

Целевое взятие гистологического материала из зоны атипической мелкоацинарной пролиферации, выявленной по результатам повторной трансректальной биопсии предстательной железы

А.В. Карман, С.А. Красный, С.В. Шиманец

ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»; Республика Беларусь, 223040 Минский район, агрогородок Лесной

Контакты: Сергей Валерьевич Шиманец serg.shimanets@gmail.com

Введение. В статье оценена клиничко-морфологическая значимость атипической мелкоацинарной пролиферации (АМАП), выявленной в материале повторной трансректальной мультифокальной биопсии предстательной железы (ПЖ).

Цель исследования – определение тактики ведения пациентов с выявленной зоной АМАП.

Материалы и методы. За период с 2012 по 2015 г. были обследованы 494 пациента с отрицательным результатом первичной систематической биопсии ПЖ и сохраняющимся подозрением на рак ПЖ (РПЖ). Пациентам проводили повторную 24-точечную мультифокальную биопсию ПЖ со взятием дополнительных образцов ткани из подозрительных зон по данным мультипараметрической магнитно-резонансной томографии и трансректального ультразвукового исследования. У 127 (25,7 %) пациентов была выявлена изолированная зона АМАП. Всем им предлагалось выполнение повторной прицельной трансректальной биопсии этой зоны. Прицельная биопсия под контролем трансректального ультразвукового исследования из зоны АМАП была проведена 56 (44,1 %) пациентам, из них в исследование вошли 53.

Результаты. РПЖ был диагностирован у 14 (26,4 %) из 53 пациентов. Средний возраст – $64,4 \pm 6,9$ года. Средний уровень простатического специфического антигена (ПСА) в группе пациентов с РПЖ составил $6,8 \pm 3,0$ нг/мл, с доброкачественными изменениями – $9,3 \pm 6,5$ нг/мл; процентное содержание свободного ПСА по отношению к общему ПСА при РПЖ – $16,2 \pm 7,8$ %, с доброкачественными изменениями – $23,3 \pm 7,7$ %; плотность ПСА у пациентов с РПЖ – $0,14 \pm 0,07$ нг/мл/см³, с доброкачественными изменениями – $0,15 \pm 0,12$ нг/мл/см³. Таким образом, при выявлении зоны АМАП в материале повторной мультифокальной биопсии ПЖ целесообразно выполнение целенаправленной расширенной биопсии данной зоны.

Ключевые слова: рак предстательной железы, атипическая мелкоацинарная пролиферация, целевая биопсия подозрительной зоны предстательной железы, простатический специфический антиген, мультипараметрическая магнитно-резонансная томография, трансректальное ультразвуковое исследование

DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-1-91-100

Targeted histology sampling from atypical small acinar proliferation area detected by repeat transrectal prostate biopsy

A. V. Karman, S. A. Krasny, S. V. Shymanets

N. N. Alexandrov National Cancer Center of Belarus; Lesnoy, Minsk Region 223040, Republic of Belarus

Background. The paper makes an assessment of the clinicopathological significance of atypical small acinar proliferation (ASAP), detected in repeat transrectal prostate samples.

Objective: to define the approach to the management of patients with the detected ASAP area.

Materials and methods. In the time period from 2012 through 2015, 494 patients with previously negative biopsy and remaining suspicion of prostate cancer (PCa) were examined. The patients underwent repeat 24-core multifocal prostate biopsy with taking additional tissue samples from suspicious areas detected by multiparametric magnetic resonance imaging and transrectal ultrasound. An isolated ASAP area was found in 127 (25.7 %) of the 494 examined men. All of them were offered to perform repeat target transrectal biopsy of this area. Targeted transrectal ultrasound guided biopsy of the ASAP area was performed in 56 (44.1 %) of the 127 patients, 53 of them being included in the final analysis.

Results. PCa was diagnosed in 14 (26.4 %) of the 53 patients, their mean age being 64.4 ± 6.9 years. The average level of prostate-specific antigen (PSA) in PCa patients was 6.8 ± 3.0 ng/ml, in those with benign lesions – 9.3 ± 6.5 ng/ml; the percentage ratio of free/total PSA with PCa was 16.2 ± 7.8 %, with benign lesions – 23.3 ± 7.7 %; PSA density in PCa patients was 0.14 ± 0.07 ng/ml/cm³, in those with benign lesions – 0.15 ± 0.12 ng/ml/cm³. Therefore, with ASAP area being detected in repeat prostate biopsy samples, it is advisable that targeted extended biopsy of this area be performed.

Key words: prostate cancer, atypical small acinar proliferation, targeted biopsy of the suspicious area, prostate-specific antigen, multiparametric magnetic resonance imaging, transrectal ultrasonography

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) — одна из наиболее актуальных проблем современной онкоурологии. Это связано, прежде всего, с широкой распространенностью данной патологии: РПЖ занимает лидирующее место в структуре онкологической заболеваемости мужчин большинства стран мира, в том числе Республики Беларусь. По данным белорусского канцер-регистра, число вновь выявленных злокачественных новообразований предстательной железы (ПЖ) за последние 5 лет возросло и в 2014 г. составило 3860 случаев. Число пациентов со злокачественными новообразованиями ПЖ, состоящих на учете на конец 2014 г., достигло 16487, из них 4398 — в течение 5 лет и более. РПЖ в 2013 и 2014 г. вышел на 1-е место в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями у мужчин Беларуси (15,9 и 16,9 % соответственно), сместив рак легкого на 2-ю позицию. С 1990 по 2014 г. показатель заболеваемости РПЖ вырос с 11,4 до 87,6 на 100 тыс. мужского населения, при этом выявление на I–II стадиях не превышало 45,2 %. Показатель смертности от РПЖ также продолжает расти: если в 1990 г. он составлял 7,6 случая на 100 тыс. мужского населения, то в 2014 г. — 18,3 [1–3].

Основное условие, позволяющее снизить показатели смертности от РПЖ, — его своевременная диагностика, которая, прежде всего, базируется на проведении биопсии под контролем трансректального ультразвукового исследования (ТРУЗИ).

В исследованиях отмечается, что атипичная мелкоацинарная пролиферация (АМАП) встречается у 5 % пациентов, которым выполнена биопсия ПЖ [4, 5]. Изолированные комплексы АМАП — известный доказанный предиктор РПЖ. Общий риск выявления РПЖ может достигать 40 % при повторной биопсии, поэтому данная диагностическая процедура при обнаружении АМАП является обязательной. Вероятность выявления РПЖ значительно увеличивается, если повторная биопсия выполняется не только из области первичного обнаружения АМАП, но и из контрлатеральных областей. Существуют данные о том, что точная пространственная корреляция наличия комплексов АМАП с выявленным РПЖ имеется только в 33 % случаев, что соответствует вероятности обнаружения РПЖ в смежных и несмежных областях [6–8].

