

## Анализ результатов биопсий предстательной железы в лечебных учреждениях Екатеринбурга за 2000—2006 гг.

К.А. Ильин<sup>2</sup>, В.О. Магер<sup>2</sup>, С.Е. Завацкий<sup>2</sup>, А.В. Зырянов<sup>1</sup>, И.В. Баженов<sup>1</sup>, О.В. Журавлев<sup>1</sup>, Д.А. Деминов<sup>1</sup>, Я.В. Бершадский<sup>1</sup>, А.А. Баженов<sup>1</sup>, М.А. Франк<sup>3</sup>, Р.Ш. Шамуратов<sup>3</sup>, Е.А. Сафронова<sup>4</sup>, В.Б. Яковлев<sup>4</sup>, В.В. Третьяков<sup>5</sup>, А.С. Сушенцев<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Свердловская областная клиническая больница №1; <sup>2</sup>Свердловский областной онкологический диспансер;

<sup>3</sup>Городская клиническая больница №40 (Екатеринбург); <sup>4</sup>Екатеринбургский диагностический центр;

<sup>5</sup>Свердловский областной госпиталь инвалидов войн

### ANALYSIS OF PROSTATE GLAND BIOPSY FINDINGS IN CLINICS OF YEKATERINBURG FROM 2000 TO 2006

K.A. Ilyin<sup>2</sup>, V.O. Mager<sup>2</sup>, S.E. Zavatsky<sup>2</sup>, A.V. Zyryanov<sup>1</sup>, I.V. Badgenov<sup>1</sup>, O.V. Juravlyov<sup>1</sup>, D.A. Dyeminov<sup>1</sup>, Ya.V. Bershadsky<sup>1</sup>, A.A. Badgenov<sup>1</sup>, M.A. Frank<sup>3</sup>, R.Sh. Shamuratov<sup>3</sup>, Ye.A. Saffronova<sup>4</sup>, V.B. Yakovlev<sup>4</sup>, V.V. Tretyakov<sup>5</sup>, A.S. Sushentsev<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Sverdlovsk Regional Clinical Hospital №1, <sup>2</sup>Sverdlovsk Regional Oncologic Dispensary,

<sup>3</sup>City Clinical Hospital №40 (Yekaterinburg), <sup>4</sup>Yekaterinburg Diagnostic Centre, <sup>5</sup>Sverdlovsk Regional Hospital For War Invalids

**Introduction.** New facilities in the diagnosis of prostate cancer and their wide introduction into the every-day practice bring about significant changes in the epidemiology of this clinical entity.

The application of screening tests with biopsy has led to developing of heterogeneous diagnostic contingents. They are characterized by various methods of forming, by stage of disease revealed on the first level of medical aid, by demographic indices.

**Objective.** To evaluate the structure of the diagnostic contingents formed in the patient care institutions of Sverdlovsk region we analyzed the findings of the prostate biopsies performed.

**Subjects and methods.** The results of 3133 prostate biopsies carried out in five patient care institutions of Yekaterinburg for a period from 2000 to 2006 were analyzed taking into account the specificity of these institutions. All the biopsies were carried out transrectally, under the control of ultrasound.

**Results.** Significant differences in grouping according to the stages of newly determined cases of the disease were obtained depending on the profile of the patient care institution.

**Conclusion.** When evaluating the diagnosis of the prostate cancer it is necessary to take into consideration the heterogeneity of the diagnostic contingents depending on the profile of the patient care institution. The percentage of the positive biopsies findings and grouping according to the stages of newly determined cases, on the whole, may serve as epidemiologic indices.

### Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) является важной медико-биологической и социальной проблемой. В последние годы это заболевание выходит на первое место по темпам роста среди онкологической патологии у мужчин [1, 2]. Характеризуя эпидемиологию РПЖ, необходимо учитывать высокую распространенность этого заболевания в популяции [3]. Однако далеко не каждый мужчина, имеющий очаги карциномы в предстательной железе (ПЖ), испытывает клинические проявления РПЖ в течение своей жизни, так как известно, что многие пациенты умирают не от РПЖ, а вместе с ним от других, чаще всего сердечно-сосудистых заболеваний [4]. В связи с этим целью программ по раннему выявлению болезни является не диагностика всех карцином в мужской популяции, а выявление летальных фенотипов опухоли [5]. Таким образом, важнейшая задача при установленном диагнозе РПЖ — определение потенциала злокачественности опухоли, ее способность со временем реализоваться в заболевание с клинической картиной [6]. Современные исследования показали, что локальный высокодифференцированный РПЖ мо-

жет развиваться в течение многих лет, так и не причинив беспокойства его хозяину [7, 8]. Тем не менее в настоящее время не существует надежных критериев, по которым можно было бы прогнозировать дальнейшее поведение вновь выявленного РПЖ [9, 10].

Большинство специалистов полагают, что наблюдаемый рост заболеваемости РПЖ в России и западных странах обусловлен не биологическим изменением поведения опухоли в популяции, а происходит в результате улучшения диагностики [1, 11].

На протяжении многих лет пальцевое ректальное исследование являлось единственным методом диагностики ранних форм РПЖ [12]. Последнее десятилетие характеризуется широким внедрением в клиническую практику новых диагностических возможностей. К ним относится использование простатспецифического антигена (ПСА) и трансректального ультразвукового сканирования ПЖ. Выполнение этих исследований теперь возможно практически в каждом городе Свердловской области. Известно, что использование ПСА может приблизить момент постановки диагноза РПЖ, т.е. способствует более раннему выявлению болезни [13]. По данным скрининговых про-

грамм, около 10% участвующих в них мужчин имеют повышенный уровень ПСА (> 4 нг/мл), что может служить показанием к выполнению биопсии ПЖ (БПЖ) [14]. Объединенные в метаанализ данные научной литературы показывают, что БПЖ в группе лиц с уровнем ПСА > 4 нг/мл позволяет выявить рак в каждом 2—8-м случае. Такое широкое колебание зависит от ряда причин, в частности, от числа взятых из ПЖ биоптатов. Исследования продемонстрировали, что стандартная БПЖ из 6 точек не выявляет рак в 20—30% случаев [15]. Биопсийный протокол может быть расширен до 10, 12, 14 вколов. Существует методика взятия нескольких десятков биоптатов [16]. Однако оптимальный протокол до сих пор не определен, поскольку расширенные агрессивные методики выполнения БПЖ приводят к обнаружению малых, клинически не значимых опухолей, что не является редкостью при таком распространении болезни в популяции [17]. Это приводит к гипердиагностике и неэффективности лечения у ряда больных [18]. С другой стороны, поскольку повышение уровня ПСА может быть обусловлено причинами, не связанными с РПЖ (чаще всего аденома ПЖ), значительная часть мужчин подвергаются напрасному инвазивному исследованию. В связи с этим не все специалисты в обязательном порядке назначают БПЖ при повышенном уровне ПСА. На процесс принятия решения о выполнении БПЖ в данной ситуации также влияют возраст больного, т.е. ожидаемая продолжительность его жизни, и наличие интеркуррентных заболеваний [19].

Скрининговые мероприятия по раннему выявлению болезни проводят в интактной популяции асимптомных мужчин, у которых предполагается наличие болезни [20]. Диагностические контингенты, формируемые в устойчивой структуре медицинской помощи населению, отличаются от скрининговых групп. Это лица, уже обратившиеся за медицинской помощью и имеющие ту или иную симптоматику, связанную или не связанную с РПЖ. Чаще всего наблюдают симптомы нижних мочевых путей, обусловленные аденомой ПЖ, роль которой в уровне и кинетике ПСА активно уточняется в последние годы [17, 21]. Другим отличием диагностического контингента лечебного учреждения (ЛУ) от скрининговой группы является то, что пациенты, обратившиеся за медицинской помощью, проходят предскрининговые тесты, которые могут служить показанием к определению ПСА или отказу от этого исследования [22].

