

## БІОПСІЯ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ: МУЛЬТИФОКАЛЬНА ЧИ МОНОФОКАЛЬНА?

*П.Г. Яковлев<sup>1</sup>, П.М. Салій<sup>1</sup>, А.В. Кондратенко<sup>1</sup>,  
В.О. Кропельницький<sup>2</sup>, О.А. Черниченко<sup>3</sup>, І.В. Саввіна<sup>4</sup>*

*Київський міський клінічний онкологічний центр, відділення урології<sup>1</sup>  
Київський міський клінічний онкологічний центр, відділення патоморфології<sup>2</sup>  
Ужгородська міська центральна клінічна лікарня<sup>3</sup>  
Солом'янська районна поліклініка, м.Київ<sup>4</sup>*

Біопсія передміхурової залози (ПЗ) є єдиним шляхом гістологічної верифікації пухлинного процесу у хворого з підозрою на рак ПЗ. Виконання біопсії можливе різними шляхами, зокрема, трансректально, трансперинеально, трансвезикально або трансабдомінально. За кількістю отриманих стовпчиків тканини ПЗ біопсія може бути як монофокальною (одноточковою), так і мультифокальною (багатоточковою). Сучасний розвиток ультразвукової діагностичної апаратури збагатив урологічну практику незамінними пристроями, які якісно підсилюють роботу онкоуролога. Проведення багатоточкової біопсії під ультразвуковим наведенням дозволяє прицільно виконати забір тканини з найбільш візуально підозрілих ділянок залози та провести біопсію, виконуючи вколювання на рівномірній відстані один від одного. Мультифокальна біопсія надає змогу отримати максимально достовірні дані про наявність раку в ПЗ, визначити поширення процесу в одній чи в обох долях та отримати дані про поширення пухлини за межі органу, зокрема в сім'яні міхурці або в парапростатичну клітковину. Окрім цього, лікар-патогістолог може надати такі цінні прогностичні дані, як індекс клітинної атипії за Глісоном, наявність інвазії у перинеуральний простір, що виокремлює хворого з негативним прогнозом від іншого зі сприятливим, та дані про лікувальний патоморфоз, якщо хворий отримував гормональну терапію до моменту проведення пункційної біопсії ПЗ. В літературі можна зустріти дебати стосовно кількості точок при виконанні багатоточкової біопсії. Згідно Рекомендацій Європейської асоціації урологів (ЕАУ) за 2009 рік, при виконанні первинної біопсії простати варто робити мінімум 6-10 латерально спрямованих вколювань. В Рекомендаціях ЕАУ

за 2011 рік вже вказано, що секстантна біопсія не вважається ефективною та для діагностики раку оптимально виконувати не менш 10 вколювань. При підозрі на рак ПЗ та відсутності верифікації раку ПЗ при первинній біопсії можуть виконуватися як серійні мультифокальні [1], так і сатураційні біопсії, при яких робиться до 24-26 вколювань у тканину ПЗ [2], що збільшує виявлення раку ПЗ на 38%. Вважається, що кількість біоптатів повинна відповідати об'єму ПЗ та розраховується за формулою «1 точка біопсії на 5см<sup>3</sup> об'єму залози». Проте збільшення кількості точок вище 12 при первинній біопсії вже не несе діагностичної цінності та його не варто виконувати з огляду на більшу травматичність для хворого.

З іншого боку, в наших медичних умовах варто зважати також на економічні аспекти проведення діагностичного обстеження. Виконання мультифокальної біопсії під ультразвуковим наведенням передбачає використання ультразвукового діагностичного обладнання з біопсійним устаткуванням, яке, вірогідно, не є доступним в кожному урологічному відділенні, та участь спеціаліста з ультразвукової діагностики. Окрім цього, опрацювання множинних стовпчиків тканини простати в патологоанатомічному відділенні вимагає додаткових зусиль персоналу та матеріальних витрат зверх того, що вимагає законодавство, зокрема, виконання аналізу 1-2 стовпчиків тканини ПЗ та надання висновку про те, чи виявлений рак [3]. Надання висновку про підрахунок за Глісоном також не вимагається вищезгаданим положенням. На противагу цьому, виконання одноточкової біопсії підозрілої ділянки простати або наявного пухлинного вузла у простаті хворого з високим рівнем ПСА загального, з ознаками місцево-поширеного або мета-

