

Клиническое стадирование рака предстательной железы при ее первичной биопсии

С.Б. Петров¹, С.А. Ракул¹, А.В. Живов², Р.А. Елоев¹, А.Ю. Плеханов², П.В. Харченко¹

¹Кафедра урологии Военно-медицинской академии; ²Медицинский центр «Андрос»

Контакты: Сергей Борисович Петров petrov@urology.spb.ru

Клиническое стадирование онкологического заболевания является важным элементом диагностического процесса, позволяющим определять характер и объем необходимых пациенту лечебных мероприятий.

Цель исследования — оценка роли клинических, клиничко-лабораторных и морфологических данных в диагностике рака предстательной железы (РПЖ), а также анализ структуры его клинических стадий у больных с различным содержанием в сыворотке крови простатического специфического антигена (ПСА) и результатами пальцевого (ПРИ) и ультразвукового (УЗИ) исследований железы.

Материалы и методы. Проанализированы материалы обследования и наблюдения 2579 мужчин в возрасте 38–88 лет, у которых имелись показания к первичной пункционной биопсии предстательной железы.

Результаты. РПЖ выявлен у 997 (38,66%) пациентов. В 50,85% случаев диагностирована клинически локализованная аденокарцинома, в 49,15% — местно-распространенная, в том числе в 8,73% — с инвазией в семенные пузырьки. Использование результатов ПРИ, трансректального УЗИ, а также показателей ПСА сыворотки крови позволяет в значительной мере определять вероятную степень распространенности онкологического процесса.

Ключевые слова: рак предстательной железы, биопсия, пальцевое ректальное исследование, трансректальное ультразвуковое исследование

Clinical staging of cancer of the prostate during its primary biopsy

S.B. Petrov¹, S.A. Rakul¹, A.V. Zhivov², R.A. Eloyev¹, A.Yu. Plekhanov², P.V. Kharchenko¹

¹Department of Urology, Military Medical Academy; ²Andros Medical Center

Clinical staging of cancer is the important element of a diagnostic process that determines the nature and scope of therapeutic measures required for a patient.

Objective: to assess the role of clinical, clinical laboratory, and morphological findings in the diagnosis of prostate cancer (PC) and to analyze the pattern of its clinical stages in patients having different levels of serum prostate-specific antigen (PSA) and the results of digital rectal examination (DRE) and ultrasound study (USS) of the gland.

Subjects and methods. The examination and follow-up records were analyzed in 2579 males aged 38–88 years who had indications for primary puncture biopsy of the prostate.

Results. PC was detected in 997 (38.66%) patients. Clinically localized adenocarcinoma was diagnosed in 50.85% of cases, locally advanced one being in 49.15%, including that with its invasion into the seminal vesicles in 8.73%. The findings of DRE and transrectal USS and serum PSA values allow one to substantially define the likely extent of cancer.

Key words: prostate cancer, biopsy, digital rectal examination, transrectal ultrasound study

Введение

Клиническое стадирование онкологического заболевания является весьма важным элементом диагностического процесса, позволяющим определять характер и объем необходимых пациенту лечебных мероприятий. Кроме того, его результаты дают возможность судить об эффективности и своевременности диагностики болезни.

Возможности раннего выявления рака предстательной железы (РПЖ) существенно увеличились с момента внедрения в клиническую практику исследования уровня простатического специфического ан-

тигена (ПСА) сыворотки крови [1, 2]. Точность стадирования заболевания улучшилась после разработки К.К. Ноджа и соавт. [3] методики выполнения трансректальной пункционной биопсии предстательной железы (ПЖ) под ультразвуковым (УЗ) наведением. По многочисленным публикациям зарубежной литературы, у большинства обследуемых пациентов верифицируется клинически локализованный РПЖ [4, 5]. Согласно сведениям отечественных источников литературы ситуация в нашей стране по этому вопросу несколько иная: клинически локализованный рак диагностируется только у половины больных РПЖ,

у остальных — выявляется местно-распространенный и метастатический рак [6, 7]. Материалов, основанных на обследовании достаточного большого числа мужчин, касающихся диагностики и клинического стадирования РПЖ, нами не обнаружено.

