопсия должна осуществляться повторно во всех случаях первоначально выявленной ASAP независимо от уровня ПСА сыворотки крови. По мере увеличения концентрации ПСА у больных с ASAP возрастает и частота обнаружения РПЖ. Оптимальный срок для выполнения повторной биопсии у данной группы пациентов по результатам проведенного исследования составил 1–3 мес. Также оправдано использование

Таблица 6. Частота встречаемости аденокарциномы ПЖ в 3 группах (в зависимости от показателя ПСА),  $p < 0,05$

Уровень ПСА, нг/мл	Число пациентов (n=210)	Число выявленных случаев РПЖ (n=136)
2,5–4	37	18 (48,6)
4–10	40	20 (50)
10–20	104	73 (70,2)
>20	29	25 (86,2)

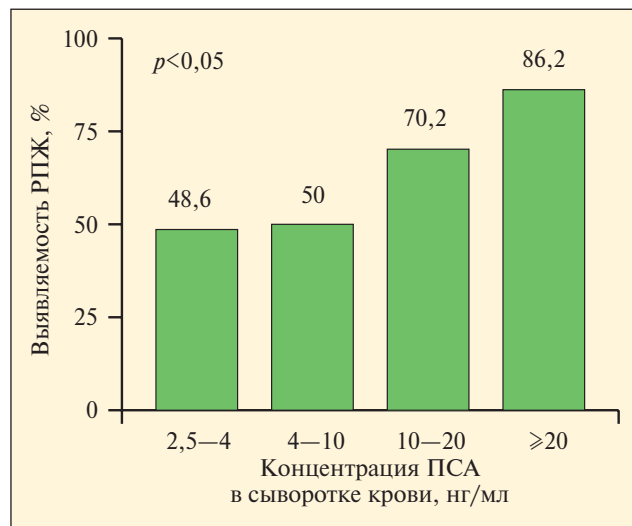


Рис. 5. Выявляемость РПЖ при повторной биопсии у пациентов с ASAP в зависимости от концентрации ПСА сыворотки крови

расширенной схемы биопсии, включающей 16–18 точек, с обязательным получением 2–3 биоптатов из зоны с выявленной ранее ASAP, так как топографическое совпадение участков ASAP при первичной биопсии и РПЖ при повторном исследовании отмечено в 80% случаев.

**Литература**

1. Iczkowski K.A., MacLennan D.G., Bostwick D.G. Atypical small proliferation suspicious for malignancy in prostate needle biopsy: clinical significance in 33 cases. *Am J Surg Pathol* 1997;21:1489–95.
2. Humphery P.A. Prostate pathology. Chicago, 2003.
3. Ковылина М.В. Клинико-морфологическая характеристика предраковых заболеваний и рака предстательной железы. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2006.
4. Iczkowski K.A., MacLennan D.G., Bostwick D.G. Atypical small proliferation suspicious for malignancy in prostate needle biopsy: clinical significance in 33 cases. *Am J Surg Pathol* 1997;21:1489–95.
5. Renshaw A.A., Cartagena N., Granter S.R. et al. Agreement and error rates using blinded review to evaluate surgical pathology of biopsy material. *Am J Clin Pathol* 2003;119:797–800.
6. Park S., Shinohara K., Grossfeld G.D., Carroll P.R. Prostate cancer detection in men with prior high grade prostatic intraepithelial neoplasia or atypical prostate biopsy. *J Urol* 2001;165(5):1409–14.
7. Iczkowski K.A., Chen H.M., Yang X.J. et al. Prostate cancer diagnosed after initial biopsy with atypical small proliferation suspicious for malignancy is similar to cancer found on initial biopsy. *Urology* 2002;60:851–4.
8. Brausi M., Castagnetti G., Dotti A. et al. Immediate radical prostatectomy in patients with atypical small acinar proliferation. Over treatment? *J Urol* 2004;172(3):906–9.
9. Moore C.K., Karikhehallis 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.
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.