

ОТДАЛЁННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ РАДИКАЛЬНОЙ ПОЗАДИЛОННОЙ ПРОСТАТЭКТОМИИ

В.А. Атдугев^{1,2}, Д.С. Ледяев^{1,2}, В.В. Шутов³, М.Б. Дырдик²,
Л.В. Шкалова², Г.А. Березкина², И.В. Юдеев²,

¹ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия»,

²ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр»,

³ГУЗ «Областная клиническая больница им. Н.А. Семашко», г. Н. Новгород

Атдугев Вагиф Ахмедович – e-mail: atduev@mail.ru

Авторами исследования изучены общая и безрецидивная выживаемость пациентов, перенёвших радикальную позадилонную простатэктомию, а также зависимость этих показателей от патологической стадии заболевания, хирургического края, наличия метастазов в регионарные лимфатические лимфоузлы, степени дифференцировки опухоли по шкале Глисон и начального уровня ПСА. В исследовании получены хорошие результаты общей и безрецидивной выживаемости, сопоставимые с данными общемировой литературы. Показано наличие статистически значимой зависимости безрецидивной выживаемости от хирургического края, степени дифференцировки по Глисон и патологической стадии заболевания.

Ключевые слова: радикальная позадилонная простатэктомия, онкологические результаты, общая выживаемость, безрецидивная выживаемость.

The aim of our study was to determine oncologic outcome of radical retropubic prostatectomy. Overall survival and biochemical recurrence-free survival was estimated. Survival curves were stratified by initial PSA level, Gleason score, pathologic stage, surgical margin and N-stage. The oncologic results were in line with those reported before by different authors. The assessment of our data demonstrated that Gleason score, pathologic stage and surgical margin had significant impact on biochemical recurrence-free survival.

Key words: radical retropubic prostatectomy, oncologic results, overall survival, recurrence-free survival.

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) в настоящее время занимает одно из первых мест в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями среди мужского населения. Так, в структуре онкологической заболеваемости мужского населения в России в 2011 году РПЖ стоял на 2-ом месте и составил 43,19 на 100 000 мужского населения [1]. В США заболеваемость раком предстательной железы среди мужчин уже не первый год стоит на первом месте, в 2009 году этот показатель составил 137,7 на 100 тыс. мужского населения, независимо от расовой принадлежности [2]. Кроме того, заболеваемость, как во всём мире, так и у нас в стране, неуклонно растёт. Рост заболеваемости можно связать как с реальным увеличением числа вновь заболевших, так и с современными достижениями в диагностике рака предстательной железы [3]. Таким образом, количество пациентов, нуждающихся в оперативном лечении рака предстательной железы, с каждым годом растёт [4].

Несмотря на распространение лапароскопической и робот-ассистированной хирургии, радикальная позадилонная простатэктомия (РППЭ) остаётся стандартным методом лечения клинически локализованного рака простаты [5]. Кроме того, хирургический метод лечения рака предстательной железы в настоящее время является методом выбора не только для больных с локализованными формами рака, но и в ряде случаев является предпочтительным для пациентов с местно-распространённой формой опухоли [6]. Функциональные результаты, количество осложнений,

частота получения положительного хирургического края и выживаемость после РППЭ остаются сравнимыми с результатами, полученными после лапароскопической радикальной простатэктомии (ЛРПЭ) и робот-ассистированной радикальной простатэктомией (таблица 1).

ТАБЛИЦА 1.

Показатели выживаемости больных после радикальной простатэктомии

| Авторы | Кол-во пациентов | Операция | Дизайн исследования | 5-летняя безрецидивная выживаемость |
|------------------------------------|------------------|---------------|--|-------------------------------------|
| Vassil A.D., Murphy E.S. [7] | 354/64 | РППЭ/ ЛРПЭ | Группа среднего риска, биохимический рецидив ПСА>0,4 | РПП - 79.9% ЛРПЭ - 60.2% |
| Lanciotti M. [8] | 183 | РППЭ | Группа высокого риска | 55,10% |
| Porpiglia F. [9] | 420 | ЛРПЭ | Группа среднего риска / группа высокого риска | 42,5% / 21% |
| Hsu C.Y. [10] | 2273 | РППЭ | cT3a | 59,50% |

Цель исследования: оценка отдалённых результатов РППЭ.