Таким образом, показания к выполнению БПЖ, биопсийные протоколы, а следовательно, и получаемые результаты могут варьировать. Диагностические контингенты ЛУ по своей структуре не идентичны скрининговым, так как методы формирования таких контингентов различны. Следовательно, для четкого уяснения состояния диагностического процесса необходим сравнительный анализ данных, полученных в лечебных учреждениях различного профиля, занимающихся диагностикой РПЖ и выполняющих БПЖ.

Таблица 1. Результаты биопсий, выполненных в ООД в период с 2001 по 2006 г.

Год	Число биопсий	Число случаев выявления РПЖ	Процент позитивных результатов
2001	97	57	58,8
2002	432	256	59,3
2003	475	244	51,4
2004	345	223	64,6
2005	404	246	60,9
2006	271	146	53,9

Таблица 2. Общее число биопсий, проведенных в трех ЛУ в период с 2000 по 2006 г.

ЛУ	Число биопсий	Число случаев выявления РПЖ	Процент позитивных результатов
ООД*	2024	1172	57,9
ОКБ №1*	661	422	63,8
ГКБ №40	130	46	35,4

\*С учетом повторных биопсий.

**Цель исследования** — оценить структуру диагностических контингентов, формируемых в лечебных учреждениях Свердловской области при помощи анализа результатов проведенных БПЖ.

**Материалы и методы**

Нами проведено многоцентровое исследование результатов БПЖ, выполненных в пяти ЛУ Екатеринбурга в период с 2000 по 2006 г.: Свердловский областной онкологический диспансер (ООД), Областная клиническая больница №1 (ОКБ №1), Городская клиническая больница №40 (ГКБ №40), Госпиталь инвалидов войн (ГИВ) и Екатеринбургский диагностический центр (ЕДЦ). Прикрепленные территории данных ЛУ охватывают население Свердловской области и областного центра. Пациенты с подозрением на злокачественное новообразование ПЖ были направлены

на проведение биопсии. Все биопсии выполняли трансректально, под ультразвуковым наведением в стандартном протоколе из 6 точек. В ООД и ОКБ №1 наряду с 6-точковым протоколом использовались 8, 10, 12-точковые протоколы, а также сатурационная биопсия. Всего в пяти ЛУ за указанный период времени было выполнено 3133 биопсии. Данные собраны при анализе регистрационных журналов, которые ведутся в соответствующих отделениях ЛУ.

**Результаты**

Полученные данные сгруппированы в таблицы. В табл. 1 показаны результаты биопсийной диагностики РПЖ у пациентов, направленных в ООД в период с конца 2000 г. до 2006 г. включительно. В табл. 2 представлены результаты биопсий, проведенных в трех ЛУ в период с 2000 по 2006 г. На рис. 1 отражено распределение вновь выявленных верифицированных случаев РПЖ по стадиям в зависимости от профиля ЛУ.

**Обсуждение**

По нашим данным, ООД, ОКБ №1, ГKB №40, ЕДЦ и ГИВ за указанный период времени фактически являются единственными ЛУ, где БПЖ была выполнена по стандартной общепринятой методике. Пункционные цитологические исследования, проводящиеся в некоторых ЛУ области в настоящий момент, не могут являться достаточно объективными для верификации РПЖ и составления программы лечения. Число этих исследований крайне невелико, и всем пациентам, направленным в областные центры, была повторно выполнена биопсия по стандартной методике. В связи с этим можно считать, что перечисленные выше ЛУ осуществляли все БПЖ на территории Свердловской области. Расчетные данные свидетельствуют о высоком проценте позитивных результатов биопсий (ПРБ) в ООД и ОКБ №1 (58 и 64 соответственно). Рак диагностирован у каждого второго пациента и более. Мы расцениваем это как следствие специализации соответствующих отделений данных ЛУ, в которые с прикрепленных территорий поступают больные, в том числе и с запущенными формами РПЖ. Группировка по стадиям такова, что около 3/4 вновь выявленных случаев заболевания в ООД и ОКБ №1 приходится на местно-