статичного процесу можливе й без ультразвукового апаратного наведення. Це дозволяє виконувати пункційну біопсію простати в будь-якому урологічному кабінеті та, за умови наявності патогістологічної служби, встановлювати діагноз хворому на рак ПЗ. З огляду на вищесказане, постає потреба в визначенні місця та показань для виконання моно- та мультифокальної біопсії ПЗ в сучасній практиці урологічного відділення.

**Мета роботи:** визначити показання до моно- та мультифокальної біопсії ПЗ.

#### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

З жовтня 2010 року в урологічному відділенні Київського міського клінічного онкологічного центру для гістологічної верифікації раку ПЗ почали виконувати мультифокальні біопсії ПЗ під ультразвуковим наведенням. Використовували апарат Siemens Sonoline G50 з ендокавітальним датчиком та біопсійною насадкою. До впровадження методу мультифокальної біопсії, верифікація пухлинного ураження ПЗ виконувалася за допомогою монофокальної біопсії.

З жовтня 2010 по грудень 2011 року було виконано 187 мультифокальних біопсій ПЗ (або тканин малого тазу). За ідентичний період монофокальних біопсій простати було виконано 270, при цьому показання до виконання монофокальних біопсій та їх кількість з часом поступово зменшувались. Монофокальну біопсію простати виконували хворим з підозрою на рак ПЗ, в яких були: 1) наявні при ректальному пальцевому дослідженні патологічні зміни в структурі залози (а саме: пухлинні вогнища, тотальне заміщення простати щільною тканиною зі збільшенням її розмірів, пухлинна інфільтрація парастатичної клітковини або сім'яних міхурців, інвазія у пряму кишку); 2) високий рівень ПСА загального; 3) дані обстеження (КТ, МРТ, сканування кісток, рентген ділянки патологічного перелому кісток), що свідчать за метастатичне ураження кісток; 4) ознаки інтоксикаційного синдрому, що міг бути викликаний первинним пухлинним процесом у ПЗ.

Показанням для направлення хворого на мультифокальну біопсію простати було: 1) неінформативність раніше виконаної монофокальної біопсії у хворого з підозрою на рак простати; 2) наростання рівня ПСА загального після попередньо виконаної біопсії, після якої верифікації отримано не було, та за відсутності змін в ПЗ при

ректальному пальцевому дослідженні або при наявності змін в тканині простати за даними ТРУЗД.

Хворим з явищами запалення ПЗ, що виявлені під час збору скарг, ректального огляду та оцінки даних загального аналізу сечі, біопсія не виконувалась. Проте призначали антибактеріальну та протизапальну терапію терміном на мінімум 14 днів з повторним оглядом та повторними результатами аналізу крові на ПСА загальний з подальшим вирішенням питання про доцільність проведення біопсії.

Статистична обробка отриманих даних включала парний t тест для визначення вірогідності різниці між групами, різниця вважалась достовірною при  $p < 0,05$ .

#### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Клінічні та патогістологічні дані хворих, яким була виконана біопсія ПЗ представлені в таблиці 1.

Окрім біопсії простати, шести хворим була виконана трансректальна під УЗ-наведенням біопсія тканин органів малого тазу при станах, інших за рак ПЗ з отриманням гістологічної верифікації процесу, а саме:

- Трьом хворим на уротеліальний рак сечового міхура G3 з інвазією уротеліальної пухлини сечового міхура у ПЗ.

- Одному хворому на рак сечового міхура, в якого стриктури уретри унеможливили виконання трансуретральної біопсії пухлини сечового міхура. Була виконана трансректальна біопсія пухлини задньої стінки сечового міхура з метою верифікації процесу та подальшим проведенням неoad'ювантною поліхіміотерапії.