В дифференциальной диагностике АМАП и аденокарциномы ПЖ существует ряд спорных вопросов. Наиболее значимый из них — дифференциация между АМАП как предиктором рака либо неполноценным взятием материала при биопсии. На сегодняшний день обнаружение АМАП является показанием для проведения повторной биопсии ПЖ [9–11]. Однако необходимость выполнения биопсии зоны АМАП, выявленной при повторной биопсии, у пациентов с первично отрицательным результатом не доказана.

Термин «атипичная мелкоацинарная пролиферация» был впервые предложен К. Iczkowski для характеристики ПЖ с признаками архитектурной и клеточной атипии, которые нельзя отнести к реактивной атипии, атипичской аденоматозной гиперплазии, простатической интраэпителиальной неоплазии или аденокарциноме ПЖ. АМАП не является предраковым состоянием, а выражает лишь неясность диагноза, т. е. при АМАП нельзя с уверенностью сказать, соответствует наблюдаемая картина аденокарциноме или доброкачественному изменению ПЖ [10].

В 18–75 % случаев под АМАП может скрываться фокус аденокарциномы [12]. Именно поэтому через 3 мес после биопсии рекомендуется проведение повторной по расширенной схеме, причем для повышения ее диагностической ценности NCCN (the National Comprehensive Cancer Network) рекомендует брать дополнительные биоптаты из участка атипии [13].

Тактика ведения пациентов с АМАП, диагностированной по результатам повторной биопсии ПЖ, на сегодняшний день изучена не в полной мере. Перспективные исследования не выполнялись.

Алгоритм обследования при подозрении на РПЖ в настоящее время помимо стандартных исследований (уровень простатического специфического антигена (ПСА), пальцевое ректальное исследование, биопсия под контролем ТРУЗИ) может включать высокоинформативный лучевой метод диагностики — мультипараметрическую магнитно-резонансную томографию (мпМРТ) [14–17].

При проведении повторной биопсии ПЖ взятие материала осуществляется из большего числа точек, чем при первичной. Недостаток таких способов — выполнение только систематической биопсии без прицельного ее характера из зоны АМАП [13, 18, 19].

При выявлении аденокарциномы в биоптате ПЖ описание морфолога может содержать указание на наличие сопутствующих комплексов АМАП.

Цель исследования — определение тактики ведения пациентов с выявленной изолированной зоной АМАП в материале повторной мультифокальной биопсии ПЖ.

Материалы и методы

За период с 2012 по 2015 г. были обследованы 494 пациента с отрицательным результатом первичной систематической биопсии ПЖ и сохраняющимся подозрением на РПЖ. Средний возраст — $66,8 \pm 7,4$ года. Первичную биопсию в основном (64 %) выполняли по месту жительства. Морфологическое исследование биоптата, а также пересмотр результатов первичной процедуры, проведенной по месту жительства, осуществляли в отделении патоморфологии РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова. По результатам первичной биопсии ПЖ пациенты распределились следующим

образом: АМАП выявлена у 52 (11 %) мужчин, простатическая интраэпителиальная неоплазия высокой степени – у 241 (49 %), простатическая интраэпителиальная неоплазия низкой степени – у 46 (9 %), доброкачественные изменения – у 155 (31 %).

В РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова всем пациентам были выполнены определение изоформ ПСА, пальцевое ректальное исследование, мпМРТ, ТРУЗИ и мультифокальная 24-точечная биопсия ПЖ с дополнительным целевым взятием материала из подозрительных зон. Биопсию выявленных при мпМРТ патологических изменений осуществляли методом когнитивного фьюжн под контролем ТРУЗИ с учетом зональной анатомии ПЖ, описанной в протоколе мпМРТ схематично или на соответствующем бланке для последующей целевой навигации. После данной процедуры у 127 (25,7 %) пациентов обнаружена изолированная зона АМАП ПЖ (рис. 1).

Всем пациентам в анализируемой группе с выявленной зоной АМАП проводили не менее 3 биопсий ПЖ. Повторную и целевую биопсию выполнял 1 оператор с опытом проведения процедур под ультразвуковым контролем более 10 лет и ежегодным проведением более 300 биопсий ПЖ под контролем ТРУЗИ.

Пациенты с местно-распространенным и метастатическим РПЖ в исследование не включались. Повторную мультифокальную биопсию осуществляли в среднем через 12,2 мес после первичной процедуры. Целевую биопсию зоны АМАП проводили в среднем через 3,8 мес после повторной процедуры.

Определение уровня свободного и общего ПСА в сыворотке крови выполняли методом иммуноферментного анализа.

Медиана общего ПСА перед первичной биопсией составила 7,5 нг/мл, перед повторной – 7,4 нг/мл. Уровень свободного ПСА определяли только перед повторной биопсией; медиана его составила 1,30 нг/мл. Уровень [-2]проПСА на момент анализа результатов был определен у 189 пациентов, что позволило рассчитать индекс здоровья ПЖ, медиана которого составила 31,0 (табл. 1).

Ультразвуковое исследование ПЖ выполняли на сканере экспертного класса с применением ректального датчика, имеющего частоту 5–9 МГц в 2 взаимно перпендикулярных плоскостях (поперечной и продольной). В ходе мультимодального сканирования использовали стандартный В-режим, а также режимы цветового доплеровского и энергетического картирования, тканевой гармоники (ТНГ) и масштабирования изображения (Pan Zoom).

В протоколе описания ТРУЗИ отражали данные об объеме ПЖ и ее переходной (центральной) зоны, о наличии гетерогенных узловых образований в переходной (центральной) или периферической зоне ПЖ, асимметрии контуров ПЖ или их локальном выбуха-

