

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 616.65-007.61-089.168-037

## ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ОБЪЕМА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ОТНОШЕНИИ ГИСТОЛОГИЧЕСКИХ И ОНКОЛОГИЧЕСКИХ РЕЗУЛЬТАТОВ РАДИКАЛЬНОЙ ПРОСТАТЭКТОМИИ

*Е.И. Велиев\*, О.Б. Лоран, Е.А. Соколов*

Кафедра урологии и хирургической андрологии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, 123995, Москва, Российская Федерация

Прогностическая ценность объема предстательной железы (ПЖ) в отношении гистологических и онкологических результатов после радикальной простатэктомии носит дискуссионный характер. В нашем исследовании сравнительный анализ показал более высокую частоту экстракапсулярной экстензии, инвазии в семенные пузырьки, а также более высокую послеоперационную сумму баллов по Глисона (гистологическая градация опухоли) у пациентов с объемом ПЖ 40 см<sup>3</sup> и менее ( $n=330$ ) по сравнению с пациентами с объемом ПЖ более 40 см<sup>3</sup> ( $n=411$ ). Несмотря на более неблагоприятные гистологические характеристики и тенденцию к большей частоте рецидивов в группе с объемом ПЖ 40 см<sup>3</sup> и менее, значимой разницы в безрецидивной выживаемости пациентов двух групп не выявлено (76 и 83,3 %;  $p = 0,06$ ).

**Ключевые слова:** предстательная железа; рак предстательной железы; радикальная простатэктомия.

## PROGNOSTIC VALUE OF PROSTATE VOLUME FOR PATHOLOGIC AND ONCOLOGIC OUTCOMES AFTER RADICAL PROSTATECTOMY

*E.I. Veliev, O.B. Loran, E.A. Sokolov*

Russian Medical Academy of Postgraduate Education, 123995, Moscow, Russian Federation

The predictive value of prostate volume (RV) in respect of histological and oncological outcome after radical prostatectomy is discussed. In our study, a comparative analysis showed a higher incidence of extracapsular extension, the seminal vesicle invasion, and higher postoperative Gleason score (histological grading of the tumor) in patients with prostate volume 40 cm<sup>3</sup> or less ( $n = 330$ ) compared with patients with prostate volume of more than 40 cm<sup>3</sup> ( $n = 411$ ). Despite the more adverse histological features and a tendency to a higher frequency of recurrence in the group patients with prostate volume 40 cm<sup>3</sup> or less, no significant difference in disease-free survival of the two groups were found (76 and 83.3 %;  $p = 0,06$ ).

**Key words:** prostate; prostate cancer; radical prostatectomy.

### Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) — одно из наиболее распространенных злокачественных новообразований среди мужского населения по всему миру. Так, в Европе заболеваемость составляет 214 случаев на 100 тыс. мужчин, превышая заболеваемость раком легкого и колоректальным раком [1]. В России последнее десятилетие ознаменовалось более чем двухкратным ростом заболеваемости РПЖ [2].

Радикальная простатэктомия (РПЭ) является наиболее распространенным методом лечения локализованного РПЖ [3]. Выявлена прогностическая значимость в отношении развития биохимического рецидива после РПЭ таких факторов, как предоперационный уровень простатспецифического антигена (ПСА), патологическая стадия заболевания, сумма баллов по шкале Глисона, статус хирургического

края и т. д. [4,5]. В последнее время несколько исследований были сфокусированы на прогностической ценности объема предстательной железы (ПЖ) в отношении гистологических характеристик после оперативного лечения и онкологических результатов. В некоторых работах установлена взаимосвязь между размерами ПЖ, послеоперационными характеристиками опухоли и безрецидивной выживаемостью [6–8], в то время как в других добавочная прогностическая значимость данного параметра не показана [9–11]. Поскольку полученные данные противоречивы, целью нашего исследования явилось изучение влияния объема ПЖ на онкологические результаты РПЭ.

### Материал и методы

В клиниках урологии Военно-медицинской академии им. С.П. Кирова в период с 1997 по

\*Велиев Евгений Ибадович, доктор мед. наук, профессор.  
123995, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1. E-mail: rmapo@yandex.ru

2003 г. и урологии и хирургической андрологии Российской медицинской академии последипломного образования с 2001 по 2010 г. РПЭ выполнена в общей сложности 1367 пациентам.

