

Приводим типичное клиническое наблюдение. Пациент Б., 70 лет, 26.06.2007 поступил в урологическую клинику ММА им. И.М. Сеченова с подозрением на РПЖ. По данным проведенных обследований: ПСА общий — 6,1 нг/мл, ТРУЗИ (трансректальное ультразвуковое исследование) — объем предстательной железы 52 см<sup>3</sup>, метилирование промоторной области гена *GSTP1* — положительно, определение активности хепсина — положительное. Для уточнения диагноза пациенту Б. 29.06.2007 была выполнена полифокальная биопсия предстательной железы под ультразвуковым (УЗ) контролем. Гистологическое заключение: железисто-фиброзная гиперплазия предстательной железы с участками ПИН I—II степени. Диагноз: гиперплазия предстательной железы, VI. prostate. Рекомендовано проведение повторной биопсии через 3 мес. 30.10.2007 пациенту Б. была выполнена повторная

биопсия под УЗ-контролем. Гистологическое заключение: аденокарцинома, железисто-фиброзная гиперплазия предстательной железы с участками ПИН I—II степени. Перед выполнением повторной биопсии также проводились исследования по определению активности хепсина и уровня метилирования, результаты которых вновь оказались положительными. Таким образом, на основании данных клинических наблюдений продемонстрирована значительная прогностическая ценность комбинации обоих маркеров.

#### Заключение

Результаты наших исследований показали, что использование скринингового теста, основанного на совместном определении активности хепсина и метилирования гена *GSTP1*, способно дополнить, а возможно, и заменить существующий на сегодняшний день в клинике тест на определение ПСА.

#### Литература

1. Клинические рекомендации. Онкология. Под ред. В.И. Чисова и С.Л. Дарьевой. М., GEOTAR-Медиа; 2006.
2. Скрининг рака предстательной железы. Методические рекомендации № 543-ПД/623. Сивков А.В. и др.; 2006.
3. Stephan C. et al. Hepsin is highly over expressed in and a new candidate for a prognostic indicator in prostate cancer. *J Urol* 2004;171:187—91.
4. Wu Q., Parry G. Hepsin and prostate cancer. *Frontiers in Bioscience* 2007;12:5052—9.
5. Cairns P. et al. Molecular detection of prostate cancer in urine by *GSTP1* hypermethylation. *Clin Cancer Res* 2001;7:2727—30.
6. Лабинская Т.А. Принципы лабораторной диагностики тромбофилий. Лаборатория 1997;(8).
7. Jerónimo C. et al. A quantitative promoter methylation profile of prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2004;10(24):8472—8.
8. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М., МедиаСфера; 2006.
9. Ригельман Р.К. Как избежать врачебных ошибок. Пер. с англ. М., Практика; 1994.
10. Велиев Е.И. Ранняя диагностика локализованных форм рака предстательной железы. *Моск здравоохран* 2004;(2):20—3.
11. Enokida H. et al. Multigene methylation analysis for detection and staging of prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2005;11:6582—8.
12. Rhodes D.R. et al. Multiplex biomarker approach for determining risk of prostate-specific antigen-defined recurrence of prostate cancer. *JNCI J Natl Cancer Inst* 2003;95(9):661—8.

## Анализ результатов биопсий предстательной железы, выполненных с 10-летним интервалом

И. Ромич<sup>1</sup>, Г. Банфи<sup>1</sup>, Т. Гласз<sup>2</sup>, Э. Жекели<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Отделение урологии, <sup>2</sup>2-е отделение патологии Медицинского университета Семмельвейса, Будапешт

### THE ANALYSIS OF THE RESULTS OF PROSTATE CANCER BIOPSIES PERFORMED AFTER A 10-YEAR INTERVAL

I. Romics<sup>1</sup>, G. Banfi<sup>1</sup>, T. Glasz<sup>2</sup>, E. Szekely<sup>2</sup>

Semmelweis University, <sup>1</sup>Department of Urology, <sup>2</sup>2nd Department of Pathology, Budapest