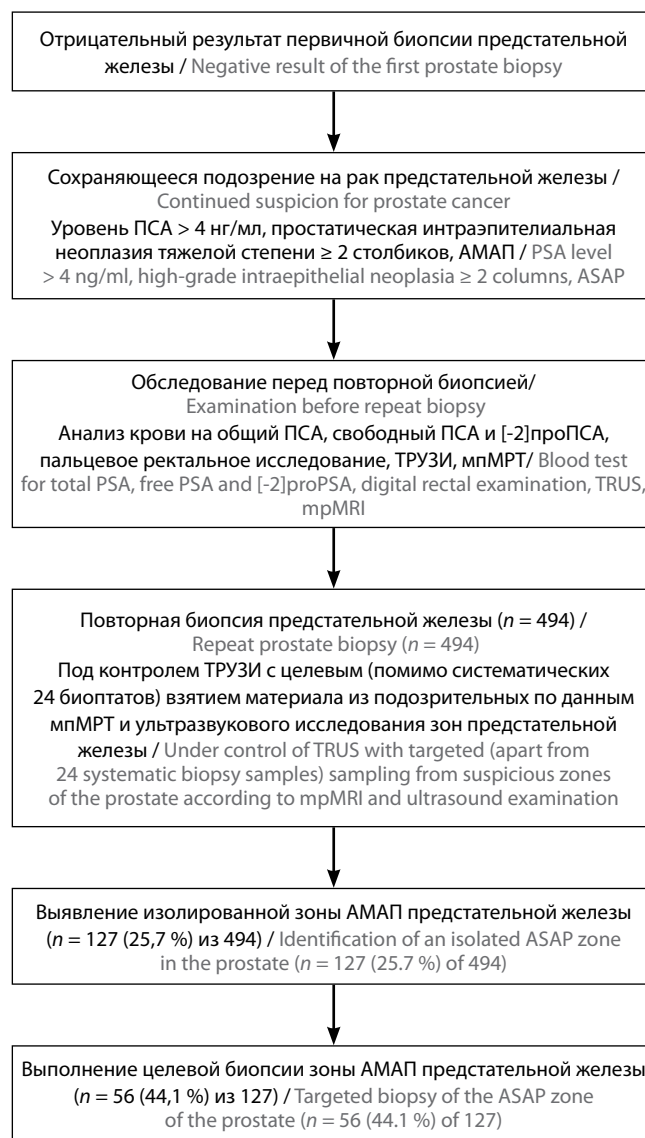


Рис. 1. Дизайн исследования при изучении роли целевой биопсии из зоны АМАП, выявленной по результатам повторной мультифокальной биопсии предстательной железы. АМАП – атипичная мелкоакцинарная пролиферация; ПСА – простатический специфический антиген; ТРУЗИ – трансректальное ультразвуковое исследование; мпМРТ – мультипараметрическая магнитно-резонансная томография

Fig. 1. Study design for investigation of the role of targeted ASAP zone biopsy identified during repeat multifocal prostate biopsy. ASAP – atypical small acinar proliferation; PSA – prostate-specific antigen; TRUS – transrectal ultrasound; mpMRI – multiparameteric magnetic resonance imaging

нии. Подробно описывали выявленные подозрительные на злокачественное поражение очаги с указанием их локализации. В последующем выполняли биопсию ПЖ и помимо систематического ее характера осуществляли целевой забор материала из подозрительных зон. Подозрительными в отношении РПЖ считали гипоехогенные очаги с нечетким контуром и усиленным кровотоком. Каждый очаг оценивали по 4-балльной шкале следующим образом: 0 – определенное отсутствие опухоли; 1 – опухоль нельзя

Таблица 1. Показатели изоформ ПСА и его расчетных значений перед повторной биопсией предстательной железы (n = 494)

Table 1. Measured PSA isoforms and their calculated values before repeat prostate biopsy (n = 494)

Показатель Feature	Медиана (межквартильный размах) Median (interquartile range)	
	Все пациенты All patients	Пациенты с изолированной зоной АМАП Patients with isolated ASAP zone
Общий ПСА, нг/мл Total PSA, ng/ml < 4 (n = 67); 4–10 (n = 269); > 10 (n = 158)	7,4 (5,3–11,7)	6,7 (5,1–10,3)
Свободный ПСА, нг/мл Free PSA, ng/ml	1,30 (0,85–1,88)	1,37 (0,82–2,03)
ПСА 4,0–10,0 нг/мл PSA 4.0–10.0 ng/ml		
свободный/общий ПСА, % free/total PSA, %	18,1 (14,3–22,6)	19,2 (15,3–24,6)
плотность общего ПСА к объему предстательной железы, нг/мл/см ³ total PSA density relative to prostate volume, ng/ml/cm ³	0,13 (0,09–0,17)	0,13 (0,09–0,16)
плотность общего ПСА к объему переходной зоны, нг/мл/см ³ total PSA density relative to transition zone volume, ng/ml/cm ³	0,21 (0,15–0,32)	0,20 (0,15–0,30)
индекс здоровья предстательной железы (PHI = проПСА/свободный ПСА × √общий ПСА) prostate health index (PHI = proPSA/freePSA × √totPSA)	31,0 (24,8–41,4)	30,9 (25,5–39,2)

Примечание. Здесь и в табл. 2: ПСА – простатический специфический антиген; АМАП – атипичная мелкоацинарная пролиферация.

Note. Here and in Table 2: PSA – prostate-specific antigen; ASAP – atypical small acinar proliferation.

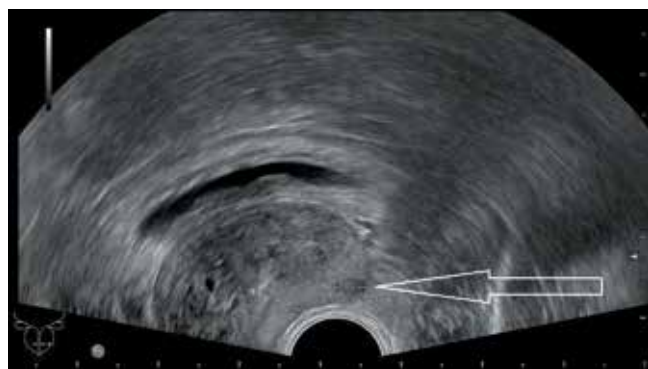


Рис. 2. Трансректальное ультразвуковое исследование с подозрительным в отношении рака предстательной железы гипохойчным участком в периферической зоне (3 балла – определенное наличие опухоли)
Fig. 2. Transrectal ultrasound with a hypoechoic area in the peripheral zone suspicious for prostate cancer (3 points – determined tumor)

исключить; 2 – высокая вероятность наличия опухоли; 3 – определенное наличие опухоли (рис. 2) [20].

Процедуры повторной и целевой биопсии проводили при наличии письменного согласия пациентов после выполнения полного комплексного обследования, предусмотренного протоколом исследования.

Перед повторной биопсией проводили мпМРТ органов таза на магнитно-резонансном томографе с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл с использовани-

ем поверхностной катушки. Протокол сканирования позволял дать заключение в соответствии с требованиями PI-RADSv2 и включал следующие последовательности: T2-взвешенные изображения (ВИ) в 3 плоскостях, T2-ВИ с подавлением сигнала от жировой ткани в коронарной плоскости, T1-ВИ в аксиальной плоскости, динамическую мпМРТ с контрастным усилением, диффузионно-взвешенное исследование при значениях фактора диффузии b 0, 1000 и 3000 с/мм² с построением карт измеряемого коэффициента диффузии. Измерения коэффициента диффузии проводили для значения b 1000 с/мм². Введение контрастного вещества осуществляли согласно стандартам внутривенно болюсно из расчета 0,1 ммоль/кг. Оценку очагов, выявленных при мпМРТ, проводили по шкале PI-RADSv2. Подозрительными в отношении РПЖ при проведении мпМРТ считались гипоинтенсивные на T2-ВИ очаги, характеризующиеся ограничением диффузии и очаговым накоплением контрастного вещества (рис. 3) [21–26].

Максимальное общее количество вколов биопсийной иглы при повторной процедуре составило 33, при исследовании целевой зоны АМАП – 27.