- Одному хворому з рецидивом аденокарциноми сигмоподібної кишки у малому тазу.

- Одному хворому з примітивною нейроендокринною пухлиною (PNET) малого тазу та метастазами у заочеревинні лімфатичні вузли та плевру.

Згідно даних, представлених в таблиці 1, хворі, яким виконували монофокальну біопсію були достовірно старші за хворих, яким виконували мультифокальне дослідження. Також в них рівень ПСА загального був значно вищий ніж у хворих, яким проводили мультифокальну біопсію ПЗ. Окрім цього, в групі хворих після мультифокальної біопсії, в яких аденокарцинома простати не була виявлена, рівень ПСА загального був достовірно нижчий за рівень ПСА хво-

рих, у яких рак ПЗ був виявлений (10,31нг/мл проти 19,05нг/мл,  $p=0,005$ ). Гістологічні варіанти змін у ПЗ хворих, у яких аденокарцинома не була виявлена за результатами мультифокальної біопсії подані у таблиці 2.

Додатково треба зауважити, що серед 89 хворих після однокривої біопсії, в яких з першого разу верифікація аденокарциноми отримана не була, 32 хворих (36,0%) були скеровані на повторну мультифокальну біопсію.

Таблиця 1

Клінічні та гістологічні дані хворих, яким була виконана біопсія ПЗ

Біопсія	Монофокальна	Мультифокальна	<i>p</i>
Кількість хворих	270	181	
Вік, років (від – до)	71 ±8,7 (55-84)	66,1 ±7,9 (36-82)	0,045
ПСА загальний, середній (від – до) нг/мл	75,3 ±12,8 (15-7520)	19,05 ±16,6 (0,1-89)	0,001
Виявлена аденокарцинома простати, хворих (%)	181 (67,0%)	113 (62,4%)	0,04
Аденокарцинома простати не виявлена, хворих (%)	89 (33,0%)	68 (37,6%)	0,02
ПСА загальний, середній при виявленні аденокарциноми, нг/мл	41,2 (30-7520)	10,31 ±5,9 (0,4-25)	0,005

Таким чином, аналіз даних таблиці 2 свідчить, що різниця у рівнях ПСА хворих, яким був (на підставі результатів мультифокальної біопсії) встановлений діагноз атипова дрібноацинарна

проліферація, простатична інтраепітеліальна неоплазія високого або низького ступеня, запалення тканини простати або доброякісної тканини простати з атрофією є недостовірною.

Таблиця 2

Гістологічні знахідки у ПЗ після мультифокальної біопсії у хворих, в яких аденокарцинома не була виявлена

Гістологічні знахідки	Кількість хворих (%)	Рівень ПСА загального, нг/мл, середній (від – до)
ASAP*	10 (5,5%)	9,7 ±6,6 (4,23-17,0)
PIN** високого ступеня	6 (3,3%)	11,2 ±0,7 (10,7-11,7)
PIN** низького ступеня	9 (4,9%)	10,03 ±1,38 (9,0-11,6)
Запалення тканини простати	11 (6,0%)	11,31 ±7,9 (4,5-25)
Доброякісна тканина ПЗ з атрофією	32 (17,7%)	9,92 ±6,16 (0,4-24,0)
Загалом	68	10,31 ±5,88 (0,4-25)
Достовірність, <i>p</i>	–	>0,05

Примітки: \*ASAP – атипова дрібноацинарна проліферація; \*\*PIN – простатична інтраепітеліальна неоплазія.

На підставі отриманих патогістологічних результатів, даних КТ малого тазу (за показаннями) та органів черевної порожнини, а також сканування кісток – хворим виставляли заключ-

ний діагноз за TNM класифікацією та проводили лікування. Дані стосовно подальшого лікування хворих, яким була проведена моно- або мультифокальна біопсія наведені у таблиці 3.