Материалы и методы

Работа основана на ретроспективном анализе материалов обследования и наблюдения 2579 мужчин в возрасте 38–88 (72,27 ± 8,44) лет, у которых при очередном медицинском обследовании были выявлены те или иные показания к биопсии ПЖ: у 1756 (68,09%) пациентов — повышенное содержание ПСА сыворотки крови (>4 нг/мл), у 707 (27,41%) — очаговые изменения в железе, выявленные при пальцевом ректальном исследовании (ПРИ), сочетавшиеся с повышенными показателями ПСА, и у 116 (4,5%) — очаговые изменения, обнаруженные при ПРИ и/или УЗ- (УЗИ) исследованиях и уровне ПСА сыворотки крови < 4 нг/мл.

Трансректальную мультифокальную биопсию ПЖ выполняли под УЗ-контролем по общепринятой методике, включавшей предоперационную подготовку, УЗИ и пальпаторное исследование ПЖ, а также забор ее тканей. Материал брали с помощью специальных автоматических биопсийных игл и получали не менее 6 биоптатов из периферической зоны ПЖ (число вколов определялось объемом ПЖ).

В табл. 1 приведены клинические и клинко-лабораторные данные пациентов.

Клиническое стадирование РПЖ у наблюдавшихся больных выполняли в соответствии с классификацией UICC – TNM (6-е издание) [8].

Статистический анализ результатов исследования и их иллюстрацию осуществляли с помощью стандартного пакета программ Statistica (version 6.0, «Statsoft Inc.», 1998, США). Для описания количественных признаков использовали медиану (Me) значений, а особенности закона распределения уточняли по границам интерквартильного размаха [$Q_{25\%}$; $Q_{75\%}$]. Для оценки математической корреляции между клиническими данными и выявлением аденокарциномы ПЖ исполь-

Таблица 1. Клинические и лабораторные данные наблюдаемых пациентов

Параметр	Частота	
	абс.	%
Возраст, годы:		
до 50	72	2,79
51–60	455	17,64
61–70	1160	44,98
> 70	892	34,59
Уровень ПСА сыворотки крови, нг/мл:		
до 4,0	116	4,5
4,01–10,0	1178	45,68
10,01–20,0	737	28,58
20,0–50,0	435	16,87
> 50,0	113	4,38
Результаты ПРИ:		
без изменений	1807	70,07
1-сторонние изменения	632	24,51
2-сторонние изменения	140	5,43
Эхоструктура тканей при ТРУЗИ:		
изоэхогенная	1715	66,5
гипоэхогенная	765	29,66
гиперэхогенная	74	3,84

Примечание. ТРУЗИ — трансректальное УЗИ.

зован непараметрический критерий χ^2 Пирсона и тест Фишера, для оценки корреляционной связи — коэффициент корреляции Спирмена. Различия между показателями считали статистически значимыми при достоверности различия $\geq 95\%$ ($p \leq 0,05$).

Результаты

Патоморфологическое исследование участков тканей ПЖ позволило диагностировать онкологический процесс у 997 (38,66%) из 2579 пациентов, подвергнутых первичной биопсии. У остальных ($n=1582$) мужчин была доброкачественная гиперплазия ПЖ.

