

Особливості повторної біопсії у пацієнтів з простатичною інтраепітеліальною неоплазією

М. П. Мельничук

Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини ДУС, м. Київ

Peculiarities of secondary biopsy in patients with prostatic intraepithelial neoplasia

M. P. Melnychuk

Scientific-Practical Centre of Prophylactic and Clinical Medicine, Kyiv

Реферат

Мета. Визначити оптимальну кількість біопсійних стовпчиків у разі підозри на рак передміхурової залози (РПЗ) та оптимальні строки повторної біопсії передміхурової залози (ПЗ) у пацієнтів з простатичною інтраепітеліальною неоплазією (ПІН).

Матеріали і методи. Проаналізовано результати трирічного спостереження за 166 пацієнтами з ПІН, у яких діагноз було встановлено за допомогою біопсії ПЗ із взяттям 6 – 18 стовпчиків тканини.

Результати. Із 166 пацієнтів з ПІН у 58 (34,9%) виявили РПЗ. Найменша (23,1%) частота виявлення РПЗ була у хворих, яким виконали 12-точкову первинну біопсію. Найбільшою (62,5%) частота виявлення РПЗ була у хворих, яким виконали секстантну первинну біопсію. Після секстантної біопсії більшість спостережень РПЗ реєстрували протягом першого року. Після біопсії із взяттям тканини з 12 і більше точок найчастіше виявляли РПЗ на третьому році. У хворих після біопсії із взяттям 8 – 10 стовпчиків тканини РПЗ виявляли протягом другого року.

Висновки. Оптимальна кількість біопсійних зразків тканини – 12 стовпчиків, оптимальні строки повторної біопсії 6 – 12 міс – після секстантної біопсії та 24 – 36 міс – після біопсії із взяттям тканини з 12 і більше точок.

Ключові слова: простатична інтраепітеліальна неоплазія; рак передміхурової залози; біопсія.

Abstract

Objective. To determine the optimal quantity of the biopsy columns in cases, suspicious for prostatic gland cancer (PGC) and optimal terms for conduction of secondary biopsy of prostatic gland (PG) in patients with prostatic intraepithelial neoplasia (PIN).

Materials methods. Results of a three-year follow-up of 166 patients with PIN, in whom the diagnosis was established, using pancreatic biopsy and taking of 6 – 18 columns of the tissue.

Results. Of 166 patients with PIN in 58 (34.9%) PGC was revealed. The least (23.1%) rate of the PGC revealing was in patients, in whom a 12-points primary biopsy was performed. The biggest (62.5%) rate of the PGC revealing was in patients, in whom a 6-point primary biopsy was conducted. After a 6-point biopsy a majority cases of the PGC observation were registered during a first year. After a 12-point biopsy with the probes taken from more than 12 points a PGC was revealed most frequently on the third year. In patients after the biopsy taken with obtaining of 8 – 10 columns of the PG tissue the PGC was revealed during a second year.

Conclusion. Optimal quantity of the tissue biopsy probes was 12 columns, optimal terms for secondary biopsy constitute 6 – 12 mo after performance of a 6-point biopsy and 24 – 36 mo – after the 12-pointed and more procedure.

Keywords: prostatic intraepithelial neoplasia; cancer of prostatic gland; biopsy.

Рак передміхурової залози (РПЗ) вважають актуальною медичною та соціальною проблемою в усьому світі. Згідно з даними ВООЗ у світі щорічно встановлюють близько 1 100 000 нових діагнозів РПЗ та близько 300 000 хворих помирають від цього злякисного новоутворення. У 2016 р. в Україні зафіксовано стандартизований показник захворюваності чоловіків на РПЗ на рівні 26,2 спостереження на 100 000 населення, а смертності – 11,6 спостереження на 100 000 населення. За останні 15 років показник захворюваності чоловіків на РПЗ зріс на 42%, показник смертності – на 25% [1].

Протягом останніх років дослідники приділяють значну увагу вивченню особливостей передракового стану ПЗ, а саме простатичної інтраепітеліальної неоплазії (ПІН), яку визначають як передінвазивний патологічний про-

цес, що виникає у результаті внутрішньозалозистої клітинної проліферації епітелію [2]. Згідно з даними різних авторів частота ПІН у скринінговій популяції коливається від 0,7 до 20%. Водночас у пацієнтів з підозрою на РПЗ вірогідність виявлення ПІН є більшою – від 4,4 до 25%, а після трансуретральної резекції ПЗ – від 2,8 до 33% [3–5].