Пациентам с АМАП по результатам предыдущей биопсии проводили повторную прицельную мультифокальную биопсию ПЖ. Обе процедуры выполняли

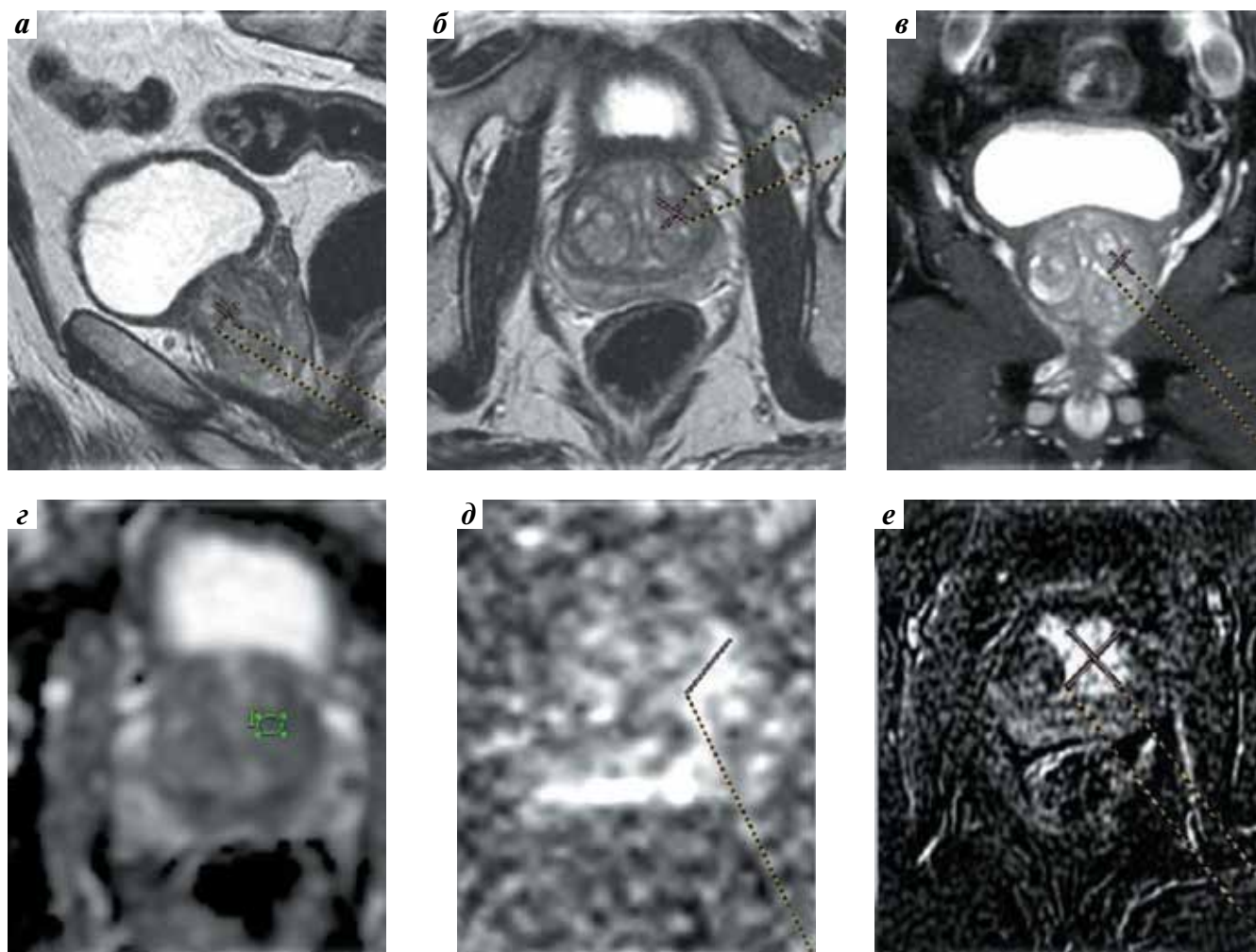


Рис. 3. Мультипараметрическая магнитно-резонансная томография предстательной железы пациента Ж., 56 лет, с подозрительным очагом в предстательной железе: а–в – T2-взвешенные изображения в 3 плоскостях; г – диффузионно-взвешенное исследование: карта измеряемого коэффициента диффузии при b 1000; д – диффузионно-взвешенное изображение при высоком факторе диффузии b 3000; е – контрастное усиление с построением субтракционного изображения; после целевой биопсии данной зоны в результатах гистологического исследования выявлена атипичная мелкоацинлярная пролиферация, после повторной целевой биопсии данной зоны выявлен рак предстательной железы с суммой баллов по шкале Глисона 6

Fig. 3. Multiparametric magnetic resonance imaging of the prostate of patient Zh., 56 years, with a suspicious lesion in the prostate: а–в – T2-weighted images in 3 planes; г – diffusion-weighted imaging: map of the apparent diffusion coefficient at b 1000; д – diffusion-weighted image at high diffusion factor b 3000; е – contrast enhancement on subtraction image; after targeted biopsy of this zone histological examination showed atypical small acinar proliferation, repeat targeted biopsy of this zone showed prostate cancer with Gleason score 6

под местной анестезией в амбулаторных условиях под контролем ТРУЗИ. Биопсию осуществляли с помощью системы, состоящей из автоматического устройства и одноразовых игл диаметром 18G. Каждый биопсийный столбик представляет собой ткань ПЖ длиной 20 мм.

Повторная биопсия включала 24 образца ткани систематического характера с дополнительным забором материала из подозрительных зон, выявленных при мпМРТ и ТРУЗИ. Количество прицельных биоптатов для 1 подозрительного очага колебалось от 2 до 9, в среднем – 3. Маркировка биоптатов с учетом зональной анатомии ПЖ необходима для вычисления локализации патологических очагов и расчета целевой зоны перед последующей биопсией [23].

Во время целевой биопсии производят взятие до 9 прицельных столбиков ткани из вертикального сектора ПЖ, в котором выявлена АМАП, а также осуществляют взятие такого же количества столбиков ткани из прилежащих секторов ПЖ, расположенных латеральнее и медиальнее сектора АМАП на расстоянии 1 см от него.

Шаг биопсийного устройства устанавливали на значение 20 мм. Особое внимание обращали на тщательность укладки полученных биоптатов в специальный контейнер. Полученный материал маркировали в зависимости от локализации в органе. Маркировка и укладка материала позволяет вычислить зону для последующего целевого забора материала в случае наличия подозрительного очага по гистологическим данным.

Деление ПЖ по сегментам, используемое в PI-RADSv2, предполагает 39 секторов/областей: 36 – для ПЖ, 2 – для семенных пузырьков и 1 – для уретрального сфинктера [23].