В табл. 2 приведены клинические, клинко-

Таблица 2. Основные клинические, клинко-лабораторные и морфологические показатели у больных с различными клиническими стадиями РПЖ, выявленного при первичной биопсии

Показатель	Клиническая стадия РПЖ			
	cT1c	cT2	cT3a	cT3b
Число больных (%)	276 (27,68)	231 (23,17)	403 (40,42)	87 (8,73)
Возраст, годы (m)	67,79	66,87	67,52	67,13
Объем ПЖ, мл (Me [Q_{25} ; Q_{75}])	48,0 [34,5; 68,5]	45,0 [31,0; 66,0]	40,0 [30,0; 54,0]	55,0 [41,0; 67,0]
ПСА, нг/мл (Me [Q_{25} ; Q_{75}])	10,0 [7,28; 16,55]	11,0 [6,8; 20,3]	19,5 [10,5; 36,0]	33,0 [16,28; 48,5]
Сумма Глисона, баллы (Me [Q_{25} ; Q_{75}])	6 [5; 6]	6 [5; 6]	7 [6; 7]	8 [7; 8]

лабораторные и морфологические показатели больных с различными клиническими стадиями РПЖ, выявленного при выполнении первичной биопсии.

Как следует из материалов табл. 2, более чем у каждого четвертого больного (27,68%) заболевание выявлено только с помощью биопсии ПЖ, которая была назначена в связи с повышением уровня ПСА в сыворотке крови, и не определялось другими методами диагностики (стадия сТ1с). Почти у такого же числа пациентов (23,17%) опухоль была локализована в пределах ПЖ (стадия сТ2), у 2 (40,42%) из 5 распространялась за пределы органа (стадия сТ3а) и практически у каждого двенадцатого (8,73%) охватывала семенные пузырьки (стадия сТ3б). Возраст мужчин с различными стадиями онкологического процесса был практически одинаковым ($p > 0,05$). Объем ПЖ и содержание ПСА в сыворотке крови у обследованных пациентов с инвазией опухоли в семенные пузырьки были достоверно большими, чем у остальных больных ($p \leq 0,05$). У пациентов с экстрапростатической распространенностью РПЖ выявлено достоверное снижение степени ее дифференцировки по сравнению с данным показателем у больных с локализованным процессом ($p \leq 0,05$).

Мы проанализировали структуру клинических стадий РПЖ у больных с различным оцениваемым пальпаторно и с помощью ТРУЗИ состоянием тканей ПЖ и содержанием в крови ПСА. На рис. 1 приведены сведения о клинических стадиях РПЖ у обследованных пациентов с различными результатами ПРИ.

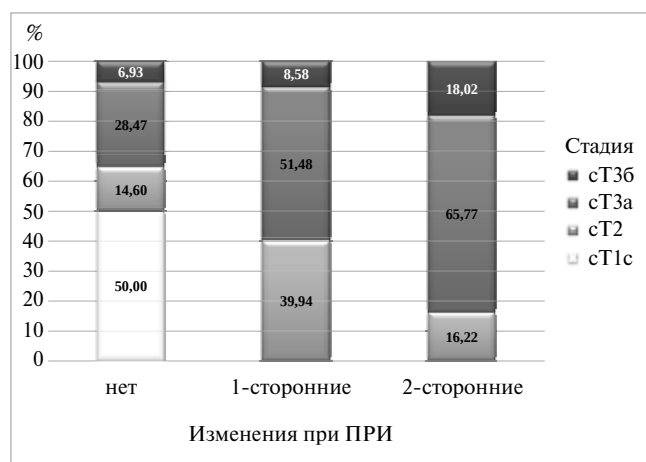


Рис. 1. Клинические стадии аденокарциномы простаты у мужчин с различными результатами ПРИ

Как видно на рис. 1, у больных РПЖ, не имевших пальпаторно выявляемых в ней очаговых изменений, стадия сТ1с диагностирована у каждого второго (50%), сТ2 — у каждого седьмого (14,6%), сТ3а — почти у каждого третьего (28,47%) и сТ3б — у каждого четырнадцатого (6,93%) пациента. В группе больных с односторонними изменениями в одной из долей ПЖ стадия сТ2 зарегистрирована у 2 (39,94%) из 5 мужчин,

сТ3а — у каждого второго (51,48%) и сТ3б — у каждого одиннадцатого (8,58%), а с двусторонними — у каждого шестого (16,22%), у 2 (65,77%) из 3 и почти у каждого пятого (18,02%).