Материалы и методы

С марта 2004 г. по декабрь 2012 г. по поводу рака предстательной железы (РПЖ) было выполнено 365 РППЭ. Больные были в возрасте от 37 до 77 лет, медиана – 62 года (рис. 1).

Все операции были выполнены одним хирургом. Операционная техника была традиционной, расширенная лимфаденэктомия была выполнена во всех случаях. Клиническая характеристика пациентов до РППЭ представлена в таблице 2.

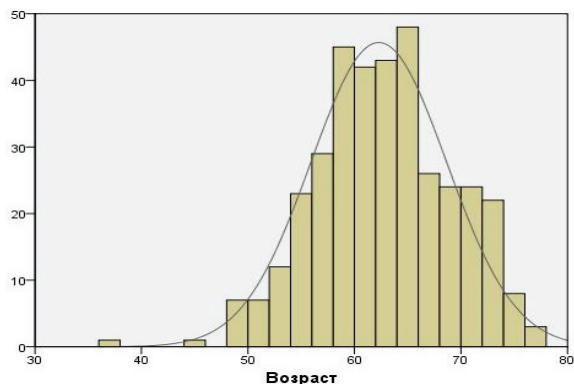


РИС. 1.
Распределение пациентов по возрасту.

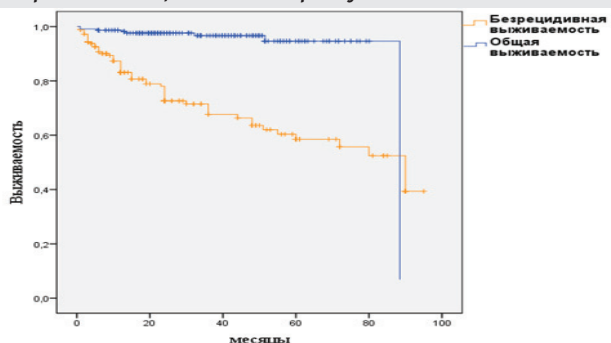


РИС. 2.
Общая и безрецидивная выживаемость пациентов после РППЭ.

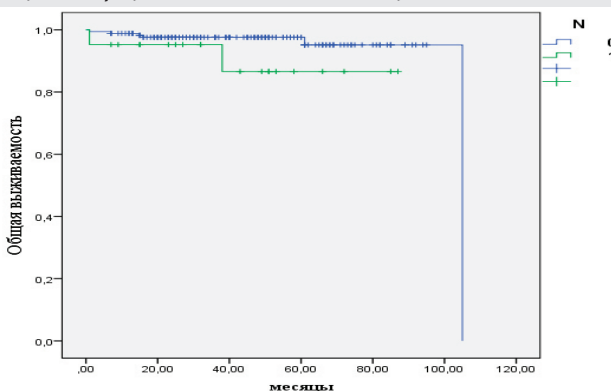


РИС. 3.
Общая выживаемость пациентов после РППЭ в зависимости от стадии N.

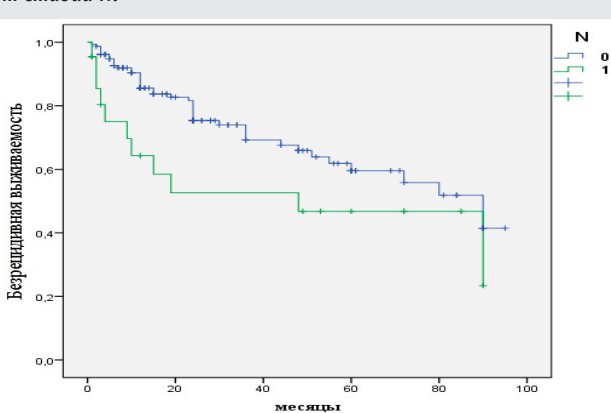


РИС. 4.
Безрецидивная выживаемость пациентов после РППЭ в зависимости от стадии N.