**Introduction and objective:** the authors compared the results of biopsies performed in 1994 and 2004, respectively.

The analysis of the results of prostate biopsy obtained in 1994 and 2004 was carried out. Prostate cancer is the most common malignant tumor in males; its diagnostic algorithm and therapy were analyzed. The aim of the study was to compare data from the prostate biopsies performed in 1994 with those of 2004. During this decade, 4.5 fold increase of the number of prostate biopsies has been observed. In 1994, 36.2%, while in 2004, 47.5% of the biopsies proved to be a cancer. The mean age of the patients undergoing biopsy decreased from 69.7 to 62.3 years; however, the mean age of patients who were suffering from prostate cancer remained constant (70.8 vs. 71.3 years). Conclusions: Whereas in 1994 only the total level of PSA was estimated, in 2004 the diagnostic algorithm included additional measurements of free-PSA and PSA-density. Prostate biopsy was performed by a trans-rectal ultrasound guided technique unlike the blind or trans-perineal methods which were only available previously. Although the effectiveness of the prostate biopsy is improved, the diagnosis and identification of prostate cancer at a younger age remains to be a challenge. The Gleason score marking the aggressiveness of the prostate cancers was lower; therefore, more patients were found suitable for curative surgery. However, the increased mean value of PSA level indicated that patients were still rather of a more advanced stage in majority, which could only be treated by palliative therapy.

**Keywords:** prostate cancer, biopsy, PSA

В США рак предстательной железы (РПЖ) является причиной смерти 30—40 тыс. пациентов ежегодно. В Венгрии смертность от РПЖ в 1999 г. составляла 7,3%, и данное заболевание занимало 3-е место по уровню смертности после рака легкого и колоректального рака. К 2003 г. эти нозологические формы были замещены опухолями ротоглотки. В 15 странах — членах Евросоюза в период с 1988 по 1999 г. уровень смертности (стандартизованный по возрасту) снизился на 10%. Незначительное снижение летальности на фоне повышения заболеваемости может быть частично объяснено общим старением популяции, совершенствованием методов диагностики или внедрением новых радикальных видов лечения [1]. В США в 2001 г. частота выявления РПЖ у мужчин 40—59 лет составляла 2,06%, тогда как в возрастной группе 60—79 лет данный показатель достигал 13,42% [2]. Пятилетняя специфическая выживаемость при локализованных формах заболевания составляет 93%, а при диссеминированных опухолях — только 33%. Все эти факты свидетельствуют о том, что, несмотря на то что мы сталкиваемся с РПЖ со все возрастающей частотой, в том числе — у мужчин среднего возраста, добиться высокой выживаемости удастся только на ранних стадиях опухолевого процесса (опухоль, ограниченная органом).

#### Материалы и методы

В Венгрии определение уровня простатического специфического антигена (ПСА) впервые было выполнено в нашей клинике в 1989 г. Однако данный тест стал рутинно использоваться только с 1994 г. С учетом этого мы выполнили сравнительный анализ данных, полученных за первый однолетний период (с 1.01.1994 до 31.12.1994 г.) и за временной интервал с 1.01.2004 по 31.12.2004 г. Проводилось исследование результатов пациентов мужского пола, проходивших лечение в течение указанных промежутков времени в общем и онкологическом отделениях нашей клиники.

Протокол исследования заключался в следующем: всем больным выполняли пальцевое ректальное исследование (ПРИ) и определяли уровень ПСА [3]. Оценка концентрации свободного ПСА в случаях уровня общего ПСА выше 4 нг/мл стала рутинной с 2000 г. В соответствии с этим диагностические критерии в течение указанных временных интервалов различались.