Следовательно, результаты ПРИ ПЖ дают определенную возможность судить о вероятной степени распространенности РПЖ. Среди мужчин, не имевших в тканях ПЖ очаговых изменений при пальпации, локализованный онкологический процесс диагностирован у 2 (64,6%) из 3 пациентов, при этом у оставшегося 1 (35,4%) больного не исключается наличие местно-распространенного рака. У мужчин с изменениями, обнаруженными в одной из долей органа, клинически локализованный РПЖ верифицировали в 39,94%, а с двусторонними — в 16,22% случаев. Среди этих категорий пациентов в несколько раз чаще был верифицирован местно-распространенный онкологический процесс — у 2 (60,06%) из 3 и у 4 (83,79%) из 5 соответственно. В последней группе нередко (практически у каждого пятого — 18,02%) наблюдалась инвазия опухоли в семенные пузырьки.

Материалы, касающиеся структуры клинических стадий РПЖ у мужчин с различными показателями ПСА в сыворотке крови, представлены на рис. 2. У больных со значениями онкомаркера < 15 нг/мл преобладают (практически в 60–70% случаев) клинически локализованные формы рака, у каждого третьего (20–30%) зафиксирован местно-распространенный процесс и у незначительного числа (3–5%) — инвазия в семенные пузырьки. У пациентов со значениями ПСА в сыворотке крови в диапазоне 20–35 нг/мл клинически локализованные формы заболевания регистрировали гораздо реже — в 15–40% случаев, а местно-распространенные — чаще: более чем у половины (50–60%) больных с экстрапростатической экстензией и у 1/3 (10–30%) — с инвазией в семенные пузырьки.

На рис. 3 представлены сведения, касающиеся

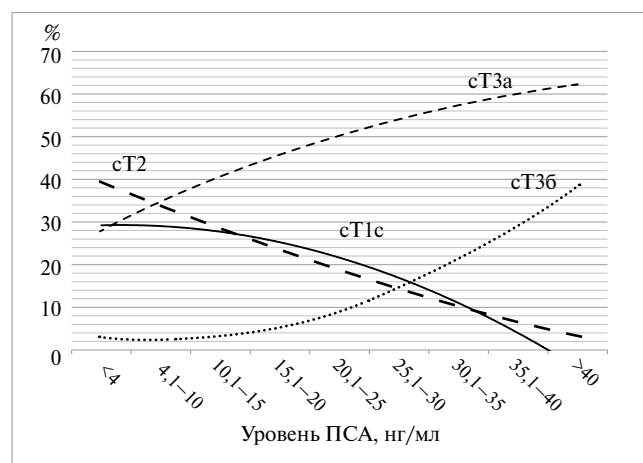


Рис. 2. Клинические стадии РПЖ у мужчин с различными значениями ПСА в сыворотке крови.

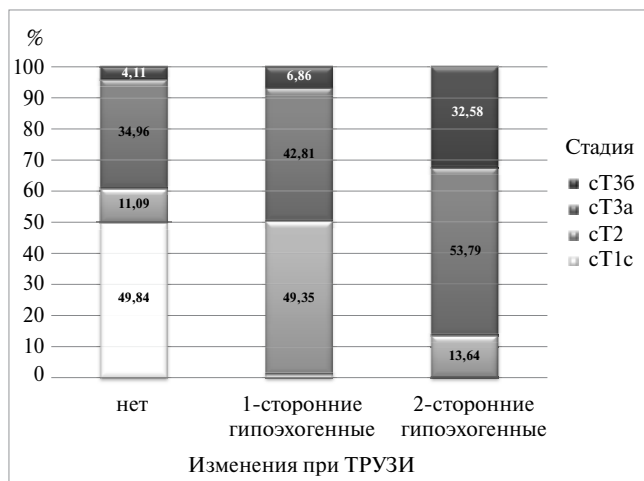


Рис. 3. Клинические стадии аденокарциномы ПЖ у мужчин с различными результатами ТРУЗИ