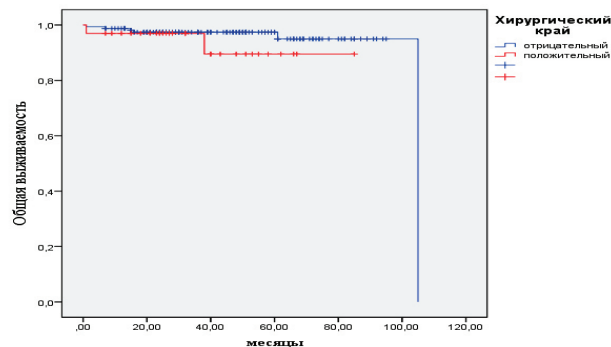


РИС. 5.
Общая выживаемость пациентов после РППЭ в зависимости от хирургического края.

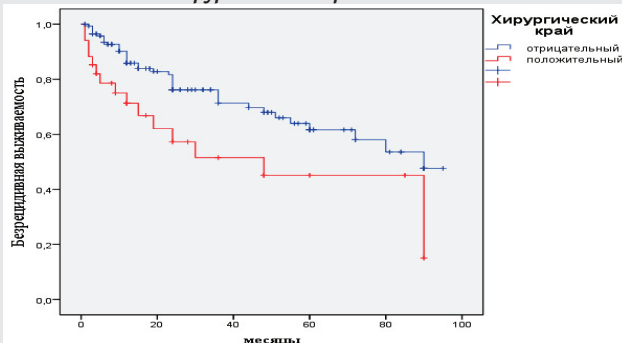


РИС. 6.
Безрецидивная выживаемость пациентов после РППЭ в зависимости от хирургического края.

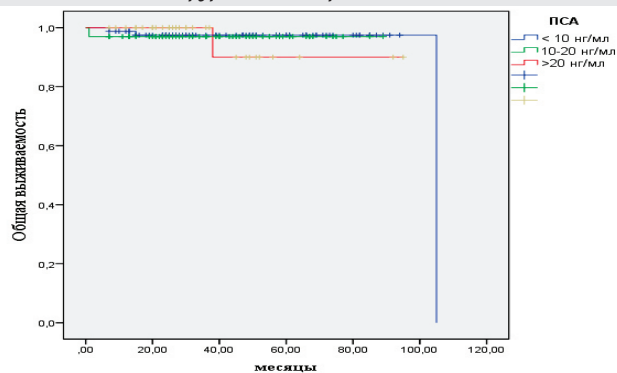


РИС. 7.
Общая выживаемость пациентов после РППЭ в зависимости от уровня ПСА.

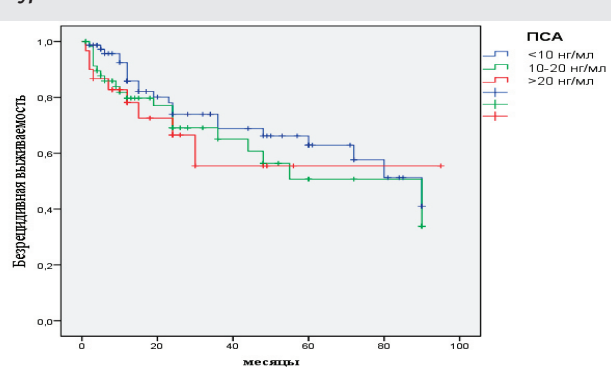


РИС. 8.
Безрецидивная выживаемость пациентов после РППЭ в зависимости от уровня ПСА.

ТАБЛИЦА 2.

Клиническая характеристика пациентов до операции

| | |
|-----------------------------------|---------------|
| Количество пациентов | 365 |
| Средний возраст (лет) | 62,28 (37-77) |
| Объём простаты (см ³) | 41,74±1,67 |
| Средний уровень ПСА (нг/мл) | 15,23±1,12 |
| Глисон п; % | |
| <7 | 253; 69,3% |
| 7 | 75; 20,5% |
| >7 | 37; 10,1% |
| Клиническая стадия cT (%) | |
| T1a | 1,4 |
| T1b | 5,2 |
| T1c | 28,5 |
| T2a | 0,8 |
| T2b | 9,6 |
| T2c | 11,2 |
| T3a | 26,3 |
| T3b | 17 |