## Методи лікування, застосовані у хворих на рак ПЗ після біопсії простати

Вид лікування	Кількість хворих з верифікованим раком ПЗ (%)		P
	Монофокальна біопсія	Мультифокальна біопсія	
	181	113	
Радикальна простатектомія	2 (1,1%)	45 (39,8%)	0,001
Гормоно-променево лікування	163 (90,1%)	49 (43,3%)	0,01
Динамічне спостереження	16 (8,8%)	19 (16,8%)	0,02

Аналізуючи результати, представлені в таблиці 3, ми можемо бачити, що достовірно більше хворих після мультифокальної біопсії отримували радикальне хірургічне лікування та динамічне спостереження. З іншого боку, хворі після монофокальної біопсії достовірно частіше скеровувалися на гормоно-променево терапію. З цього можна зробити висновок, що мультифокальна біопсія надає більш детальну інформацію про поширеність пухлини у тканині передміхурової залози, що дозволяє або рекомендувати хворому радикальну простатектомію, або динамічне спостереження за умови клінічно незначущого раку простати згідно критерію Епстайна [4], а саме: ПСА  $\leq 10$  нг/мл, індекс за Глісоном  $\leq 6$ , ураження не більше двох стовпчиків тканини простати та відсутність екстрапростатичного поширення пухлини та периневральної інвазії. Той факт, що більшість хворих в групі одноклової біопсії в подальшому отримували гормоно-променево терапію свідчить про те, що однокловова біопсія ПЗ проводилася хворим з клінічно наявним пухлинним процесом в ПЗ, коли проведення мультифокальної біопсії не давало б жодних додаткових даних стосовно місцевого поширення процесу, що б могло вплинути на подальшу лікувальну тактику. Мультифокальна ж біопсія проводилася хворим, в яких пальпаторні дані за пухлинний вузол в залозі були сумнівні або відсутні, або якщо після монофокальної біопсії у хворих з підозрою на рак ПЗ гістологічний висновок був неінформативним. В нашому дослідженні таких хворих було 36,0% від хворих з негативним первинним гістологічним результатом після одноклової біопсії.

Мультифокальна біопсія – діагностична інвазивна процедура, яка надає детальну інформацію про поширеність пухлинного процесу, що необхідно для точного стадіювання раку за

параметром pT. Стосовно вирішення питання поширення пухлини в межах капсули простати, мультифокальна біопсія дає можливість провести диференційну діагностику між стадіями раку pT1, pT2, а також pT3a-b. Ця інформація є особливо важлива у хворих, яким може бути проведено радикальне хірургічне лікування раку простати, бо знання ступеня поширеності пухлини може виокремити хворих з високим ризиком метастатичного процесу та хворих з клінічно незначущим пухлинним процесом, згідно критеріїв Епстайна, яким може бути запропоноване динамічне спостереження. Біопсія ПЗ може бути як моно-, так і мультифокальною. Який метод діагностики запропонувати кожному конкретному хворому цілком залежить від лікаря, який має усвідомлювати, що біопсія не є самоціль, а лише крок у діагностично-лікувальному процесі потенційного хворого на рак передміхурової залози. Тому вважаємо за доцільне наголосити на тому, що з огляду на клінічні особливості мультифокальної біопсії та економічні складові (наявність ультразвукового обладнання, фахівця з ультразвукової діагностики, можливостей патогістологічної служби), призначення мультифокальної біопсії повинно проводитися тим хворим, які можуть отримати від цього клінічну користь, а саме: отримати верифікацію раку ПЗ коли монофокальна біопсія не змогла цьому задовольнити або при відсутності явних ознак пухлини, а також ті хворі з місцево-непоширеним раком, коли можливе проведення радикального хірургічного лікування (молодий вік, невисокий ПСА, дизуричні явища). При обстеженні хворого похилого віку (>75 років), з супутньою соматичною патологією (ECOG статус  $\geq 2$ ), високим рівнем ПСА ( $\geq 30$  нг/мл), вираженими дизуричними явищами, явними ознаками пухлини передміхурової залози за результатами пальцевого ректального огляду

або при наявності клінічних ознак метастатичного ураження кісток, або лімфатичних вузлів за даними УЗД чи КТ, виконання одноточкової біопсії буде цілком достатнім та ефективним.