В ходе проведения работы 3 пациента были исключены из исследования: у 2 наблюдалась повышенная кровоточивость тканей, что не позволило выполнить повторную биопсию в полном объеме; еще у 1 пациента полученный биопсийный материал оказался неинформативным макроскопически вследствие его фрагментации из-за выраженной кистозной дегенерации гиперплазированной ПЖ.

В постпроцедурном периоде всем пациентам проводили антибиотикопрофилактику в течение 5 дней. После выполнения процедуры у половины пациентов наблюдались осложнения в виде микрогематурии и гемоспермии, не потребовавшие госпитализации и дополнительного лечения. У трети пациентов отмечались болевые ощущения и дискомфорт, у 1 пациента развился сепсис, что потребовало госпитализации и интенсивной терапии.

Морфологическое исследование биопсийного материала проводили в отделении патоморфологии РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова. Морфолог, принимавший участие в данном исследовании, имеет высшую квалификацию, опыт работы более 10 лет и специализируется на описании урологической патологии. В среднем 10 % гистологических препаратов было пересмотрено другим морфологом. Иммуногистохимическое исследование выполняли во всех случаях наличия признаков АМАП.

При изучении столбиков ткани ПЖ оценивали наличие или отсутствие злокачественной опухоли, степень дифференцировки опухоли по шкале Глисона, число пораженных опухолью столбиков и процент пораженной опухолью ткани, наличие сопутствующей и изолированной простатической интраэпителиальной неоплазии с учетом степени ее выраженности. Весь биопсийный материал был репрезентативным, что позволило сформулировать морфологическое заключение во всех случаях.

По результатам проведенного исследования была создана электронная база данных, включающая подробную характеристику первичной медицинской документации пациентов с отрицательной мультифокальной биопсией ПЖ в анамнезе, результаты проведенного в РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова комплекса клинично-лучевых диагностических исследований и морфологические заключения повторной и целевой биопсии.

При выявлении изолированной зоны АМАП в материале повторной мультифокальной биопсии ПЖ рекомендовалось проведение прицельной трансректальной биопсии этой зоны. Целевая биопсия зоны АМАП была выполнена 56 (44,1 %) из 127 пациентов, из них в исследование вошли 53 (3 пациен-

та исключены из анализа по причине отсутствия полных данных обследования). АМАП в 1 зоне была выявлена у 37 (70,0 %) из 53 пациентов, в 2 – у 13 (25,0 %), в 3 – у 3 (6,0 %).

Результаты

При целевой биопсии зоны АМАП РПЖ был обнаружен в 14 (26,4 %) из 53 случаев, из них у 13 (93,0 %) пациентов определялась сумма баллов по шкале Глисона 6, у 1 (7,0 %) – 7.

Пример мпМРТ таза пациента с выявленной зоной АМАП в подозрительном очаге приведен на рис. 3. После целевой биопсии данной зоны был выявлен РПЖ с суммой баллов по шкале Глисона 6.

На рис. 4 показаны пример гистологического строения АМАП, выявленной в материале повторной мультифокальной биопсии, и гистологическая картина целевой биопсии из данной зоны.

Среднее значение уровня ПСА в группе пациентов с РПЖ составило $6,8 \pm 3,0$ нг/мл, с доброкачественными изменениями – $9,3 \pm 6,5$ нг/мл, однако процент свободного ПСА по отношению к общему ПСА при РПЖ составил $16,2 \pm 7,8$ %, с доброкачественными изменениями – $23,3 \pm 7,7$ %; плотность ПСА у пациентов с РПЖ – $0,14 \pm 0,07$ нг/мл/см³, с доброкачественными изменениями – $0,15 \pm 0,12$ нг/мл/см³ (табл. 2).

Таблица 2. Значения ПСА и его расчетные показатели в группе пациентов с изолированной зоной АМАП, выявленной по результатам повторной процедуры и после целевой ее биопсии

Table 2. Measured PSA and its calculated values in patient group with isolated ASAP zone identified after repeat procedure and its targeted biopsy

Показатель Feature	Медиана ± стандартное отклонение Median ± Standard deviation	
	Рак предстательной железы (n = 14) Prostate cancer (n = 14)	Доброкачественные изменения (n = 39) Benign changes (n = 39)
Общий ПСА, нг/мл Total PSA, ng/ml	$6,8 \pm 3,0$	$9,3 \pm 6,5$
Отношение свободного и общего ПСА, % Ratio between total and free PSA, %	$16,2 \pm 7,8$	$23,3 \pm 7,7$
Плотность ПСА, нг/мл/см ³ PSA density, ng/ml/cm ³	$0,14 \pm 0,07$	$0,15 \pm 0,12$
Плотность ПСА переходной зоны, нг/мл/см ³ Transition zone PSA density, ng/ml/cm ³	$0,27 \pm 0,18$	$0,25 \pm 0,26$