Больные были распределены по группам риска в зависимости от начального уровня ПСА и степени дифференцировки опухоли на основании данных гистологического исследования биопсийного материала по шкале Глисон. К группе низкого риска (cT1-cT2a, Глисон 2-6, ПСА < 10 нг/мл) отнесено 77 пациентов (21,1%), в группы среднего (cT2b-T2, Глисон = 7, ПСА=10-20нг/мл) – 171 (46,8%) и высокого риска (cT3a, Глисон = 8-10, ПСА>20 нг/мл) – 117 (32,1%) пациентов.

Неоадьювантная терапия проведена 101 пациенту (27,67%) с местно-распространённым РПЖ от 3 месяцев до 1 года. Антиандрогены использовались у 9 (8,9%) больных, агонисты ЛГРГ – у 58 (57,4) пациентов. 17 (16,9%) больных поступили к нам уже с выполненной в других учреждениях хирургической кастрацией. Учитывая наличие резектабельной опухоли предстательной железы и отсутствие отдаленных метастазов, мы осуществили им РППЭ. Максимальная андрогенная блокада использовалась у 17 (16,8%) пациентов.

Нервосберегающая операция была выполнена в 117 (32,5%) случаях: у 71 (19,45%) больного сосудисто-нервные пучки (СНП) были сохранены с обеих сторон, у 46 (12,6%) – с одной стороны. В 67,9% случаев СНП были полностью иссечены.

За рецидив заболелания после РПП мы принимали повышение уровня ПСА $\geq 0,2$ нг/мл, выявленный как минимум в двух последовательных исследованиях в послеоперационном периоде, начиная с первого месяца наблюдения.

Для расчета выживаемости больных после операции использован метод Каплана-Майера. Оценка зависимости выживаемости больных от клинических и патоморфологических факторов прогноза проводилась с использованием log-rank теста. Расчёты произведены в компьютерной программе для статистической обработки данных SPSS Statistics 16.

Результаты исследования

По данным гистологического исследования после операционного материала пациенты распределились по стадиям следующим образом: pT2 (pT2a pT2b pT2c) – 282 (77,26%), pT3 (pT3a pT3b) – 83 (22,74%). Метастазы в

регионарные лимфоузлы (N1) выявлены у 33 (9,04%) больных. Наличие положительного хирургического края установлено в 67 (18,36%) случаях (таблица 3).

Отдаленные результаты общей выживаемости изучены у 195 пациентов (53,4% из всего числа оперированных), безрецидивная выживаемость – у 179 пациентов (49% из всего числа оперированных). Минимальный срок наблюдения составил 7 месяцев, максимальный – 105 месяцев. Медиана времени наблюдения пациентов составила 37 месяцев, первый и третий квартили – 24 и 59 месяцев соответственно.

ТАБЛИЦА 3.

Патоморфологическая характеристика послеоперационного материала

| Стадия | | Кол-во | Положительный хирургический край | Глисон (%) | | |
|--------|-----|--------|----------------------------------|------------|----|----|
| pT | pN | | | <7 | 7 | >7 |
| pT2a | pN0 | 37 | 2 | 28 | 7 | 2 |
| pT2a | pN1 | 2 | - | 1 | 1 | - |
| pT2b | pN0 | 45 | - | 31 | 12 | 2 |
| pT2b | pN1 | 3 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| pT2c | pN0 | 188 | 4 | 118 | 54 | 16 |
| pT2c | pN1 | 7 | - | 2 | 3 | 2 |
| pT3a | pN0 | 36 | 29 | 13 | 12 | 11 |
| pT3a | pN1 | 8 | 8 | 2 | 5 | 1 |
| pT3b | pN0 | 26 | 14 | 6 | 9 | 11 |
| pT3b | pN1 | 13 | 9 | 1 | 5 | 7 |

Общая 5-летняя выживаемость составила 94,1%. Безрецидивная 5-летняя выживаемость составила 58,2% (медиана – 90 мес., 95% ДИ: 72,75–107,25) (рис. 2).