распространенные и генерализованные формы заболевания (см. рис. 1, а, б). У большинства таких больных клинический диагноз не вызывает сомнений, и биопсия является верификационной — она необходима для морфологического подтверждения наличия заболевания и назначения специального лечения. Такая концентрация больных приводит к повышению числа ПРБ. По данным урологического отделения ГKB №40, рак обнаружен только у каждого третьего пациента из всех подвергнутых БПЖ. Это соотношение более соответствует данным, получаемым в скрининговых программах, где, как правило, оно равно 1:3—1:4. Группировка по стадиям вновь выявленных случаев РПЖ такова, что 2/3 приходится на рак, диагностированный на локальной стадии болезни (см. рис. 1, в). Причина этого — отсутствие специализированного приема и концентрации больных с запущенными формами заболевания. Процент ПРБ может быть еще более уменьшен, если расширять показания к биопсии, например, придерживаться более низкого критического порога ПСА, оптимальное значение для которого до сих пор не определено [23]. Это позволяет выявить рак у тех мужчин, уровень ПСА которых ниже условного значения 4 нг/мл. Считается, что у больных данной группы результаты радикального лечения в плане безрецидивной выживаемости могут быть лучше [24]. Тем не менее приходится учитывать то, что понижение порога ПСА приводит к увеличению числа пациентов, подвергшихся напрасной биопсии, а также к выявлению опухолей со значительно менее изученным биологическим потенциалом и прогнозом прогрессии [25].

Представленные из ЕДЦ и ГИВ данные не сопровождаются указанием на клиническую стадию болезни, определяемую на момент получения результатов биопсии. Обращает внимание существенное различие доли ПРБ, которая составила 20 и 54,4% в ЕДЦ и ГИВ соответственно (всего выполнено: в ЕДЦ — 250 биопсий, в ГИВ — 68). Это различие, на наш взгляд, объясняется разнородностью диагностических контингентов. В данном случае речь может идти о возрастной структуре пациентов, которая в случае ГИВ тяготеет к превалированию лиц пожилого и старческого возраста. Известно, что РПЖ является функцией воз-

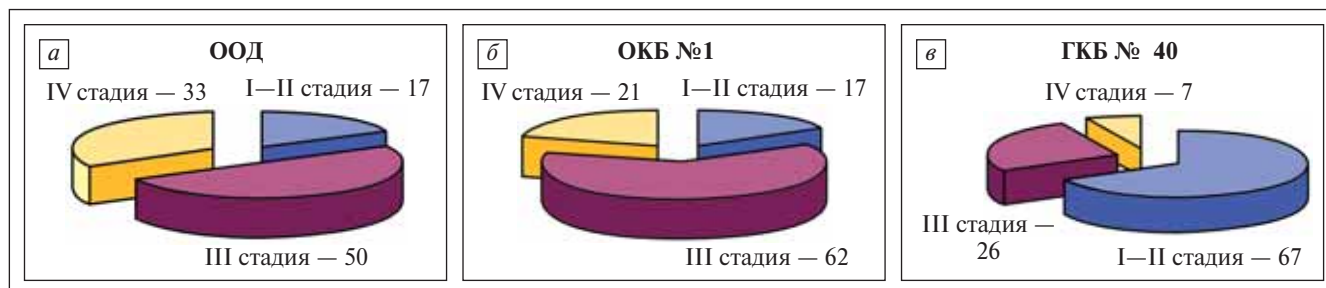
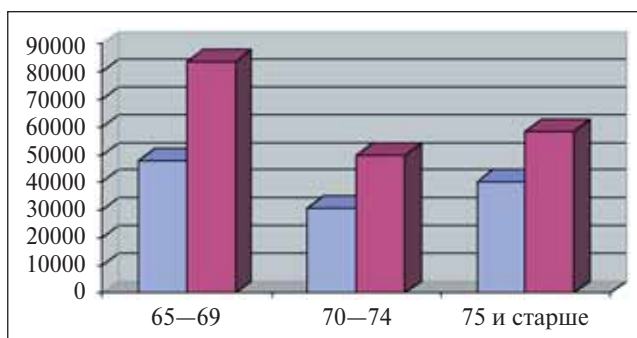