ся распространенности онкологического процесса в ПЖ при различных состояниях экоструктуры ее тканей. У обследованных мужчин, не имевших гипоехогенных очагов в экоструктуре тканей ПЖ, стадия cT1c диагностирована практически у каждого второго (49,84%) больного, cT2 — у каждого девятого (11,09%), cT3a — у каждого третьего (35,96%) и cT3b — в незначительном числе случаев (4,11%). Среди пациентов с гипоехогенными очагами в одной из долей ПЖ стадия cT2 определена у каждого второго (49,35%) обследованного, cT3a — у 2 (42,81%) из 5 и cT3b — в редком числе случаев (6,86%). У наблюдавшихся с двусторонними изменениями стадия cT2 верифицирована только у каждого седьмого (13,64%) мужчины, cT3a — более чем у каждого второго (53,79%) и cT3b — у каждого третьего (32,58%).

Таким образом, клиническое стадирование онкологического заболевания является весьма важным элементом диагностического процесса, позволяющим определять характер и объем необходимых пациенту лечебных мероприятий. Нами проведен анализ структуры клинических стадий РПЖ у больных с различным содержанием ПСА в сыворотке крови и результатами ПРИ и УЗИ ПЖ. Работа основана на ретроспективном анализе материалов обследования и наблюдения 2579 мужчин в возрасте 38–88 лет, у которых имелись показания к первичной пункционной

биопсии ПЖ. При морфологическом исследовании биоптатов тканей ПЖ аденокарцинома диагностирована у 997 (38,66%) пациентов. У каждого второго (50,85%) обследованного она являлась клинически локализованной, а у остальных (49,15%) — местнораспространенной, в том числе у каждого двенадцатого (8,73%) — с инвазией в семенные пузырьки.

Использование результатов ПРИ, ТРУЗИ, а также показателей содержания ПСА в сыворотке крови позволяет в значительной мере определять вероятную степень распространенности онкологического процесса. У половины пациентов, не имевших упомянутых изменений в тканях органа, а также у тех, у которых были выявлены односторонние изменения, процесс носил клинически локализованный, а у остальных — местнораспространенный характер, в том числе у каждого десятого–пятнадцатого мужчины наблюдалось наличие инвазии в семенные пузырьки. У подавляющего числа больных с двусторонними изменениями в ПЖ онкологический процесс находился на стадии cT3a и сравнительно часто сопровождался развитием инвазии в семенные пузырьки (до 32,58% случаев).

Также существовала выраженная корреляционная связь степени распространенности онкологического процесса с показателями ПСА сыворотки крови. У больных со значениями онкомаркера <15 нг/мл доля клинически локализованных форм аденокарциномы ПЖ преобладала над числом местнораспространенных; при уровнях ПСА, находящихся в интервале 15–20 нг/мл, количество случаев локализованного и распространенного за пределы капсулы онкологического процесса практически одинаковое. При более высоких показателях ПСА сыворотки крови преобладают распространенные формы, в том числе с инвазией в семенные пузырьки.

На основании приведенных данных также определено, что у 10–30% пациентов, страдающих РПЖ, с содержанием ПСА в сыворотке крови >20 нг/мл и наличием двусторонних изменений в тканях ПЖ, выявляемых при ПРИ и/или УЗИ, регистрируется инвазия опухоли в семенные пузырьки. В связи с этим упомянутые категории пациентов нуждаются в выполнении диагностической биопсии семенных пузырьков.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Hernandez J., Thompson I.M. Prostate-specific antigen: a review of the validation of the most commonly used cancer biomarker. *Cancer* 2004;101:894–904.
2. Teahan S.J., Klotz L.H. Current role of prostate-specific antigen kinetics in managing patients with prostate cancer. *Br J Urol Int* 2006; 97: 451–5.
3. Hodge K.K., McNeal J.E., Terris M.K., Stamey T.A. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *J Urol* 1989;142:71–4.
4. Cooperberg M.R., Broering J.M., Litwin M.S. et al. The contemporary management of prostate cancer in the United States: lessons from the cancer of the prostate strategic urologic research endeavor (CapSURE), a national disease registry. *J Urol* 2004;171(4):1393–401.
5. Shah J.B., McKiernan J.M., Elkin E.P. et al. Prostate biopsy patterns in the CapSURE database: evolution with time and impact on outcome after prostatectomy. *J Urol* 2008;179(1):136–40.
6. Лоран О.Б. Рак простаты: современный взгляд на проблему. В кн.: Материалы XI съезда урологов России. М., 2007. с. 5–13.
7. Ильин К.А., Магеп В.О., Завацкий С.Е. и др. Анализ результатов биопсий предстательной железы в лечебных учреждениях Екатеринбурга за 2000–2006 гг. *Онкоурология* 2008; (4):33–7.
8. Sobin L.H., Wittekind C. TNM classification of malignant tumours. 6th ed. Wiley, 2002.