Общая пятилетняя выживаемость пациентов, не имеющих метастазов в регионарных лимфатических узлах (рис. 3), составила 95,2%, а у пациентов с наличием метастазов в регионарных лимфатических узлах – 86,6% (p=0,11). Безрецидивная пятилетняя выживаемость у пациентов без метастазов в регионарные лимфатические узлы (рис. 4) составила 59,6% (медиана – 90 мес., 95% ДИ 68,62 – 111,4), у пациентов с наличием метастазов в регионарные лимфатические узлы – 46,8% (медиана – 48 мес., 95% ДИ 0,0–97,1) (p=0,06).

В группе пациентов с наличием положительного хирургического края общая пятилетняя выживаемость (рис. 5) составила 89,5%, у пациентов с отрицательным хирургическим краем – 95% (p=0,32). 5-летняя безрецидивная выживаемость у больных с отрицательным хирургическим краем (рис. 6) составила 61,7% (медиана 90 мес.), с положительным хирургическим краем – 45,1% (медиана 48 мес.), что статистически достоверно меньше (p=0,009).

В зависимости от уровня изначального ПСА общая 5-летняя выживаемость в группе с уровнем ПСА менее 10 нг/мл составила 97%, для группы с уровнем ПСА от 10 до 20 нг/мл также 97% и в группе пациентов с уровнем ПСА более 20 нг/мл – 90% (рис. 7). Группы между собой статистически не различаются (p=0,942). Безрецидивная выживаемость также была стратифицирована по уровню ПСА (рис. 8). Для группы с уровнем ПСА менее 10 нг/мл пятилетняя безрецидивная выживаемость составила 62,9% (медиана – 90 мес., 95% ДИ 64,7–115,3), для группы с уровнем ПСА от 10 до 20 нг/мл – 50,7% (медиана – 90 мес., 95% ДИ 47,5–132,5) и в группе пациентов с уровнем

ПСА более 20 нг/мл – 55,4%. Группы между собой статистически не различаются ($p=0,483$).

Кривые общей выживаемости пациентов в зависимости от дифференцировки опухоли по Глисон статистически не различались ($p=0,602$). 5-летняя безрецидивная выживаемость в зависимости от степени дифференцировки опухоли по Глисон (рис. 9) в группе больных с Глисон < 7 составила 68,3% (медиана = 90,95% ДИ: 66,35 – 113,65), у пациентов с Глисон = 7 – 54,8% (медиана = 80,95% ДИ: 26,39–133,61), в группе с Глисон > 7 – 27,6% (медиана = 48,95% ДИ: 14,05–81,96), что позволяет сказать о наличии статистически значимой лучшей безрецидивной выживаемости у пациентов с более низкой суммой по шкале Глисон ($p=0,03$).

Показатели общей и безрецидивной выживаемости также были оценены в зависимости от патологической стадии заболевания (pT). При оценке общей выживаемости статистически значимой разницы между кривыми найдено не было ($p=0,554$). При стадии pT2 5-летняя общая выживаемость составила 97,3%, при pT3 – 91,9%. 5-летняя безрецидивная выживаемость (рис. 10) при стадии pT2 составила 62,9%, при pT3 – 44,4% ($p=0,025$).

Обсуждение

Сравнивая полученные в нашем исследовании данные общей выживаемости можно отметить, что показатели сопоставимы с опубликованными в литературе. Так, пятилетняя общая выживаемость по данным различных авторов колеблется от 79 до 97% [11, 12]. Отсутствие статистически достоверной зависимости общей выживаемости от

наличия метастазов в регионарные лимфатические узлы, степени дифференцировки опухоли по шкале Глисон, уровня начального ПСА и патологической стадии заболевания связано с тем, что больным с неблагоприятными факторами прогноза проводилась в дальнейшем немедленная или отсроченная гормональная и (или) лучевая терапия. Эти факторы влияют на показатель общей выживаемости [13].