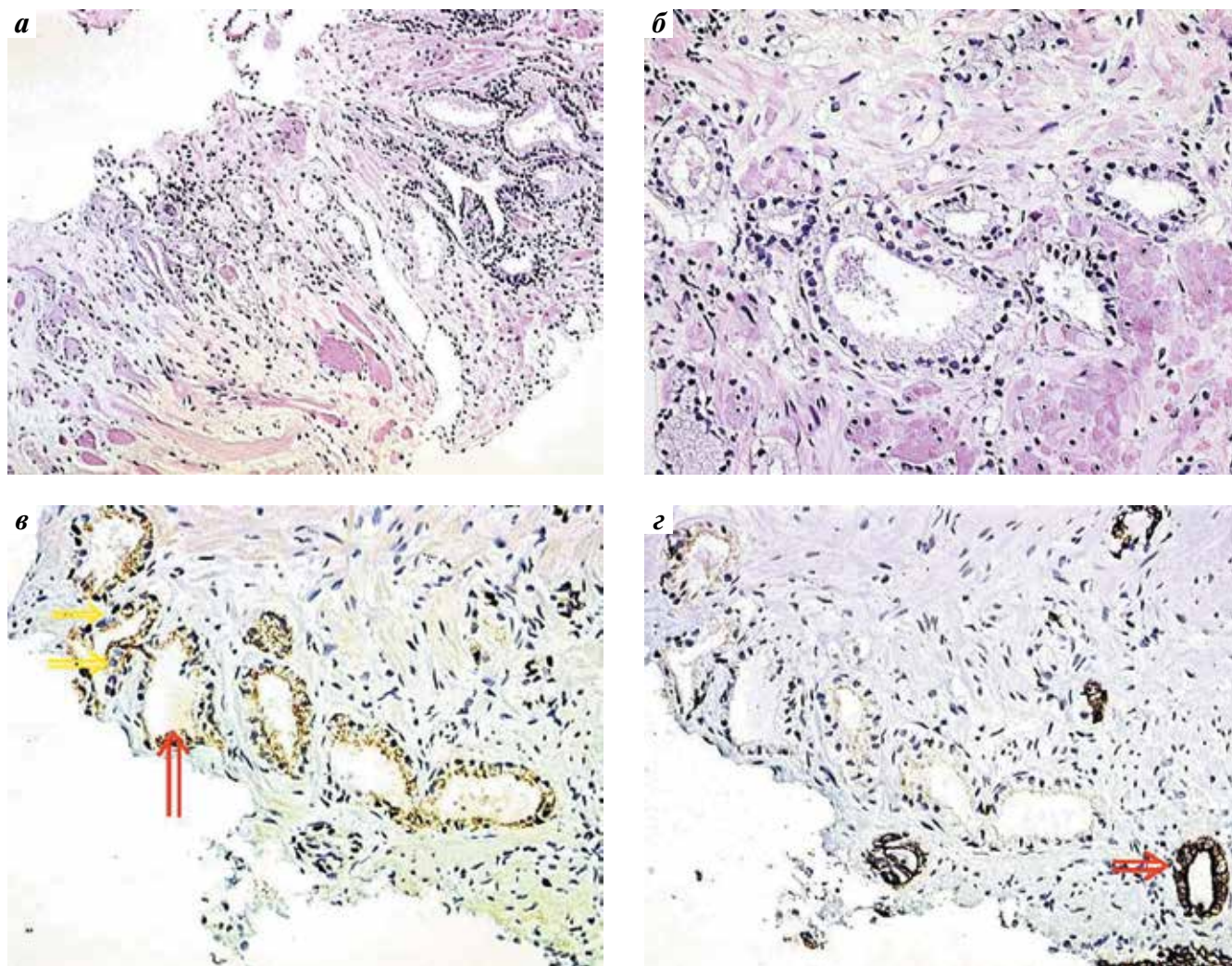


Рис. 4. Гистологические препараты пациента К., 60 лет, с атипической мелкоацинарной пролиферацией предстательной железы: а – выявленной при повторной биопсии; б – целевая биопсия данной зоны, выполненная через 2 мес, в результате определена атипическая мелкоацинарная пролиферация ($\times 200$); в – при иммуногистохимическом (ИГХ) исследовании с антителами к АМАСР – окрашивание цитоплазмы клеток (красная стрелка), при ИГХ-исследовании с антителами к р63 – отсутствие окрашивания ядра базальной клетки (желтая стрелка) в опухолевых железистых структурах ($\times 100$); з – при ИГХ-исследовании с НМВС (34 β E12) – отсутствие окрашивания базальных клеток (НМВ–), неопухолевая железистая структура (красная стрелка) – с окраской базальных клеток ($\times 200$). Заключение: рак предстательной железы (АМАСР+, P63– и НМВ–), сумма баллов по шкале Глисона 6

Fig. 4. Histological samples of patient K., 60 years, with atypical small acinar proliferation of the prostate: a – identified during repeat biopsy; б – targeted biopsy of this zone performed 2 months later, atypical small acinar proliferation was observed ($\times 200$); в – immunohistochemistry (IHC) with antibodies against AMACR – staining of cell cytoplasm (red arrow), IHC with p63 antibodies – absence of staining of the basal cell nuclei (yellow arrow) in cancerous glandular structures ($\times 100$); з – IHC with high molecular weight cytokeratins (34 β E12) – absence of basal cell staining (HMW–), non-cancerous glandular structure (red arrow) – with basal cell staining ($\times 200$). Conclusion: Prostate cancer (AMACR+, P63– and HMW–), Gleason score 6

По данным ТРУЗИ общий объем ПЖ в группе пациентов с выявленным РПЖ после целевой биопсии зоны АМАП колебался от 20,0 до 104,2 см³, объем переходной (центральной) зоны – от 8,8 до 70,1 см³, средние значения объемов составили 56,2 и 34,1 см³ соответственно. У пациентов с отрицательным результатом биопсии объем ПЖ был от 20,6 до 204,4 см³, объем переходной (центральной) зоны – от 7,4 до 163,0 см³, средние значения объемов составили 68,8 и 45,7 см³ соответственно.

В группе пациентов с выявленной изолированной зоной АМАП ($n = 127$) после повторной мультифокальной биопсии ПЖ подозрительные очаги по данным мпМРТ визуализировались у 57 (44,9 %) пациентов. Очаги АМАП в целевых столбиках по результатам мпМРТ были обнаружены у 15 (26,3 %) из 57 пациентов. Процедуру с целевым взятием материала из зоны АМАП при мпМРТ выполнили 6 пациентам, среди них РПЖ был диагностирован у 4 (66,7 %) пациентов. Однако среди всех 14 пациентов, у которых был