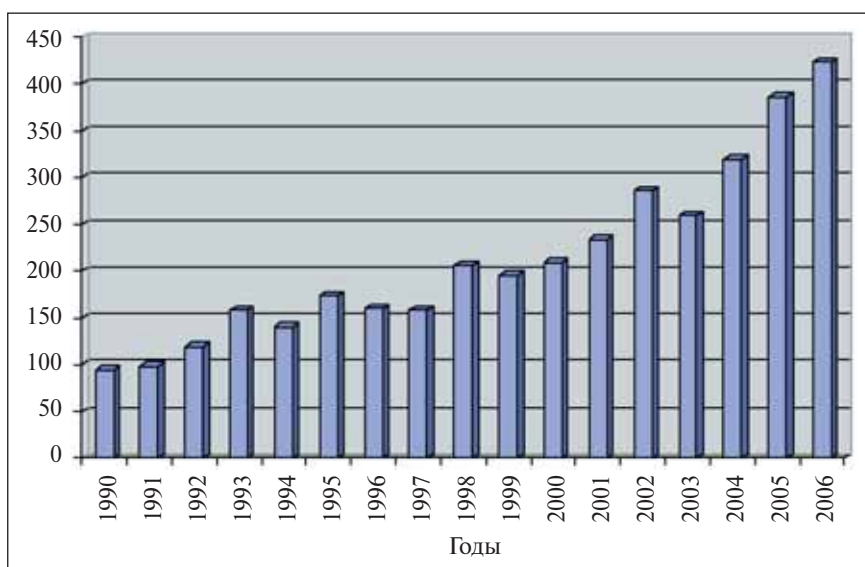
Рис. 1. Распределение вновь выявленных случаев заболевания (в %) по стадиям: а — в ООД; б — в ОКБ №1; в — в ГKB №40



**Рис. 2.** Численность мужского населения Свердловской области в возрастных промежутках 65—69, 70—74, 75 лет и старше (по данным на 1990 и 2007 г.)

раста, и ежегодный риск заболевания повышается с числом прожитых лет [18]. Гистологическая распространенность РПЖ в популяции мужчин старше 50 лет достигает 30% и нарастает до 41% у 70-летних, а у 80-летних встречается в 57% случаев [3,26].

Население России претерпевает процесс старения, проявляющийся в снижении числа молодых, росте доли пожилых людей и увеличении среднего возраста живущих [27]. Население Свердловской области также не стало исключением. На рис. 2 показано, как увеличилась численность мужчин старше 65 лет в 2007 г. по сравнению с 1990 г. Относительный прирост в этой возрастной группе за 17 лет составил 61%. Данные тенденции свидетельствуют о том, что в структуре населения, обращающегося за медицинской помощью, доля больных геронтологического профиля неуклонно возрастает. С учетом широкого распространения РПЖ у пожилых в виде субклинических форм болезни и современных возможностей их выявления клиницисты неизбежно столкнутся



**Рис. 3.** Рост числа мужчин старше 65 лет с впервые установленным диагнозом РПЖ в Свердловской области

с нарастающим числом пожилых пациентов, выбор тактики лечения которых является далеко не простой задачей. Это подтверждается и тем, что, несмотря на имеющуюся возможность более ранней диагностики РПЖ, свыше 70% впервые выявленных случаев заболевания приходится на возрастную группу мужчин старше 65 лет без динамики абсолютного и относительного уменьшения этой возрастной когорты в структуре заболеваемости (рис. 3).