Некоторыми авторами доказано, что лимфатические узлы у пациентов низкого риска поражаются в 25% случаев, а у пациентов высокого риска этот показатель достигает 40% [14, 15]. Отдельные исследования доказали, что количество удалённых лимфатических узлов положительно сказывается на канцероспецифической выживаемости пациентов [16, 17]. В нашем исследовании у всех пациентов была выполнена расширенная лимфаденэктомия. Это позволило нам точно стадировать пациентов. В полученных нами данных была выявлена тенденция к увеличению безрецидивной выживаемости в группе пациентов без метастазов в лимфатические узлы. Таким образом, выполнение лимфаденэктомии у всех групп пациентов необходимо для точного стадирования, прогнозирования течения заболевания и может улучшить отдалённые результаты лечения.

Большинство авторов отмечают наличие зависимости безрецидивной выживаемости от опыта оперирующего хирурга, от наличия положительного хирургического края и степени дифференцировки опухоли по шкале Глисон и патологической стадии заболевания, что также было подтверждено и в нашем исследовании [18, 19].

Хотя в нашем исследовании мы не получили статистически значимой разницы в общей и безрецидивной выживаемости в зависимости от уровня ПСА, отдельно взятый показатель 5-летней безрецидивной выживаемости в группе с ПСА >20 сопоставим с литературными данными [20]. По данным литературы ПСА >20 нг/мл является сильным предиктором уменьшения безрецидивной выживаемости [19].

Заключение

Показатели общей и безрецидивной выживаемости больных после РППЭ с расширенной тазовой лимфаденэктомией являются вполне обнадеживающими. Статистически достоверными факторами, негативно сказывающимися на результатах безрецидивной выживаемости, являются наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах, степень дифференцировки опухоли по шкале Глисон и патологическая стадия заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Злокачественные новообразования в России в 2011 году (заболеваемость и смертность) / под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М. 2013. 289 с.
2. United States Cancer Statistics: 1999–2009 Incidence and Mortality Web-based Report. Atlanta (GA): Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention and National Cancer Institute. 2013. URL: <http://apps.nccdc.cdc.gov/uscs/toptencancers.aspx> (дата обращения 21.07.2013).
3. Bray F., Lortet-Tieulent J., Ferlay J. et al. Prostate cancer incidence and mortality trends in 37 European countries: an overview. European Journal of Cancer. 2010. № 46. P. 3040-3052.

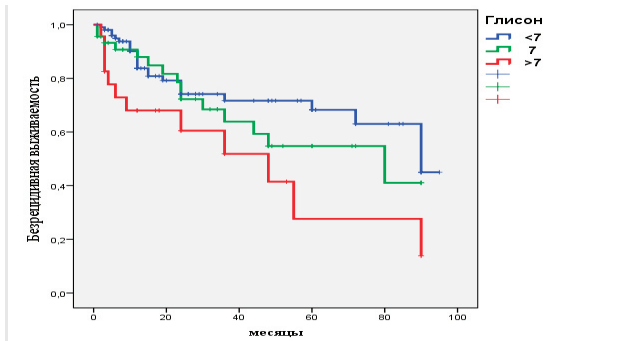


РИС. 9.
Безрецидивная выживаемость пациентов после РППЭ в зависимости от дифференцировки опухоли по Глисон.

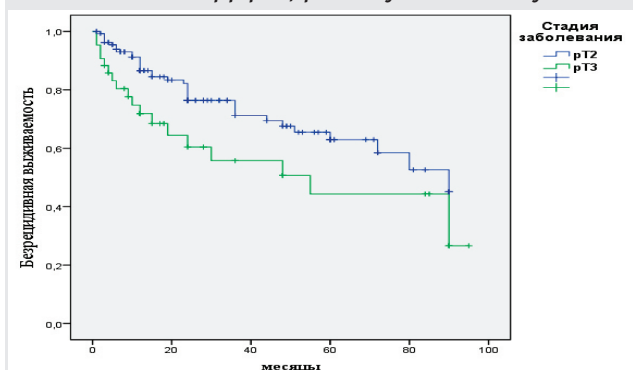


РИС. 10.
Безрецидивная выживаемость пациентов после РППЭ в зависимости от pT стадии.