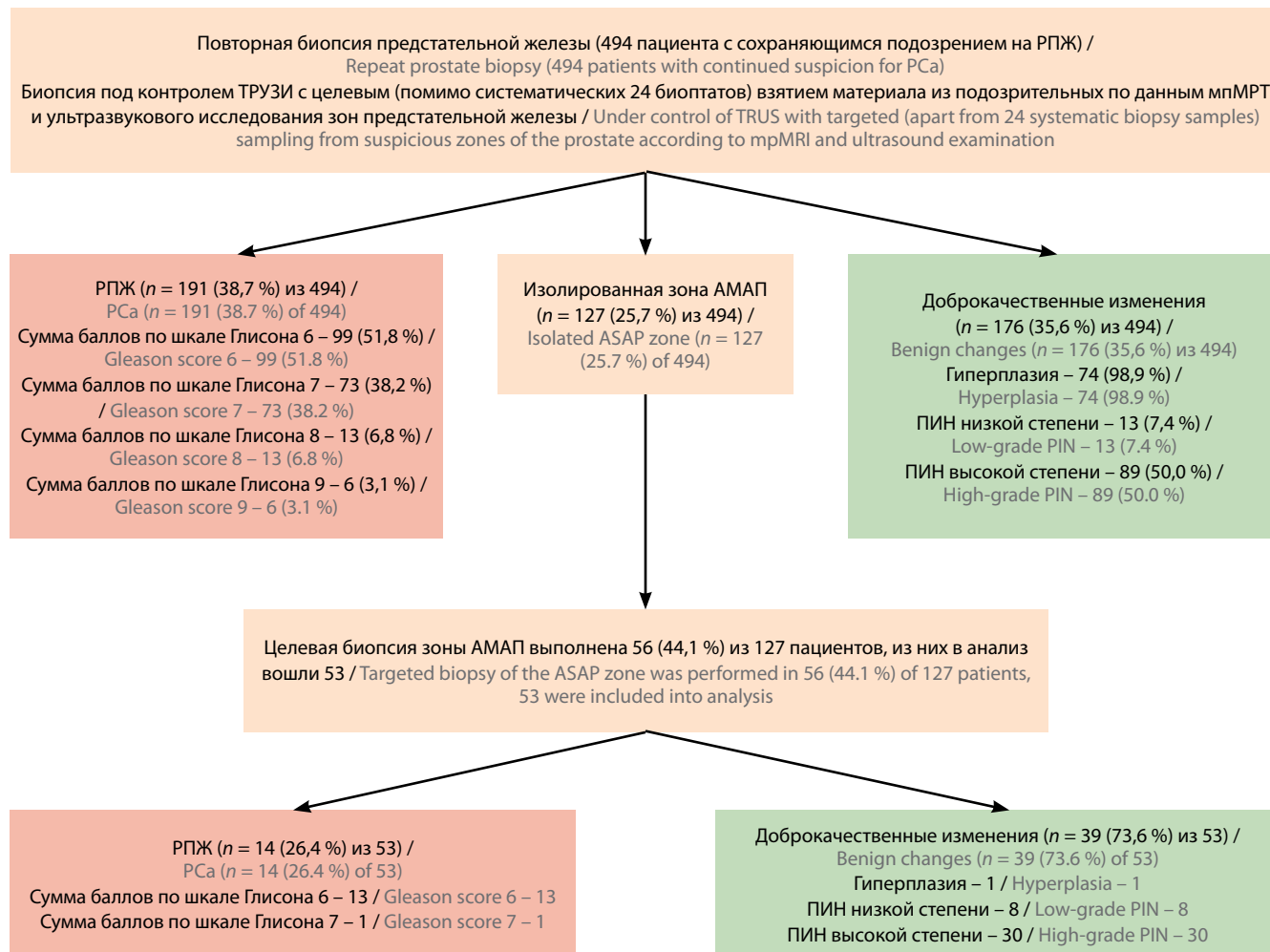


Рис. 5. Схема исследования с основными результатами. РПЖ – рак предстательной железы; ТРУЗИ – трансректальное ультразвуковое исследование; мпМРТ – мультипараметрическая магнитно-резонансная томография; АМАП – атипичная мелкоацинарная пролиферация; ПИН – простатическая интраэпителиальная неоплазия

Fig. 5. Study chart with the main results. PCa – prostate cancer; TRUS – transrectal ultrasound; mpMRI – multiparameteric magnetic resonance imaging; ASAP – atypical small acinar proliferation; PIN – prostatic intraepithelial neoplasia

выявлен РПЖ после целевой биопсии зоны АМАП, злокачественный процесс не был заподозрен по данным мпМРТ в 10 (71,4 %) случаях.

После проведенной повторной мультифокальной биопсии ПЖ у 18 (8,6 %) пациентов развились гнойно-септические осложнения, потребовавшие госпитализации со сменой схемы антибиотикотерапии и проведением внутривенной детоксикационной терапии. Данные осложнения развивались, как правило, на 3-и сутки постпроцедурного периода. У 2 пациентов на 2-е сутки после вмешательства была зарегистрирована острая задержка мочи, купированная катетеризацией мочевого пузыря. Пациенты после целевой биопсии зоны АМАП ПЖ не имели осложнений, потребовавших госпитализации. Процедура мультифокальной биопсии под контролем ТРУЗИ имела постпроцедурные проявления в виде микрогематурии, дискомфорта, болевых ощущений, ге-

моспермии, не потребовавшие госпитализации, поэтому не оказалась индифферентной для состояния здоровья и самочувствия среди всех опрошенных пациентов.

На рис. 5 представлены основные результаты исследования.

Заключение

Выявление зоны АМАП в материале повторной мультифокальной биопсии ПЖ – основание для дообследования пациентов. Выполнение расширенной биопсии данной зоны является одним из способов верификации диагноза для этой категории пациентов.

Отличительные признаки предлагаемого способа диагностики РПЖ у пациентов с АМАП – увеличение количества точек взятия материала (до 27), а также проведение повторной прицельной биопсии только целевой зоны АМАП без повторного взятия система-

тических биоптатов. Рекомендуется маркировка биоптатов ПЖ для последующего вычисления точной локализации патологического процесса.

Использование предлагаемого способа позволяет увеличить диагностическую эффективность повторной мультифокальной трансректальной биопсии ПЖ

у пациентов с АМАП в материале предыдущей мультифокальной биопсии.