Позитивный прогноз положительного результата биопсии в группе онкологической сети выше, чем в группе, сформированной в общей лечебной сети. Относительное число ПРБ в ЛУ, где оказывается специализированная уроонкологическая помощь, является показателем, косвенно характеризующим состояние онкологической помощи на прикрепленных территориях — чем оно выше, тем выше онкологическая запущенность. ПРБ в общей лечебной сети более характеризует онкологическую настороженность. Небольшое число ПРБ может свидетельствовать в пользу высокой онкологической настороженности, способствующей расширению показаний к выполнению биопсии. Оптимальный процент ПРБ в работе онкоучреждения и ЛУ общей сети в настоящий момент не определен. Отсутствуют данные по сравнению с другими регионами. Этот показатель зависит от уровня диагностики на местах, широты охвата населения профилактическими осмотрами, показаний к биопсии, числа вколов, демографических характеристик региона.

С учетом того, что современные требования к БПЖ подразумевают наличие высокотехнологичного оборудования и профессиональных кадров (в том числе и патоморфологического звена), данный вид

исследований не может считаться рутинным. За исключением инцидентальных злокачественных процессов, выявляемых в хирургическом материале после операции по поводу аденомы ПЖ, все вновь диагностируемые и морфологически верифицированные случаи РПЖ проходят через этап специализированной биопсии в соответствующем кабинете. Поскольку такие кабинеты на территории областного центра и области могут быть учтены, то возможно проведение эффективного мониторинга состояния медицинской помощи в данном разделе онкологии. Для успешного анализа результатов этого вида медицинской деятельности необходимо разработать единое стандартное документиро-

вание. Создание единой формы отчетности, например «биопсийного журнала», позволило бы корректно оценивать показания, инициирующие биопсию (включая данные скрининговых тестов), группировку по клиническим стадиям диагностируемых контингентов, возрастную разнородность контингентов. Патоморфологическая оценка злокачественности вновь выявляемых опухолей во времени и с учетом территории проживания позволила бы вести наблюдение за биологическим поведением опухоли в популяции.

### Заключение

В данной статье за рамками обсуждения остались вопросы интенсивности применения диагностики и лечения в популяции мужчин, процесс миграции стадии в сторону более ранних форм болезни и изменения в выживаемости больных РПЖ с приходом современных средств раннего выявления болезни. Комплекс этих вопросов может и должен быть подвергнут эпидемиологическому анализу оценить сложившуюся ситуацию, скорректировать результаты работы и тем самым оптимизировать региональ-

ную программу борьбы с раком. Без подобного рода информации невозможно стратегическое планирование медицинской помощи на уровне такого крупного региона, каким является Свердловская область.

### Выводы

1. При оценке состояния диагностики РПЖ следует учитывать разнородность диагностических контингентов в зависимости от профиля ЛУ.

2. Процент ПРБ может быть использован как аналитический показатель, характеризующий состояние онкологической помощи населению в плане диагностики РПЖ. При этом необходимо сопоставление данного показателя с группировкой по стадиям вновь выявленных случаев РПЖ и возрастной структурой диагностического контингента.

3. Для эффективного мониторинга состояния диагностической работы по выявлению РПЖ необходима интеграция усилий всех специалистов, сталкивающихся с данным заболеванием, а также единая форма документирования получаемых в ходе работы результатов.