В 1994 г.:

- при позитивных результатах ПРИ биопсия выполнялась независимо от уровня ПСА;
- при негативных результатах ПРИ и уровне ПСА <4 нг/мл (нормальное значение) проводилось контрольное обследование через 1 год;
- при негативных результатах ПРИ и ПСА <8—10 нг/мл биопсия не выполнялась;

- независимо от результатов ПРИ при уровне ПСА >10 нг/мл выполнялась биопсия предстательной железы (ПЖ).

Радикальная простатэктомия (РПЭ) производилась редко, в связи с чем у нас не было необходимости выявлять локализованный РПЖ. В зарубежной литературе не приводилось рекомендаций относительно пограничного уровня ПСА.

В 2004 г. при уровне ПСА от 4 до 10 нг/мл оценивалась его плотность — ППСА, отношение концентрации ПСА (нг/мл) и объема ПЖ, определенного при ультразвуковом исследовании — УЗИ (мл), — а также концентрация свободного ПСА [4]:

- при позитивных результатах ПРИ выполнялась биопсия ПЖ, независимо от уровня ПСА;
- при негативных результатах ПРИ и ПСА <4 нг/мл мы проводили контрольное обследование через 1 год; также во внимание принималась скорость ПСА;
- независимо от результатов ПРИ, уровень ПСА >10 нг/мл служил показанием к биопсии;
- независимо от результатов ПРИ, при ПСА от 4 до 10 нг/мл мы действовали следующим образом:
  - при ППСА <0,12 и свободном ПСА >16% проводилось контрольное обследование через 1 год;
  - при ППСА >0,12 и/или свободном ПСА ≤16% выполнялась биопсия;
  - в случаях, когда скорость и уровень ПСА в соответствии с возрастными нормами и результаты предыдущей биопсии (PIN) делали это необходимым, выполнялась биопсия.

Помимо приведенного выше алгоритма, мы также принимали во внимание такие индивидуальные факторы, как старческий и пожилой возраст пациента [5], соматический статус, жалобы на дизурию, наличие метастазов в кости, а также результаты трансректального УЗИ (ТРУЗИ). Важными считали указания на позитивный семейный анамнез. Мы полагали, что на возможное наличие опухоли может указывать отсутствие регрессии симптомов обструкции на фоне лечения  $\alpha$ -адреноблокаторами. Нами были выполнены повторные биопсии при высоком уровне ПСА или увеличении его концентрации, так как даже если результаты первичной биопсии были негативными, предполагалось наличие опухоли.

В 1994 г. мы выполняли биопсию ПЖ перинеальным доступом из 6 точек (по 3 биоптата из каждой доли простаты). В 2004 г. биопсия ПЖ выполнялась трансректально, под контролем ТРУЗИ, что рекомендовано как «золотой стандарт» как в международной, так и в венгерской урологической практике. ТРУЗИ дает возможность визуализировать опухоль, ориентируясь не только на субъективные тактильные ощущения врача. Так как во внимание был принят объем ПЖ, число биопсийных столбцов возросло.

Проводя трансректальную биопсию, мы назначали ципрофлоксацин в дозе 500 мг и метронидазол — 2 × 500 мг утром и вечером накануне операции и выполняли клизму вечером накануне, согласно практике, описанной в литературе [6]. В течение обоих временных интервалов были отменены антикоагулянты и назначены низкомолекулярные гепарины за 1 нед до вмешательства. За редким исключением биопсии проводились под местной анестезией.

В 1994 г. в связи с подозрением на наличие РПЖ мы выполнили 58 биопсий ПЖ. Морфологическое исследование во всех случаях проводилось во 2-м отделении патологии. Средний возраст больных — 69,7 (32—85) года. В 2004 г. выполнена 261 биопсия ПЖ. Это в 4,5 раза больше, чем в 1994 г. Средний возраст больных — 62,3 (44—88) года. Проведение биопсий в старческом возрасте с медицинской точки зрения не оправдано, однако венгерская медицинская система несовершенна и право больных отказаться от лечения пока является серьезным практическим недостатком.