Из исследования исключены пациенты, имеющие неполный набор предоперационных/послеоперационных характеристик, период послеоперационного наблюдения менее 6 мес, а также получавшие неoadъювантную гормональную или лучевую терапию. Всего в исследование включены 741 пациент, медиана возраста составила 64 г. (интерквартильный ранг – IQR – 59–68 г.), медиана предоперационного уровня ПСА – 8,7 нг/мл (IQR – 6,2–14 нг/мл), медиана объема ПЖ – 43 см<sup>3</sup> (IQR – 30–64 см<sup>3</sup>). Всем пациентам перед оперативным лечением выполнялось определение объема ПЖ с помощью трансректального ультразвукового исследования (ТРУЗИ). Пациенты с объемом ПЖ, равным 40 см<sup>3</sup> и менее (330 мужчин, или 44,5 %) и более 40 см<sup>3</sup> (411 мужчин, или 55,5 %), составили первую и вторую группы исследования соответственно. Гистологическая оценка после биопсии ПЖ/РПЭ проводилась в ГКБ им. С.П. Боткина либо в Московском научно-исследовательском онкологическом институте им. П.А. Герцена. Биохимический рецидив заболевания определялся как повышение уровня ПСА после оперативного лечения на 0,2 нг/мл и более как минимум в двух последовательных измерениях. Сравнивались предоперационные демографические характеристики и послеоперационные гистологические результаты двух групп (t-тест Стьюдента,  $\chi^2$ -тест). Безрецидивная выживаемость в зависимости от размеров ПЖ оценивалась по методу Каплана–Мейера и сравнивалась с использованием лог-рангового теста. Мультивариантный регрессионный анализ

относительных рисков Кокса использовался для определения прогностической значимости различных факторов в отношении биохимического рецидива. Значение  $p < 0,05$  считалось статистически значимым. Для статистической обработки информации использовалось программное обеспечение Wizard Pro 1.3.5 (Mckinney, TX, USA) и GraphPad Prism 6 (GraphPad Software Inc., La Jolla, CA, USA).

## Результаты

Клиническая характеристика пациентов обеих групп представлена в таблице 1.

Пациенты с объемом ПЖ более 40 см<sup>3</sup> были старше, имели более высокий уровень ПСА и плотность ПСА. Значимых различий между двумя группами в предоперационной сумме баллов по Глиссону и клинической стадии не выявлено. Меньший объем железы был достоверно связан с неблагоприятными гистологическими характеристиками опухоли. Так, послеоперационная сумма баллов по Глиссону и патологическая стадия были достоверно выше в первой группе ( $p=0,0144$  и  $p=0,0338$  соответственно). Частота положительного хирургического края также была выше в группе пациентов с объемом ПЖ 40 см<sup>3</sup> и менее, однако разница не достигла статистической достоверности. Патологические исходы в зависимости от размеров железы проиллюстрированы в таблице 2.

При медиане послеоперационного наблюдения 63 и 66 мес ( $p=0,157$ ) биохимический рецидив выявлен у 78 (23,6 %) и 46 (18,5 %) пациентов в первой и второй группе соответственно. Пятилетняя безрецидивная выживаемость (БРВ) составила 76 % в группе с объемом железы 40 см<sup>3</sup> и менее и 83,3 % в группе с объемом железы более 40 см<sup>3</sup>

Таблица 1

### Клиническая характеристика пациентов

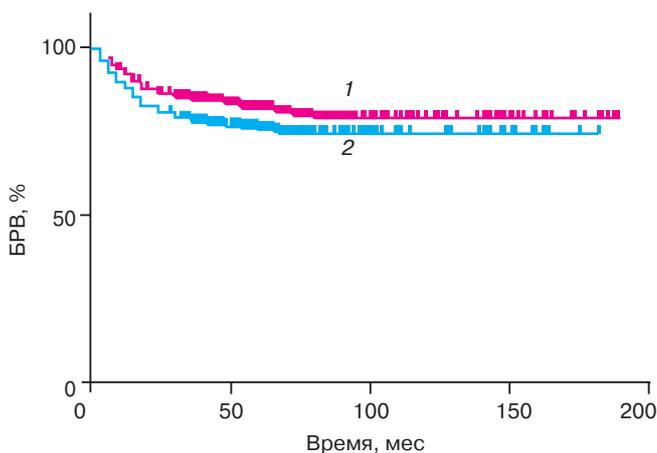
Показатель	Первая группа (n = 330)	Вторая группа (n = 411)	p
Медиана возраста на момент операции, лет (IQR)	62 (57–66)	66 (61–69)	< 0,001
Медиана предоперационного уровня ПСА, нг/мл (IQR)	8,22 (6–13,4)	9,1 (6,4–15)	0,0313
Медиана плотности ПСА, нг/мл/см <sup>3</sup> (IQR)	0,299 (0,206–0,483)	0,156 (0,103–0,239)	< 0,001
Медиана послеоперационного наблюдения, мес. (IQR)	63 (48–84)	66 (50–89)	0,157
Клиническая стадия, абс. (%):			0,5
cT1a	2 (0,6)	1 (0,2)	
cT1b	2 (0,6)	0 (0)	
cT1c	79 (23,9)	119 (29)	
cT2a	58 (17,6)	68 (16,6)	
cT2b	65 (19,7)	78 (19)	
cT2c	95 (28,8)	99 (24,1)	
cT3a	24 (7,3)	40 (9,7)	
cT3b	5 (1,5)	5 (1,2)	
cTxN1	0 (0)	1 (0,2)	
Сумма баллов по Глиссону после биопсии, абс. (%):			0,824
6 и менее	254 (77)	320 (77,9)	
7 (3+4)	41 (12,4)	44 (10,7)	
7 (4+3)	16 (4,8)	25 (6,1)	
8 и более	19 (5,8)	22 (5,3)	