### Литература

1. Матвеев Б.П. Клиническая онкоурология. М.; 2003. с. 435—44.
2. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения России и стран СНГ в 2005 г. Вестн РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2007; 18(2)(прил. 1):52—89.
3. Sakr W.A., Haas G.P., Cassin B.F. et al. The frequency of carcinoma and intraepithelial neoplasia of the prostate in young male patients. J Urol 1993;150:379—85.
4. Satariano W.A., Ragland K.E., Van Den Eeden S.K. Cause of death in men diagnosed with prostate carcinoma. Cancer 1998;83(6):1180—8.
5. Scardino P.T., Weaver R., Hudson A.L. Early detection of prostate cancer. Hum Pathol 1992; 23(3):211—22.
6. Coldman A.J., Phillips N., Pickles T.A. Trends in prostate cancer incidence and mortality: an analysis of mortality change by screening intensity. CMAJ 2003;168(1):31—5.
7. Holmberg L., Bill-Axelsson A., Helgesen F. et al. A randomized trial comparing radical prostatectomy with watchful waiting in early prostate cancer. NEJM 2002;347(11):781—9.
8. Albertsen P.C., Hanley J.A., Fine J. 20-year outcomes following conservative management of clinically localized prostate cancer. JAMA 2005;293(17):2095—101.
9. Pu Y.-S., Fujimoto H., Kakizoe T., Myers R. The 18th International Symposium: controversies in prostate cancer diagnosis and treatment. Jpn J Clin Oncol 2005;35(11):680—9.
10. Johansson J.-E., Andersson O., Andersson S.-O. et al. Natural history of early, localized prostate cancer. JAMA 2004;291(22):2713—9.
11. Jemal A., Ward E., Wu X. et al. Geographic patterns of prostate cancer mortality and variations in access to medical care in the United States. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005;14(3):590—5.
12. Маринбах Е.Б. Рак предстательной железы. М.: Медицина; 1989.
13. Gann P.H., Hennekens C.H., Stampfer M.J. A prospective evaluation of plasma prostate-specific antigen for detection of prostate cancer. JAMA 1995;273(4):289—94.
14. Keetch D.W., McMurtry J.M., Smith D.S. et al. Prostate specific antigen density versus prostate specific antigen slope as predictors of prostate cancer in men with initially negative prostatic biopsies. J Urol 1996;156:428—31.
15. Presti J.C. Jr., Chang J.J., Bhargava V. et al. The optimal systematic prostate biopsy scheme should include 8 rather than 6 biopsies: results of a prospective clinical trial. J Urol 2000;163(1):163—6.
16. Stewart C.S., Leibovich B.C., Weaver A.L., Lieber M.M. Prostate cancer diagnosis using a saturation needle biopsy technique after previous negative sextant biopsies. J Urol 2001;166(1):86—91.
17. Zackrisson B., Aus G., Bergdahl S. et al. The risk of finding focal cancer (less than 3 mm) remains high on rebiopsy of patients with persistently increased prostate specific antigen but the clinical significance is questionable. J Urol 2004;171(4):1500—3.
18. Coley C.M., Barry M.J., Mulley A.G. Clinical guideline. Part III: Screening for prostate cancer. Ann Intern Med 1997;126(6):480—4.
19. Scherr D., Swindle P.R., Scardino P.T. National comprehensive cancer network guidelines for the management of prostate cancer. Urology 2003;61(Suppl 2A):14—24.
20. Brawer M.K. Screening for prostate cancer. Semin Surg Oncol 2000;18:29—36.
21. Roehrborn C.G., NcConnell J., Bonilla J. et al. Serum prostate specific antigen is a strong predictor of future prostatic growth in men with benign prostatic hyperplasia. J Urol 2000;163(1):13—20.
22. Basler J.W., Thompson I.M. Lest we abandon digital rectal examination as a screening test for prostate cancer. J Natl Cancer Inst 1998;90(23):1761—3.
23. Thompson I.M., Pauler D.K., Goodman P.J. et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < 4.0 ng per milliliter. N Engl J Med 2004;350(22):2239—46.
24. Graefen M., Karakiewicz P.I., Cagiannos I. International validation of a preoperative nomogram for prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. J Clin Oncol 2002;20(15):3206—12.
25. Karazanashvili G., Abrahamsson P.-A. Prostate specific antigen and human glandular kallikrein 2 in early detection of prostate cancer. J Urol 2003;169(2):445—57.
26. Scott R., Mutchnik D.L., Laskowski T.Z., Schmalhorst W.R. Carcinoma of the prostate in elderly men: incidence, growth characteristics and clinical significance. J Urol 1969;101(4):602—7.
27. Вишневский А.Г. Население России 2003—2004. Одиннадцатый—двенадцатый ежегодный демографический доклад. М.: Наука; 2006.