Клінічну важливість ПІН обумовлює її тісний зв'язок з РПЗ, тому ідентифікація ПІН за результатами біопсії передбачає подальший пошук симультантного інвазивного раку. Метою повторної біопсії є не тільки діагностика пропущених осередків аденокарциноми, а й виявлення раку, який виник внаслідок прогресування ПІН [6]. На сьогодні залишається дискусійним питання доцільності виконання повторної біопсії ПЗ за фактом виявлення ПІН після первинного морфологічного дослідження. У численних пові-

домленнях наведено широкий діапазон частоти виявлення РПЗ після повторної біопсії. Зокрема, частота ідентифікування аденокарциноми за даними повторної біопсії, виконаної в строки до 1 року після первинної біопсії, варіює від 2,3 до 100% (у середньому 24,1%), частота виявлення РПЗ за даними повторної біопсії, виконаної після первинної негативної (без виявлення ПН та РПЗ) біопсії становить 5,3 – 32,1% (у середньому 19%) [7, 8].

Дискусійним та невизначеним залишається питання строків виконання повторної біопсії ПЗ у пацієнтів з ПН. Більшість спеціалістів рекомендують виконувати повторну біопсію у строки від 3 до 12 міс після первинної, причому у більш ранні строки – пацієнтам з підвищеним рівнем простат-специфічного антигена (ПСА) [9]. К. Michael рекомендує виконувати негайну повторну біопсію лише в тому разі, якщо ПН була виявлена після секстантної біопсії. Якщо ПН виявлено після розширеної біопсії, достатньо активного спостереження з пальцевим ректальним дослідженням і визначенням рівня ПСА та виконанням повторної біопсії у разі його підвищення [10]. На думку інших вчених, повторна біопсія показана у строки від 3 до 6 міс впродовж двох років, а далі – щороку впродовж життя [11].

Важливим аспектом є особливості методики виконання первинної та повторної біопсій ПЗ, а саме: кількість біопсійних стовпчиків тканини та часовий інтервал виконання повторної біопсії. Прогностичну роль ПН стосовно канцерогенезу оцінювали ретроспективно у 100 досліджуваних пацієнтів, яким було встановлено діагноз ПН, та у 112 пацієнтів, яким не встановили ПН після секстантної біопсії. Аденокарциному після повторної біопсії ПЗ ідентифікували у 36% пацієнтів з ПН і у 13% пацієнтів без попереднього діагнозу ПН. Вірогідність виявлення раку була прямо пропорційна часовому інтервалу між первинною та повторною біопсіями (32% спостережень, коли повторну біопсію виконали в строки до 1 року, та 38% спостережень – більше 1 року) [12 – 15].

Мета дослідження: встановити кореляційний зв'язок між кількістю взятих стовпчиків тканини під час первинної біопсії ПЗ, строками та частотою виявлення РПЗ у пацієнтів з ПН, а також визначити оптимальну кількість стовпчиків тканини та оптимальні строки повторної біопсії ПЗ.

Матеріали і методи дослідження

Проаналізовано результати трирічного спостереження за 166 пацієнтами з ПН високого ступеня, у яких діагноз було встановлено за допомогою трансректальної мультифокальної біопсії ПЗ.

Під час первинної біопсії, за результатами якої було встановлено діагноз ПН, одержували від 6 до 18 стовпчиків тканини. Із 166 пацієнтів з первинним діагнозом ПН 65 (39,2%) виконували біопсію з 12 точок, 39 (23,5%) – з 10 точок, 24 (14,5%) – з більш як 12 точок, 22 (13,3%) – з 8 точок, 16 (9,6%) – з 6 точок. Впродовж періоду спостереження виконували повторну планову біопсію з інтервалом 6 міс. Під час повторної біопсії забирали тканину з 12 точок ПЗ.

Результати

Із 166 пацієнтів з ПН у 58 (34,9%) впродовж трирічного періоду спостереження виявили РПЗ. Була проаналізо-

вана частота виявлення РПЗ у пацієнтів з ПН в залежності від особливостей первинної біопсії ПЗ, а саме від кількості взятих зразків тканини. Окрім того, враховували час, який минув від моменту, коли діагностували ПН, до моменту виявлення РПЗ.

Встановлено, що із 16 пацієнтів, яким виконали первинну секстантну біопсію, впродовж трирічного періоду спостереження РПЗ виявили у 10 (62,5%) пацієнтів, причому у 6 – впродовж першого року спостереження. Такі дані можна пояснити недостатньою кількістю взятих біопсійних стовпчиків, що зумовило зменшення чутливості методики і ймовірне «пропущення» наявного РПЗ, який виявляли під час повторної біопсії.