Таблица 2

## Гистологические характеристики после операции в зависимости от объема простаты

Гистологические характеристики	Первая группа (n = 330)	Вторая группа (n = 411)	p
Патологическая стадия, абс. (%):			0,0338
pT2	230 (69,7)	302 (73,5)	
pT3a	51 (15,5)	49 (11,9)	
pT3b/4	28 (8,5)	27 (6,6)	
pT любая, N1	21 (6,3)	33 (8)	
Сумма баллов по Глиссону после операции, абс. (%):			0,0144
6 и менее	209 (63,3)	299 (72,7)	
7 (3+4)	65 (19,7)	52 (12,7)	
7 (4+3)	26 (7,9)	27 (6,6)	
8 и более	30 (9,1)	33 (8)	
Хирургический край, абс. (%):			0,08
положительный	70 (21,2)	67 (16,3)	
отрицательный	260 (78,8)	344 (83,7)	

( $p=0,06$ ) (см. рисунок). При мультивариантном анализе объем железы не являлся значимым прогностическим фактором в отношении развития биохимического рецидива ( $p=0,647$ ), и только патологическая стадия продемонстрировала прогностическую ценность ( $p=0,005$ ) (табл. 3).



Безрецидивная выживаемость в обеих группах: 1 — объем предстательной железы более 40 см<sup>3</sup>, пятилетняя БРВ — 83,3%; 2 — объем 40 см<sup>3</sup> и менее, пятилетняя БРВ — 76% ( $p=0,06$ )

Таблица 3

## Мультивариантный анализ прогностических факторов биохимического рецидива

Характеристика	Отношение рисков	Стандартная ошибка	p
Патологическая стадия	0,941	0,02	0,005
Патологическая сумма баллов по Глиссону	0,913	0,095	0,114
Положительный хирургический край	0,836	0,04	0,40
Объем предстательной железы	1,035	0,077	0,647

## Обсуждение

В результате нескольких предшествующих исследований была выявлена взаимосвязь между меньшими размерами предстательной железы и более агрессивными патологическими характеристиками заболевания. А. Briganti et al. [12] выявили взаимосвязь объема простаты с частотой экстракапсулярной экстензии, инвазией в семенные пузырьки, более высокой суммой баллов по Глиссону. S.J. Freedland et al. [13] помимо более неблагоприятных гистологических показателей также выявили взаимосвязь меньшего объема простаты с более низкой безрецидивной выживаемостью. Для того, чтобы это объяснить, выдвинуты несколько гипотез. Ряд исследователей предположили, что у мужчин с различным объемом ПЖ разный андрогенный статус [14–16]. Некоторые авторы считают, что доброкачественная ткань ПЖ является барьером, физическим буфером, препятствующим росту злокачественной ткани [17, 18]. Кроме того, РПЖ у мужчин с большим объемом железы может быть диагностирован в более ранние сроки по причине более высокого уровня ПСА и, как следствие, более раннего выполнения биопсии [19].

Наше исследование, характеризующееся большой выборкой больных и высокой медианой наблюдения, выявило взаимосвязь малого объема ПЖ с неблагоприятными гистологическими характеристиками (высокой суммой баллов по Глиссону, высокой патологической стадией), однако, несмотря на тенденцию к большей частоте рецидивов в первой группе, значимых различий в безрецидивной выживаемости выявлено не было.

## Заключение

Меньший объем предстательной железы связан с риском более высокой патологической стадии и большей суммой баллов по Глиссону после радикальной простатэктомии. Несмотря на тенденцию

к большему количеству рецидивов в группе пациентов с объемом ПЖ 40 см<sup>3</sup> и менее, не выявлено значимых различий между безрецидивной выживаемостью в обеих группах (76 и 83,3 % соответственно,  $p=0,06$ ). При мультивариантном анализе только патологическая стадия показала прогностическую ценность в отношении развития биохимического рецидива ( $p=0,005$ ).