За указанный выше период нами были проанализированы число биоптатов, процент опухоли и их распределение в зависимости от возраста больных. Дополнительно мы отобрали группу больных с диагнозом РПЖ и провели анализ частоты различной степени дифференцировки опухоли. Были оценены уровни ПСА и соответствующие им результаты морфологического исследования. Кроме того, мы хотели бы представить данные о методах лечения, применявшихся при впервые выявленном РПЖ.

Расчеты производились с использованием двустороннего t-теста при помощи программного обеспечения Microsoft Excel 5.0 и Microcal Origin 6.0.

**Результаты**

В связи с изменением онкологических подходов количество биопсий, выполненных с целью выявления опухоли ПЖ, возросло с 58 (1994 г.) почти в 5 раз. Несмотря на это, частота негативных гистологических заключений у пациентов с высоким риском развития РПЖ, нуждающихся в проведении повторной биопсии ПЖ, существенно не изменилась (6,9% всех биопсий в 1994 г., 5% — в 2004 г.). Результаты морфологического исследования биопсий ПЖ представлены в табл. 1.

Согласно полученным данным, РПЖ выявлен в биоптатах 47,5% больных, проходивших обследование в 2004 г., что достоверно больше, чем 36,2% в группе пациентов, которым биопсия ПЖ выполнялась в 1994 г. ( $p > 0,001$ ).

Таблица 1. Результаты морфологического исследования биоптатов ПЖ

Показатель	1994 г.	2004 г.
Аденокарцинома ПЖ	21 (36,2)	124 (47,5)
ДГПЖ	31 (53,5)	106 (40,6)
Простатит	2 (3,4)	12 (4,6)
Атипия	0 (0)	6 (2,3)
Выполнение повторной биопсии ПЖ	4 (6,9)	13 (5)
Всего ...	58 (100)	261 (100)

*Примечание.* Представлено число больных (в скобках — процент). Здесь и далее: ДГПЖ — доброкачественная гиперплазия ПЖ.

Большинство больных, включенных в исследование, были в возрасте от 61 до 80 лет (72,4% пациентов в 1994 г. и 76% — в 2004 г. соответственно; рис. 1 и 2). На рис. 1 и 2 продемонстрировано, что резкое повышение частоты выявления РПЖ характерно для одной и той же возрастной группы; так, аденокарцинома обнаружена у 71,4 и 76% больных соответственно. Однако в течение 1994 г. 62,1% биопсий было произведено пациентам в возрасте 66—80 лет, тогда как в 2004 г. 60% биопсий было выполнено более молодым мужчинам (61—75 лет). За последние 10 лет средний возраст больных, подвергаемых биопсии ПЖ, уменьшился с 69,7 до 62,3 года ( $p > 0,001$ ). При этом средний возраст пациентов, у которых выявлен РПЖ, в группах не различался (71,1 и 71,35 года соответственно).

На рис. 3 отражено распределение впервые диагностированной аденокарциномы ПЖ в зависимости от степени дифференцировки опухоли по шкале Глисона [7]. В 1994 г. этот показатель составлял 6,1 (4—10), в дальнейшем — 6,3 (2—10). В 1994 г. 61,9% впервые диагностированных аденокарцином ПЖ