Із 22 хворих, яким виконали біопсію з 8 точок, у 13 (59,1%) виявлено малігнізацію: у 5 (38,5%) пацієнтів РПЗ верифікували впродовж першого року спостереження, у 5 (38,5%) – впродовж другого року спостереження та у 3 (23%) – впродовж третього року спостереження.

Із 39 хворих, яким біопсію виконали з 10 точок, РПЗ виявили у 14 (35,9%): впродовж першого року спостереження – у 4 (28,6%), впродовж другого року спостереження – у 6 (42,9%), впродовж третього року спостереження – у 4 (28,6%).

Із 65 пацієнтів, яким виконали біопсію з 12 точок, впродовж трирічного періоду спостереження виявлено аденокарциному ПЗ у 15 (23,1%): у 8 (53,3%) – впродовж третього року, у 3 (20%) – впродовж першого року, у 4 (26,7%) – впродовж другого року.

Із 24 пацієнтів, у яких під час біопсії взяли більше 12 стовпчиків тканини, впродовж трирічного періоду спостереження виявлено аденокарциному ПЗ у 6 (25%): у 3 (50%) – впродовж третього року, у 1 (16,7%) – впродовж першого року, у 2 (33,3%) – впродовж другого року.

Порівняння частоти виявлення РПЗ у пацієнтів з ПН в залежності від кількості стовпчиків тканини, взятих під час первинної біопсії, показало, що найменшою (23,1%) частота РПЗ була після 12-точкової біопсії. Після первинної біопсії, коли зразки тканини забирали з більш ніж 12 точок, РПЗ було виявлено у 25% пацієнтів. Різниця показників склала 1,9% і була статистично недостовірною ($p > 0,05$). У разі 10-точкової біопсії частота виявлення РПЗ була на 12,8% більшою порівняно з 12-точковою біопсією та становила 35,9%. У пацієнтів, яким виконали 8-точкову первинну біопсію, частота виявлення РПЗ становила 59,1%, тобто була на 36% більша, ніж після 12-точкової біопсії. Найбільшою частотою виявлення РПЗ була у хворих, яким виконали секстантну біопсію – 62,5%, що на 39,4% перевищувало відповідний показник після 12-точкової біопсії.

Обговорення

Під час вивчення частоти виявлення РПЗ у пацієнтів з ПН у залежності від кількості стовпчиків тканини, взятих під час первинної біопсії, встановлені певні закономірності. Після секстантної біопсії спостерігали найбільшу частоту РПЗ, причому більшість спостережень РПЗ реєстрували протягом першого року. Це можна пояснити недостатньою кількістю біопсійних стовпчиків, що зумовило зменшення чутливості методики і ймовірне «пропущення» наявного РПЗ, який виявляли під час повторної біопсії.

Зі збільшенням кількості біопсійних точок під час первинної біопсії спостерігали збільшення частоти діагностування РПЗ впродовж другого та третього років спостереження. У пацієнтів, яким виконали первинну біопсію з більш як 12 точок, найчастіше виявляли РПЗ на третьому році спостереження. Після 8- та 10-точкової первинної біопсії аденокарциному ПЗ найчастіше виявляли протягом другого року спостереження. Таку залежність можна пояснити тим, що у разі виконання первинної біопсії з більшої кількості точок частота виявлення РПЗ вища, ніж після біопсії з меншою кількістю стовпчиків тканини, що зумовлює меншу частоту діагностування аденокарциноми впродовж першого та другого років спостереження. Таким чином, впродовж першого року спостереження найбільш ймовірним є виявлення «пропущеного» під час первинної біопсії РПЗ. Протягом подальшого спостереження частішим є виявлення РПЗ, який переважно виникає внаслідок малігнізації осередків ПН. Оптимальною кількістю біопсійних зразків тканини під час трансректальної мультифокальної біопсії ПЗ є 12 стовпчиків, оскільки розширення методики не впливає на її чутливість, але збільшує ризик травматизації та ускладнень. Очевидно, що для визначення показань до повторної біопсії необхідно враховувати інші індивідуальні фактори, такі як моніторинг рівня ПСА, швидкість приросту рівня ПСА, зміни даних фізикального дослідження.