#### Литература

1. Bosetti C., Bertuccio P., Chatenoud L., Negri E., La Vecchia C., Levi F. Trends in mortality from urologic cancers in Europe, 1970–2008. *Eur. Urol.* 2011; 60: 1–15.
2. Чиссов В.И., Русаков И.Г. Заболеваемость раком предстательной железы в Российской Федерации. *Экспериментальная и клиническая урология.* 2011; 2–3: 6–7.
3. Anandadas C.N., Clarke N.N., Davidson S.E., O'Reilly P.H., Loque J.P., Gilmore L. et al. Early prostate cancer – which treatment do men prefer and why? *BJU Int.* 2011; 107 (11): 1762–8.
4. Kattan M.W., Wheeler T.M., Scardino P.T. Postoperative nomogram for disease recurrence after radical prostatectomy for prostate cancer. *J. Clin. Oncol.* 1999; 17: 1499–507.
5. Stephenson A.J., Scardino P.T., Eastham J.A., Bianco F.J., Jr., Dotan Z.A., Fearn P.A. et al. Preoperative nomogram predicting the 10-year probability of prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. *J. Natl. Cancer Inst.* 2006; 98: 715–7.
6. Sun Ho Min, Yong Hyun Park, Seung Bae Lee, Ja Hyeon Ku, Cheol Kwak, Hyeon Hoe Kim. Impact of prostate size on pathologic outcomes and prognosis after radical prostatectomy. *Korean J. Urol.* 2012; 53: 463–6.
7. Schroeck F.R., Sun L., Freedland S.J., Jayachandran J., Robertson C.N., Moul J.W. Race and prostate weight as independent predictors for biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2008; 11: 371–6.
8. Uhlman M.A., Sun L., Stackhouse D.A., Caire A.A., Polascik T.J., Robertson C.N. et al. Tumor volume, tumor percentage involvement, or prostate volume: which is predictive of prostate-specific antigen recurrence? *Urology.* 2010; 75: 460–6.
9. Foley C.L., Bott S.R., Thomas K., Parkinson M.C., Kirby R.S. A large prostate at radical retropubic prostatectomy does not adversely affect cancer control, continence or potency rates. *BJU Int.* 2003; 92: 37–4.
10. Davidson D.D., Koch M.O., Lin H., Jones T.D., Biermann K., Cheng L. Does the size matter? Prostate weight does not predict PSA recurrence after radical prostatectomy. *Am. J. Clin. Pathol.* 2010; 133: 662–8.
11. Ngo T.C., Conti S.L., Shinghal R., Presti J.C. Prostate size does not predict high grade cancer. *J. Urol.* 2012; 187: 477–81.
12. Briganti A., Chun F.K., Suardi N., Gallina A., Walz J., Graefen M, et al. Prostate volume and adverse prostate cancer features: fact not artifact. *Eur. J. Cancer.* 2007; 43: 2669–77.
13. Freedland S.J., Isaacs W.B., Platz E.A., Terris M.K., Aronson W.J., Amling C.L. et al. Prostate size and risk of high-grade, advanced prostate cancer and biochemical progression after radical prostatectomy: a search database study. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 7546–54.
14. Thompson I.M., Goodman P.J., Tangen C.M., Lucia M.S., Miller G.J., Ford L.G. et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349: 215–24.
15. Coffey D.S., Walsh P.J. Clinical and experimental studies of benign prostatic hyperplasia. *Urol. Clin. North Am.* 1990; 17: 461–75.
16. Chen S.S., Chen K.K., Lin A.T., Chang Y.H., Wu H.H., Chang L.S. The correlation between pretreatment serum hormone levels and treatment outcome for patients with prostatic cancer and bony metastasis. *BJU Int.* 2002; 89: 710–3.
17. Luo J., Duggan D.J., Chen Y., Sauvageot J., Ewing C.M., Bittner M.L. et al. Human prostate cancer and benign prostatic hyperplasia: molecular dissection by gene expression profiling. *Cancer Res.* 2001; 61: 4683–8.
18. Msezane L.P., Gofrit O.N., Lin S., Shalhav A.L., Zagaja G.P., Zorn K.C. Prostate weight: an independent predictor for positive surgical margins during robotic-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *Can. J. Urol.* 2007; 14: 3697–701.
19. Hong S.K., Yu J.H., Han B.K., Chang I.H., Jeong S.J., Byun S.S. et al. Association of prostate size and tumor grade in Korean men with clinically localized prostate cancer. *Urology.* 2007; 70: 91–5.