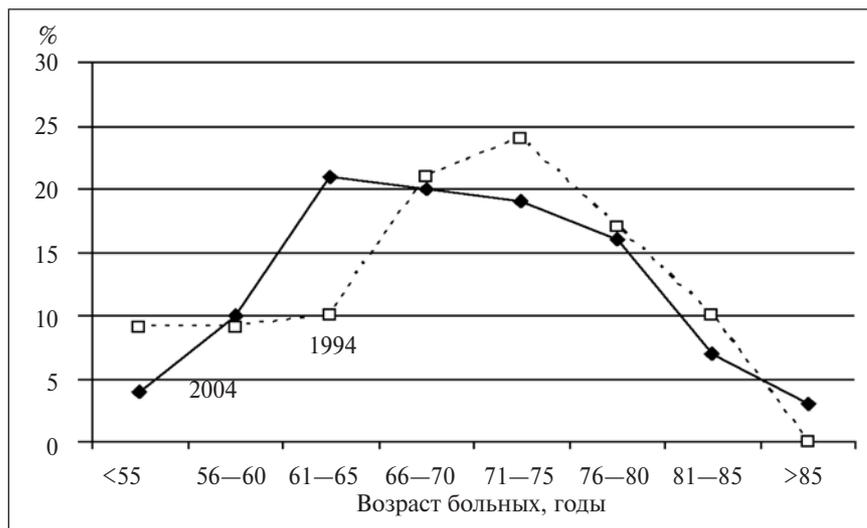


Рис. 1. Распределение больных, проходивших обследование в 1994 и 2004 гг., согласно возрастным группам

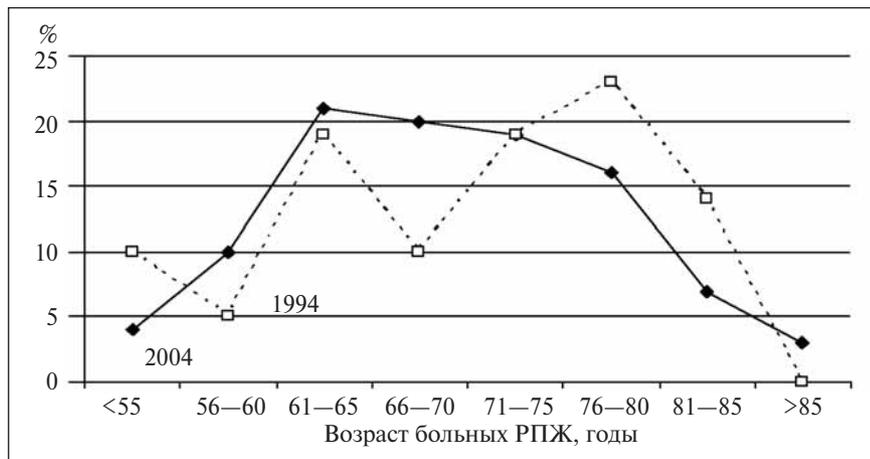


Рис. 2. Распределение больных РПЖ в зависимости от возраста

имели более низкую дифференцировку (>5 по шкале Глисона), в связи с чем данные опухоли могли иметь более агрессивное клиническое течение. Тот же показатель в 2004 г. составил 56,9%. Несмотря на то что разница не достигла статистической значимости, отмечается снижающаяся тенденция.

Проведен анализ зависимости гистологических находок и среднего, минимального и максимального значений концентрации ПСА (табл. 2) у пациентов, проходивших обследование в течение обоих временных периодов. Уровень ПСА (но не специфического для аденокарциномы ПЖ) может отличаться от нормального значения при различных заболеваниях ПЖ, таких как ДГПЖ или простатит, способных вызвать повышение уровня маркера [8]. Тем не менее нами обнаружено различие концентраций ПСА при РПЖ и данных нозологических формах ( $p > 0,001$ ). Более высокий уровень маркера у больных РПЖ может быть связан с выявлением заболевания на поздних стадиях, исключающих возможность проведения радикального лечения.

В нашем отделении в качестве радикального лечения локализованного РПЖ используется РПЭ,