Преимуществом способа является высокий уровень (до 26,4 %) диагностирования РПЖ у пациентов с АМАП в материале целевой мультифокальной биопсии из данной зоны.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Globocan 2012: estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. Available at: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx.
2. Океанов А.Е., Моисеев П.И., Левин Л.Ф. Статистика онкологических заболеваний в Республике Беларусь (2005–2014). Под ред. О.Г. Сукошко. Минск: РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова, 2015. [Okeanov A.E., Moiseev P.I., Levin L.F. Statistics of oncologic diseases in the Republic of Belarus (2005–2014). Ed. by O.G. Sukonko. Minsk: RNPTS OMR im. N.N. Alexandrova, 2015. (In Russ.)].
3. Сукошко О.Г., Красный А.С., Океанов А.Е. и др. Рак предстательной железы в Республике Беларусь: вчера, сегодня, завтра. *Здравоохранение* 2013;(11):34–42. [Sukonko O.G., Krasnyu A.S., Okeanov A.E. et al. Prostate cancer in the Republic of Belarus: yesterday, today and tomorrow. *Zdravookhraneniye = Healthcare* 2013;(11):34–42. (In Russ.)].
4. Leone A., Gershman B., Rotker K. et al. Atypical small acinar proliferation (ASAP): is a repeat biopsy necessary ASAP? A multi-institutional review. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2016;19(1):68–71. DOI: 10.1038/pcan.2015.52. PMID: 26857145.
5. Cheville J.C., Reznicek M.J., Bostwick D.G. The focus of “atypical glands, suspicious for malignancy” in prostatic needle biopsy specimens: incidence, histologic features, and clinical follow-up of cases diagnosed in a community practice. *Am J Clin Pathol* 1997;108(6):633–40. PMID: 9384444.
6. Wölters T., van der Kwast T.H., Vissers C.J. et al. False-negative prostate needle biopsies: frequency, histopathologic features, and follow-up. *Am J Surg Pathol* 2010;34(1):35–43. DOI: 10.1097/PAS.0b013e3181c3e3ce9. PMID: 19935058.
7. Maccagnano C., Gallina A., Roscigno M. et al. Prostate saturation biopsy following a first negative biopsy: state of the art. *Urol Int* 2012;89(2):126–35. DOI: 10.1159/000339521. PMID: 22814003.
8. Садченко А.В., Говоров А.В., Пушкарь Д.Ю., Васильев А.О. Сатурационная биопсия предстательной железы (обзор литературы). *Онкоурология* 2013;(3):70–5. [Sadchenko A.V., Govorov A.V., Pushkar' D.Yu., Vasil'ev A.O. Saturation biopsy of the prostate (review). *Onkourologiya = Oncourology* 2013;(3):70–5. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2013-9-3-70-75.
9. Юсупова И.П., Казиминова А.А. Сравнительная оценка экспрессии маркера D2-40 эндотелием лимфатических сосудов при атипичной мелкоацинарной пролиферации и аденокарциноме предстательной железы. *Бюллетень медицинских интернет-конференций* 2015;5(5):689–91. [Yusupova I.R., Kazimirova A.A. Comparative evaluation of the expression of marker D2-40 by endothelial of lymphatic vessels at atypical small acinar proliferation and adenocarcinoma of the prostate. *Byulleten' meditsinskikh internet-konferentsiy = Bulletin of Medical Internet Conferences* 2015;5(5):689–91. (In Russ.)].
10. Геворкян А.Р., Авакян А.Ю., Павлюк М.Д. Анализ результатов биопсий и ребиопсий предстательной железы в окружном урологическом отделении Западного административного округа г. Москвы за трехлетний период. Эффективная фармакотерапия. *Урология и нефрология* 2013;(1):11–3. [Gevorkyan A.R., Avakyan A.Yu., Pavlyuk M.D. Analysis of the results of biopsy and rebiopsy of prostate in district urology department of the Western Administrative District of the city of Moscow for a three-year period. *Effektivnaya farmakoterapiya. Urologiya i nefrologiya = Effective Pharmacotherapy. Urology and Nephrology* 2013;(1):11–3. (In Russ.)].
11. Казиминова А.А., Юсупова И.П. Атипичная мелкоацинарная пролиферация и аденокарцинома предстательной железы: структурно-биохимические сопоставления. *Уральский медицинский журнал* 2014;(8):91–6. [Kazimirova A.A., Yusupova I.R. Atypical small acinar proliferation and adenocarcinoma of the prostate: structural and biochemical mapping. *Ural'skiy meditsinskiy zhurnal = Ural Medical Journal* 2014;(8):91–6. (In Russ.)].
12. Курджиев М.А., Говоров А.В., Ковылина М.В., Пушкарь Д.Ю. Повторная трансректальная биопсия предстательной железы у пациентов с атипичной мелкоацинарной пролиферацией: оптимальные сроки и особенности проведения. *Онкоурология* 2009;(4):50–3. [Kurdzhiev M.A., Govorov A.V., Kovylyna M.V., Pushkar' D.Yu. Repeated transrectal prostate biopsy in patients with atypical small acina. *Onkourologiya = Oncourology* 2009;(4):50–3. (In Russ.)]. DOI:10.17650/1726-9776-2009-5-4-50-53.
13. Kawachi M.H., Bahnsen R.R., Barry M. et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: prostate cancer early detection. *J Natl Compr Canc Netw* 2010;8(2):240–62. PMID: 20141680.
14. Мищенко А.В. Комплексное магнитно-резонансное исследование в диагностике заболеваний внутренних половых органов у мужчин. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб, 2010. [Mischenko A.V. Complex magnetic resonance imaging in the diagnosis of the disease of internal genital organs in men. Author's abstract of thesis ... of doctor of medical sciences. Saint Petersburg, 2010. (In Russ.)].
15. Рубцова Н.А., Алексеев Б.Я., Мамонтова И.С. и др. Возможности МРТ в диагностике локализованной формы рака предстательной железы. *Медицинская визуализация* 2014;(1):124–6. [Rubtsova N.A., Alekseev B.Ya., Mamontova I.S. et al. Role of MRI in the diagnosis of localized prostate cancer. *Meditsinskaya vizualizatsiya = Medical Imaging* 2014;(1):124–6. (In Russ.)].
16. Fütterer J.J., Verma S., Hambrock T. et al. High-risk prostate cancer: value of multi-modality 3T MRI-guided biopsies after previous negative biopsies. *Abdom Imaging* 2012;37(5):892–6. DOI: 10.1007/s00261-011-9818-6. PMID: 22038330.
17. Bjurlin M.A., Meng X., Le Nobin J. et al. Optimization of prostate biopsy: the role of magnetic resonance imaging targeted biopsy in detection, localization and risk assessment. *J Urol* 2014;192(3):648–58. DOI: 10.1016/j.juro.2014.03.117. PMID: 24769030.
18. Mearini L., Costantini E., Bellezza G. et al. Is there any clinical parameter able to predict prostate cancer after initial diagnosis of atypical small acinar proliferation? *Urol Int* 2008;81(1):29–35. DOI: 10.1159/000137637. PMID: 18645268.
19. Leone L., Lacetera V., Montironi R. et al. Biopsy follow-up in patients with isolated atypical small acinar proliferation (ASAP) in prostate biopsy. *Arch Ital Urol Androl* 2014;86(4):332–5.

- DOI: 10.4081/aiua.2014.4.332.
PMID: 25641465.
20. Карман А.В., Леусик Е.А., Дударев В.С. Сатурационная трансректальная биопсия в диагностике рака предстательной железы у мужчин с отрицательным результатом первичной мультифокальной биопсии. Онкологический журнал 2014;8(31):31–40. [Karman A.V., Leusik E.A., Dudarev V.S. Saturation transrectal biopsy in prostate cancer diagnosing in men with negative primary multifocal biopsy. *Onkologicheskij zhurnal = Oncological Journal* 2014;8(31):31–40. (In Russ.)].
21. Boesen L., Noergaard N., Chabanova E. et al. Early experience with multiparametric magnetic resonance imaging-targeted biopsies under visual transrectal ultrasound guidance in patients suspicious for prostate cancer undergoing repeated biopsy. *Scand J Urol* 2015;49(1):25–34.
DOI: 10.3109/21681805.2014.925497.
PMID: 24922550.
22. Junker D., Schäfer G., Heidegger I. et al. Multiparametric magnetic resonance imaging/transrectal ultrasound fusion targeted biopsy of the prostate: preliminary results of a prospective single-centre study. *Urol Int* 2015;94(3):313–8. DOI: 10.1159/000365489. PMID: 25591786.
23. Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS). Available at: <http://www.acr.org/Quality-Safety/Resources/PIRADS/>.
24. Карман А.В., Леусик Е.А. Диагностические возможности системы PI-RADS у пациентов, перенесших первичную мультифокальную биопсию предстательной железы с негативными ее результатами. Онкологический журнал 2014;8(2):20–7. [Karman A.V., Leusik E.A. Diagnostic potential of PI-RADS for patients with negative results of initial multifocal biopsy. *Onkologicheskij zhurnal = Oncological Journal* 2014;8(2):20–7. (In Russ.)].
25. Bjurlin M.A., Meng X., Le Nobin J. et al. Optimization of prostate biopsy: the role of magnetic resonance imaging targeted biopsy in detection, localization and risk assessment. *J Urol* 2014;192(3):648–58.
DOI: 10.1016/j.juro.2014.03.117.
PMID: 24769030.
26. Franiel T., Stephan C., Erbersdobler A. et al. Areas suspicious for prostate cancer: MR-guided biopsy in patients with at least one transrectal US-guided biopsy with a negative finding – multiparametric MR imaging for detection and biopsy planning. *Radiology* 2011;259(1):162–72.
DOI: 10.1148/radiol.10101251.
PMID: 21233291.