Рекомендації ЕАУ за 2011 рік вказують на те, що секстантна біопсія вже не вважається адекватною. При об'ємі простати 30-40мл треба отримати якнайменше 8 стовпчиків тканини [5]. Біопсія, при якій отримують більше 12 біоптатів не підвищує діагностичну цінність процедури [6]. В той же час, звертається увага на те, що виконання багатоточкових або повторних біопсій варто розглядати з урахуванням соматичного статусу хворого та можливих подальших лікувальних заходів [5]. Згідно порад Британської групи з діагностики та лікування раку ПЗ, необхідно виконувати 10-точкову біопсію [7].

Згідно результатів нашого дослідження, мультифокальну біопсію у порівнянні з монофокальною виконували хворим з більш низьким ПСА та більш молодого віку. Як результат, радикальну простатектомію можна було запропонувати та провести 39,8% хворим, яким була виконана мультифокальна біопсія у порівнянні із 1,1% хворих, яким була виконана одноточкова біопсія. Хворі після одноточкової біопсії в більшості випадків були з місцево-поширеним або метастатичним процесом, з високим рівнем ПСА, та такі, яким хірургічне лікування за радикальною програмою неможливо було запропонувати з огляду на наявні дані при первинному огляді. Такі хворі отримували гормоно-промене лікування.

Таким чином, проведення мультифокальної біопсії вважаємо за доцільне у хворих більш молодого віку, з підозрою на наявність локалізованого раку простати, яким виконання біопсії призначено на підставі підвищеного рівня ПСА, змін простати при ТРУЗД або дизуричних явищах при нормальних пальпаторних характеристиках передміхурової залози під час пальцевого ректального обстеження або при наявності обмеженого капсулою пальпованого утворення у простаті.

## Список літератури

1. *Changes in prostate cancer grade on serial biopsy in men undergoing active surveillance / [Porten S.P., Whitson J.M., Cowan J.E. et al.] – J Clin Oncol., 2011. – Vol.10; 29(20). – P.2795-800.*

Ретроспективний аналіз патогістологічних результатів дослідження біоптатів, які були отримані під час мультифокальних біопсій простати, дозволяє констатувати наступне. У хворих на рак передміхурової залози рівень ПСА загального був достовірно вищий порівняно з хворими, в яких аденокарциному простати не було виявлено (19,05нг/мл проти 10,31нг/мл,  $p=0,02$ ).

В групі хворих, в яких рак простати не був виявлений, розбіжності між рівнем ПСА загального та виявленою гістологічною патологією – атипова дрібноацйна проліферація, ПН високого ступеня, ПН низького ступеня, доброякісна гіперплазія простати з атрофією, запалення тканини простати – були недостовірні.

Обмеженнями нашого дослідження є те, що ми не враховували дані про об'єм передміхурової залози, який використовується для розрахунку щільності ПСА.

## ВИСНОВКИ

1. Монофокальна біопсія показана та доцільна для проведення хворим з клінічною підозрою на рак простати, в яких за даними первинного огляду, пальцевого ректального обстеження, рівня ПСА та додаткових методів обстежень (КТ, МРТ, сканування кісток) є наявні ознаки за місцево-поширеним та метастатичним процесом, та яким виконання радикальної простатектомії є недоцільним і не передбачається.

2. Виконання мультифокальної біопсії доцільне у хворих, яким планується радикальне хірургічне, промене лікування або динамічне спостереження. Також мультифокальна біопсія показана хворим, яким за допомогою монофокальної біопсії не вдалося встановити діагноз при наявній підозрі на рак простати.