#### References

1. Bosetti C., Bertuccio P., Chatenoud L., Negri E., La Vecchia C., Levi F. Trends in mortality from urologic cancers in Europe, 1970–2008. *Eur. Urol.* 2011; 60: 1–15.
2. Chissov V.I., Rusakov I.G. Prostate cancer morbidity in Russia. *Экспериментальная и клиническая урология.* 2011; 2–3: 6–7.
3. Anandadas C.N., Clarke N.N., Davidson S.E., O'Reilly P.H., Loque J.P., Gilmore L. et al. Early prostate cancer – which treatment do men prefer and why? *BJU Int.* 2011; 107 (11): 1762–8.
4. Kattan M.W., Wheeler T.M., Scardino P.T. Postoperative nomogram for disease recurrence after radical prostatectomy for prostate cancer. *J. Clin. Oncol.* 1999; 17: 1499–507.
5. Stephenson A.J., Scardino P.T., Eastham J.A., Bianco F.J., Jr., Dotan Z.A., Fearn P.A. et al. Preoperative nomogram predicting the 10-year probability of prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. *J. Natl. Cancer Inst.* 2006; 98: 715–7.
6. Sun Ho Min, Yong Hyun Park, Seung Bae Lee, Ja Hyeon Ku, Cheol Kwak, Hyeon Hoe Kim. Impact of prostate size on pathologic outcomes and prognosis after radical prostatectomy. *Korean J. Urol.* 2012; 53: 463–6.
7. Schroeck F.R., Sun L., Freedland S.J., Jayachandran J., Robertson C.N., Moul J.W. Race and prostate weight as independent predictors for biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2008; 11: 371–6.
8. Uhlman M.A., Sun L., Stackhouse D.A., Caire A.A., Polascik T.J., Robertson C.N. et al. Tumor volume, tumor percentage involvement, or prostate volume: which is predictive of prostate-specific antigen recurrence? *Urology.* 2010; 75: 460–6.
9. Foley C.L., Bott S.R., Thomas K., Parkinson M.C., Kirby R.S. A large prostate at radical retropubic prostatectomy does not adversely affect cancer control, continence or potency rates. *BJU Int.* 2003; 92: 37–4.
10. Davidson D.D., Koch M.O., Lin H., Jones T.D., Biermann K., Cheng L. Does the size matter? Prostate weight does not predict PSA recurrence after radical prostatectomy. *Am. J. Clin. Pathol.* 2010; 133: 662–8.
11. Ngo T.C., Conti S.L., Shinghal R., Presti J.C. Prostate size does not predict high grade cancer. *J. Urol.* 2012; 187: 477–81.
12. Briganti A., Chun F.K., Suardi N., Gallina A., Walz J., Graefen M, et al. Prostate volume and adverse prostate cancer features: fact not artifact. *Eur. J. Cancer.* 2007; 43: 2669–77.
13. Freedland S.J., Isaacs W.B., Platz E.A., Terris M.K., Aronson W.J., Amling C.L. et al. Prostate size and risk of high-grade, advanced prostate cancer and biochemical progression after radical prostatectomy: a search database study. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 7546–54.
14. Thompson I.M., Goodman P.J., Tangen C.M., Lucia M.S., Miller G.J., Ford L.G. et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349: 215–24.
15. Coffey D.S., Walsh P.J. Clinical and experimental studies of benign prostatic hyperplasia. *Urol. Clin. North Am.* 1990; 17: 461–75.
16. Chen S.S., Chen K.K., Lin A.T., Chang Y.H., Wu H.H., Chang L.S. The correlation between pretreatment serum hormone levels and treatment outcome for patients with prostatic cancer and bony metastasis. *BJU Int.* 2002; 89: 710–3.
17. Luo J., Duggan D.J., Chen Y., Sauvageot J., Ewing C.M., Bittner M.L. et al. Human prostate cancer and benign prostatic hyperplasia: molecular dissection by gene expression profiling. *Cancer Res.* 2001; 61: 4683–8.
18. Msezane L.P., Gofrit O.N., Lin S., Shalhav A.L., Zagaja G.P., Zorn K.C. Prostate weight: an independent predictor for positive surgical margins during robotic-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *Can. J. Urol.* 2007; 14: 3697–701.
19. Hong S.K., Yu J.H., Han B.K., Chang I.H., Jeong S.J., Byun S.S. et al. Association of prostate size and tumor grade in Korean men with clinically localized prostate cancer. *Urology.* 2007; 70: 91–5.

Поступила 1.07.2013