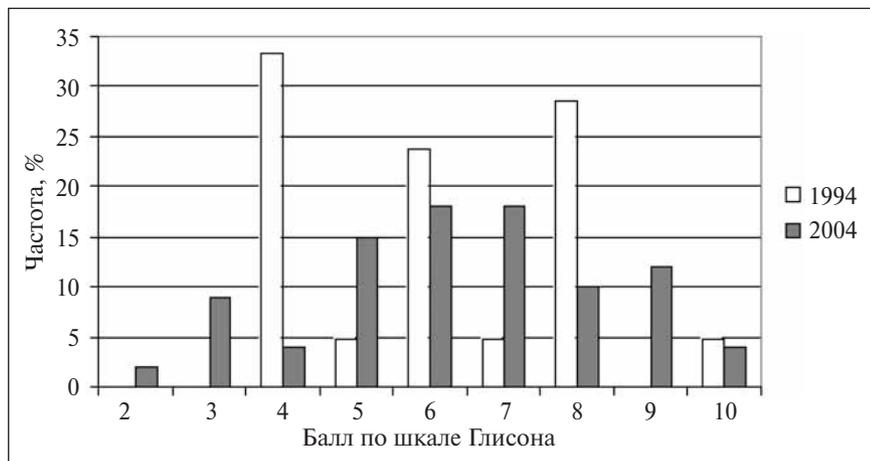


Рис. 3. Степень дифференцировки впервые выявленной аденокарциномы ПЖ

обеспечивающая длительную специфическую выживаемость [9]. С паллиативной целью мы применяем андрогенную блокаду, подразумевающую медикаментозную (агонисты релизинг-гормона лютеинизирующего гормона) или хирургическую кастрацию в сочетании с антиандрогенами.

В 1994 г. нами было выполнено 3 позадилобных РПЭ и 39 хирургических кастраций. В 2004 г. соотношение данных хирургических вмешательств склонилось в пользу РПЭ (29 РПЭ и 18 двусторонних орхиэктомий соответственно).

**Обсуждение**

В течение последних 10 лет широкое внедрение ПСА в клиническую практику привело к революционным изменениям в области диагностики РПЖ. Появление этого диагностического инструмента послужило причиной серьезных перемен в онкоурологии. Использование чувствительного маркера позволило более четко сформулировать показания к проведению биопсии ПЖ. В связи с этим количество выполненных биопсий возросло в несколько раз. Тем не менее частота отрицательных результатов гистологического заключения, являющихся показанием к проведению повторной биопсии, осталась прежней. Причиной этого может служить не только совершенствование методов контроля за процедурой, таких как ТРУЗИ, но и уменьшение порогового значения, являющегося показанием к выполнению биопсии, и отработка техники самого вмешательства.

На протяжении рассмотренного промежутка времени средний возраст пациентов, подвергаемых биопсии, существенно снизился, однако средний возраст больных РПЖ остался прежним. Несмотря на постепенное уменьшение возраста мужчин, которым выполняются биопсии, средний возраст наших пациентов, страдающих РПЖ, не изменился вследствие широкого распространения информации о данном заболевании. Следовательно, больные пожилого и старческого возраста также нуждаются в оценке уровня ПСА и при его повышении — в биопсии ПЖ. Следует отметить, что степень злокачественности выявленной аденокарциномы, оцененная по шкале Глисона, снижается. В 2004 г. частота обнаружения РПЖ была выше, при этом средний уровень ПСА

Таблица 2. Корреляция гистологического заключения и концентрации ПСА в 1994 и 2004 гг.

Гистологическое заключение	минимальная		Концентрация ПСА, нг/мл максимальная		средняя	
	1994 г.	2004 г.	1994 г.	2004 г.	1994 г.	2004 г.
Аденокарцинома ПЖ	10	2,7	1005	980	202,49	49,97
ДГПЖ	0,8	3,8	19,5	61	8,33	13,82
Простатит	2,1	5,9	17,5	35,5	8,47	11,2

был более низким. В соответствии с международными данными [10] это также демонстрирует улучшение методов диагностики и совершенствование показаний. Эти факты позволяют ожидать увеличения частоты показаний к выполнению РПЭ, как это наблюдается во всем мире [11]. Приведенные выше данные показывают, что мы сталкиваемся с заболе-

ванием, частота которого различается в разных возрастных группах мужской популяции. Использование радикальных методов лечения возможно только на начальных стадиях РПЖ, что подчеркивает важность выполнения биопсии в комбинации с ПРИ и оценкой концентрации ПСА, направленных на выявление ранних стадий заболевания.