3. Мультифокальна біопсія тканин малого тазу під ультразвуковим наведенням може застосовуватися для верифікації онкологічного процесу органів малого тазу, а саме – раку сечового міхура, рецидиву аденокарциноми товстої кишки у малому тазу, примітивної нейроендокринної пухлини малого тазу.

2. *Diagnosis of isolated high-grade prostatic intra-epithelial neoplasia: proposal of a nomogram for the prediction of cancer detection at saturation re-biopsy* / [Roscigno M., Scattoni V., Freschi M. et al.]. – *BJU Int.*, 2011. – Sep 2. doi: 10.1111/j.1464-410X.2011.10532.x. [Epub ahead of print].

3. Наказ МОЗ України «Про розвиток та удосконалення патологоанатомічної служби в Україні» 12.05.1992 N 81. Додаток 12 до наказу Міністерства охорони здоров'я України 12.05.1992 N 81. Положення про порядок дослідження біопсійного та операційного матеріалів (патогістологічні дослідження).

4. *The contemporary concept of significant versus insignificant prostate cancer* / [Ploussard G., Epstein J.I., Montironi R. et al.]. – *Eur Urol.*, 2011. – Vol.60(2). – P.291-303.

5. *EAU Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Treatment of Clinically Localised Disease* / [Heidenreich A., Bolla M., Joniau S. et al.]. – *Eur Urol.*, 2011. – Vol.59. – P.61-71.

6. *Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review* / [Eichler K., Hempel S., Wilby J., et al.]. – *J Urol.*, 2006. – Vol.175 (5). – P.1605-12.

7.  *ProtecT Study Group. Prostate Testing for Cancer and Treatment (ProtecT) feasibility study* / [Donovan J., Hamdy F., Neal D. et al.]. – *Health Technol Assess.*, 2003. – Vol.7 (14). – P.1-88.

Адреса доступу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12709289>

## Реферат

БИОПСИЯ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: МУЛЬТИФОКАЛЬНАЯ ИЛИ МОНОФОКАЛЬНАЯ?

П.Г. Яковлев, П.Н. Салий, А.В. Кондратенко,  
В.А. Кропельницький, О.А. Черниченко,  
И.В. Саввина

Представлен опыт выполнения 187 мультифокальных и 270 монофокальных биопсий предстательной железы у больных с подозрением на рак предстательной железы за период 2010-2011 гг. С учетом проведенного лечения у больных с верифицированным раком простаты, было высказано мнение о клинической и экономической целесообразности выполнения монофокальной биопсии больным, у которых имеются данные за местно-распространенный и метастатический рак простаты, и которым радикальное лечение не может быть проведено. Все остальные пациенты являются кандидатами для мультифокальной биопсии простаты. Продемонстрирована польза мультифокальной трансректальной биопсии в выявлении рака мочевого пузыря, рецидива аденокарциномы толстого кишечника, примитивной нейроэндокринной опухоли малого таза.

**Ключевые слова:** рак простаты, биопсия монофокальная, мультифокальная, показания, опухоли малого таза.

## Summary

BIOPSY OF THE PROSTATE GLAND: MULTIFOCAL VERSUS MONOFOCAL?

P.G. Yakovlev, P.M. Saliy, A.V. Kondratenko,  
V.O. Kropelnitstkiy, O.A. Chernichenko,  
I.V. Savvina

We present our experience in 187 multifocal and 270 monofocal biopsies of prostate in patients suspicious of prostate cancer in 2010-2011. Based on the further treatment modalities selected for patients with verified prostate cancer we suggested that monofocal biopsy of the prostate is sufficient and efficient in patients with locally advanced and metastatic cancer, who are not candidates for radical prostatectomy or radical EBRT. All other patients are candidates for multifocal biopsy. Also we presented the diagnostic value of transrectal biopsy in verifying urine bladder cancer, recurrent adenocarcinoma of the colon, and PNET of the pelvis.

**Key words:** prostate cancer, monofocal biopsy, multifocal, indications, pelvic malignancies.