Факторы прогноза общей выживаемости больных с рецидивами несеминозных герминогенных опухолей, получавших современную химиотерапию 2-й линии

М.Ю. Федянин, А.А. Трякин, А.А. Буланов, Т.И. Захарова,
И.А. Фанштейн, К.М. Фигурин, Ю.С. Сергеев, А.М. Гарин, С.А. Тюлядин
ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Контакты: Михаил Юрьевич Федянин fedianinmu@mail.ru

Цель исследования — определение прогностических факторов, влияющих на продолжительность жизни больных с рецидивами несеминозных герминогенных опухолей (НГО), получавших стандартную химиотерапию (ХТ) 2-й линии с включением цисплатина и ифосфамида. Статистический анализ выполнен с использованием статистических пакетов Graph Pad Prism 4.00 для Windows, SPSS 15.0 для Windows.

Материалы и методы. Проанализированы данные истории болезни 693 больных с распространенными НГО, которые в период с 1987 по 2006 г. получали современную ХТ и наблюдались в отделении клинической фармакологии и ХТ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. Медиана наблюдения составила 32 (3–215) мес. Прогрессирование болезни развилось у 181 (26%) больного. Детальная информация по характеру ХТ 2-й линии оказалась доступной только у 138 пациентов. Половине из них (71 из 138 — 51,7%) проводили 2-ю линию ХТ с включением ифосфамида. Выполнены однофакторный и многофакторный анализы с целью выделения прогностических факторов, влияющих на продолжительность жизни больных с рецидивами НГО, получавших стандартную ХТ 2-й линии с включением цисплатина и ифосфамида.

Результаты. Пятилетняя общая выживаемость (ОВ) составила 32% (95% доверительный интервал 25–41%). При проведении многофакторного анализа в качестве негативных прогностических факторов были выделены морфологический характер первичной опухоли (компонент опухоли желточного мешка), уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ) до начала индукционной ХТ $\geq 1,5$ значений верхней границы нормы, прогрессирование на фоне индукционной ХТ и уровень ЛДГ перед началом 2-й линии ХТ ≥ 1000 ЕД/л. В зависимости от числа негативных факторов больные были классифицированы на 3 группы: благоприятного (нет негативных факторов) — 10 (14%) из 71 пациента, 3-летняя ОВ 100%; промежуточного (1 негативный фактор) — 33 (46,5%) из 71, 3-летняя ОВ 50,2% и неблагоприятного прогноза (≥ 2 негативных факторов), 3-летняя ОВ 6,7%.

Выводы. В группе благоприятного прогноза у больных с рецидивами НГО назначение стандартной ифосфамидсодержащей терапии позволяет излечить всех пациентов. В группах промежуточного и неблагоприятного прогноза у больных с рецидивами НГО назначение ифосфамидсодержащей терапии не приводит к столь выдающимся результатам, что диктует необходимость поиска новых режимов и подходов в лечении данных групп пациентов.

Ключевые слова: герминогенная опухоль, рецидивы, химиотерапия, факторы прогноза