Висновки

1. Частота виявлення РПЗ у пацієнтів з ПН впродовж трирічного періоду спостереження становить 34,9%.
2. Упродовж першого року спостереження частота виявлення РПЗ у пацієнтів з ПН обернено пропорційна, а впродовж третього року – прямо пропорційна кількості біопсійних стовпчиків, взятих під час первинної біопсії.
3. Оптимальною кількістю біопсійних зразків тканини під час трансректальної мультифокальної біопсії ПЗ є 12 стовпчиків.
4. Оптимальний термін повторної біопсії ПЗ залежить від особливостей первинної біопсії та становить 6 – 12 міс – у разі первинної секстантної біопсії та 24 – 36 міс – у разі первинної біопсії з 12 та більше точок.

References

1. Kolesnik OO, Fedorenko ZP, Hulak LO, Mykhaylovych YuY, Horokh YeL. Rak v Ukraini, 2016–2017. Byuleten' Natsional'noho kantser-reyestru Ukrainy. 2018;18. [In Ukrainian].
2. Haffner M, Barbieri C. Shifting paradigms for high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *European Urology*. 2016;69(5):831–3 doi: 10.1016/j.eururo.2015.10.031.
3. Taneja S, Morton R. Prostate cancer diagnosis among men with isolated high-grade intraepithelial neoplasia enrolled onto a 3-year prospective phase III clinical trial of oral toremifene. *J Clin Oncol*. 2013;31:523–9. doi: 10.1200/JCO.2012.41.7634.
4. De Nunzio C, Albissini S, Cicione A, Gacci M. Widespread High-grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia on biopsy predicts the Risk of Prostate Cancer. *Archivio Italiano di Urologia e Andrologia*. 2013;85(2):59–64 doi: 10.4081/aiua.2013.2.59.
5. Tao Z, Shi A. Epidemiology of prostate cancer: current status. *European review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2015;19:805–12.
6. Bastaros J, Plaser J, Celma A. Current significance of the finding of high grade prostatic intraepithelial neoplasia in the prostate biopsy. *Prostate Cancer Detection and Screening*. 2014;38(4):270–5 doi: 10.1016/j.acuro.2013.10.001.
7. Merrimen J, Evans A. Preneoplasia in the prostate gland with emphasis on high grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Pathology*. 2013;45:251–63 doi: 10.1097/PAT.0b013e32835f6134.
8. Oznur M, Koca S. Inverted (hobnail) high-grade prostatic intraepithelial neoplasia and invasive inverted pattern. *Oncology letters*. 2015;10:2395–9 doi: 10.3892/ol.2015.3584.
9. Nelson A, Harvey R, Parker R, Kastner C, Doble A, Gnanapragasam V. Repeat prostate biopsy strategies after initial negative biopsy: meta-regression comparing cancer detection of transperineal, transrectal saturation and MRI guided biopsy. *PLoS One*. 2013;8(2):e57480. doi: 10.1371/journal.pone.0057480
10. Sonn G, Chang E, Natarajan S, Margolis D, Macairan M, Lieu P. Value of targeted prostate biopsy using magnetic resonance-ultrasound fusion in men with prior negative biopsy and elevated prostate-specific antigen. *Eur Urol*. 2014;65(4):809–15. doi:10.1016/2Fj.eururo.2013.03.025.
11. Wiener S, Haddock P, Cusano J, Staff I, McLaughlin T, Wagner J. Incidence of Clinically Significant Prostate Cancer After a Diagnosis of Atypical Small Acinar Proliferation, High-grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia, or Benign Tissue. 2017;110:161–5. doi: 10.1016/j.urol.2017.08.040.
12. Tosoian J, Mamawala M, Epstein J, Landis P, Wolf S, Trock B, et al. Intermediate and Longer-Term Outcomes From a Prospective Active-Surveillance Program for Favorable-Risk Prostate Cancer. *J Clin Oncol*. 2015;33:3379–85 doi: 10.1200/JCO.2015.62.5764.
13. Savdie R, Aning J, So A, Black P, Gleave M. Identifying intermediate-risk candidates for active surveillance of prostate cancer. *Urol Oncol*. 2017;35(10):605. doi: 10.1016/j.urolonc.2017.06.048.
14. Kim T, Shin S. Multiple cores of high grade prostatic intraepithelial neoplasia and any core of atypia on first biopsy are significant predictor for cancer detection at a repeat biopsy. *Korean J Urol*. 2015;56(12):796–802 doi: 10.4111/kju.2015.56.12.796.
15. Patel P, Nayak J, Biljetina Z, Donnelly B, Trpkov K. Prostate cancer after initial high-grade prostatic intraepithelial neoplasia and benign prostate biopsy. *Can J Urol*. 2015;22(6):8056–62. PMID:26688133.