Литература

- Romics I., Fischer G., Bély M. et al. Experience with prostate cancer screening. *Magy Urol (Hung Urol in Hungarian)* 1998;10:428–32.
- Oliver S.E., Gunnell D., Donovan J.L. Comparison of trends in prostate-cancer mortality in England and Wales and the USA. *Lancet* 2000;355:1788–9.
- Brawer M.K., Chetner M.P., Beatle J. et al. Screening for prostatic carcinoma with prostate specific antigen. *J Urol* 1992;147:841–5.
- Benson M.C., Whang I.S., Olsson C.A. et al. The use of prostate specific antigen density to enhance the predictive value of intermediate levels of serum prostate specific antigen. *J Urol* 1992;147:817–21.
- Romics I. Prognostic factors of prostate cancer. *Magy Urol (Hung Urol in Hungarian)* 1998;10:103–9.
- Romics I. The technique of ultrasound guided prostate biopsy. *World J Urol* 2004;22:353–6.
- Gleason D.F. Histologic grading of prostate cancer: a perspective. *Hum Pathol* 1992;23:273–9.
- Neal D.E., Clejan S., Sarma D. et al. Prostate specific antigen and prostatitis. *Prostate* 1992;20:105–11.
- Pajor L., Kisbenedek L., Romics I. Therapy of prostate cancer. *Magy Urol (Hung Urol in Hungarian)* 2003;15:46–55.
- Stamey T.A., Caldwell M., McNeal J.E. et al. The prostate specific antigen era in the United States is over for prostate cancer: what happened in the last 20 years? *J Urol* 2004;172:1297–301.
- De Koning H.J., Auvinen A., Berenguer Sanchez A. et al. Large-scale randomized prostate cancer screening trials: program performances in the european randomized screening for prostate cancer trial and the prostate, lung, colorectal and ovary cancer trial. *Int J Cancer* 2002;97:237–44.

## Отдаленные результаты позадилоной радикальной простатэктомии и их прогнозирование

С.А. Ракул

Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург

### LONG-TERM RESULTS OF RADICAL RETROPUBIC PROSTATECTOMY AND ITS PROGNOSTIC FACTORS

S.A. Rakul

Military Medical Academy, Sankt-Peterburg

*Radical retropubic prostatectomy is one of the most widely used and highly effective ways of managing of patients with clinically local prostate cancer.*

**Purpose:** The purpose of our study is to evaluate long term results of treatment of patients with clinically local and locally advanced prostate cancer and to define prognostic factors.

**Materials and methods:** 332 patients with prostate cancer who underwent radical retropubic prostatectomy were followed up. Mean follow up time was 53,85±30,39 months. Local prostate cancer (pT2 disease) was found in 61,0% of patients, locally advanced (pT3) and advanced (pT4) stages of disease was registered in 39,0%. Finally, in 6,0% of patients involvement of regional lymph nodes was diagnosed.

**Results:** overall 5 and 7-year survival rates after radical retropubic prostatectomy were 89,85±2,02 and 89,1±2,14%, respectively; adjusted survival rates were identical (94,76±1,58%); disease free survivals were 62,38±3,18 and 44,03±3,67%, respectively. Relapses of prostate adenocarcinomas clearly correlate with preoperative serum level of prostate specific antigen and such pathologic signs as tumor differentiation grade and extent of disease (p≤0,05). Correlation of long term outcomes with results of digital rectal investigation of prostate gland, positive resection lines and lymph node involvement is less evident, but nonetheless statistically significant (p≤0,05).

**Conclusions:** radical retropubic prostatectomy is highly effective treatment modality for patients with local prostate cancer and for selected patients with locally advanced diseases. Determining the prognostic significance of various factors provides a mean to sort out patients at increased risk of disease relapse. This subset of patient needs close follow up to timely diagnose disease recurrence and adjust therapy, therefore improving survival of patients.