4. Quinn M., Babb P. Patterns and trends in prostate cancer incidence, survival, prevalence and mortality. Part I: international comparison. *BJU Int.* 2002. № 90. P. 162-173.
5. EAU Guidelines. Prostate cancer. Edition. 2013. P. 44-45.
6. Ward J.F., Slezak J.M., Blute M.L., et al. Radical prostatectomy for clinically advanced (cT3) prostate cancer since the advent of prostate-specific antigen testing: 15-year outcome. *BJU Int.* 2005. Apr. № 95 (6). P. 751-756.
7. Vassil A.D., Murphy E.S., Reddy C.A. et al. Five year biochemical recurrence free survival for intermediate risk prostate cancer after radical prostatectomy, external beam radiation therapy or permanent seed implantation. *Urology.* 2010. Nov. № 76 (5). P. 1251-1257.
8. Lanciotti M., Masieri L., Giannessi C. et al. Clinical and pathological outcome after radical and nerve sparing anterograde prostatectomy for bioptic Gleason score ≥ 7 and PSA ≥ 10 ng/ml. *European Urology.* 12 April. 2012. 970 p.
9. Porpiglia F., Fiori C., Manfredi M. et al. Laparoscopic radical prostatectomy for high risk prostate cancer. *European Urology.* 2011. March. Supp. 673. Vol. 10. is. 2. P. 1-14.
10. Hsu C.Y., Joniau S., Van Poppel H. et al. Outcome of surgery for clinical unilateral T3a prostate cancer: a single-institution experience. *European Urology.* 2007. Jan. № 51 (1). P. 121-128.
11. Kibel A., Ciezki J.P., Klein E.A. et al. Survival among men with clinically localized prostate cancer treated with radical prostatectomy or radiation therapy in the prostate specific antigen era. *J Urol.* 2012. Apr. № 187 (4). P. 1259-1265.
12. Hsu C.Y., Joniau S., Spahn M., et al. Oncological outcomes and prognostic factors after radical prostatectomy in T3a prostate cancer: a multi-center experience. *European Urology.* 2011. March. Supp. 679. Vol. 10. iss. 2. P. 1-14.
13. Leibovich B.C., Engen D.E., Patterson D.E. et al. Benefit of adjuvant radiation therapy for localized prostate cancer with a positive surgical margin. *The Journal of Urology.* 2000. Apr. № 163 (4). P. 1178-1782.
14. Schumacher M.C., Burkhard F.C., Thalmann G.N. et al. Is pelvic lymph node dissection necessary in patients with a serum PSA <10 ng/mL undergoing radical prostatectomy for prostate cancer? *European Urology.* 2006. Aug. № 50 (2). P. 272-279.
15. Briganti A., Larcher A., Abdollah F. et al. Updated Nomogram Predicting Lymph Node Invasion in Patients with Prostate Cancer Undergoing Extended Pelvic Lymph Node Dissection: The Essential Importance of Percentage of Positive Cores. *European Urology.* 2012. March. № 61 (3). P. 480-487.
16. Joslyn S.A., Konety B.R. Impact of extent of lymphadenectomy on survival after radical prostatectomy for prostate cancer. *Urology.* 2006. Jul. № 68 (1). P. 121-125.
17. Алексеев Б.Я., Ньюшко К.М., Воробьев Н.В. и др. Частота и локализация метастазов в лимфатических узлах при выполнении радикальной простатэктомии и расширенной тазовой лимфаденэктомии у больных раком предстательной железы. *Онкоурология.* 2012. № 1. С. 77-82.
18. Vickers A.J., Savage C.J., Hruza M. et al. The surgical learning curve for laparoscopic radical prostatectomy: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol.* 2009. May. № 10 (5). P. 475-480.
19. Paul A., Ploussard G., Nicolaiew N. et al. Oncologic Outcome after Extraperitoneal Laparoscopic Radical Prostatectomy: Midterm Follow-up of 1115 Procedures. *European Urology.* 2010. Feb. Vol. 57. iss. 2. P. 179-362.
20. Zwergel U., Suttman H., Schroeder T. et al. Outcome of Prostate Cancer Patients with Initial PSA ≥ 20 ng/ml Undergoing Radical Prostatectomy. *European Urology.* 2007. Oct. Vol. 52. iss. 4. P. 939-1280.

