ЛИТЕРАТУРА

1. Jemal A., Siegel R., Ward E. et al. Cancer statistics, 2009. CA Cancer J Clin 2009;59:225–49.
2. Lowrance W., Scardino P.T. Predictive models for newly diagnosed prostate cancer patients. Rev Urol 2009;11(3):117–26.
3. Epstein J.I. An update of the Gleason grading system. J Urol 2010;183(2):433–40.
4. Montinori R., Mazzucchelli R., Scarpelli M. et al. Prostate carcinoma II: prognostic factors in prostate needle biopsies. BJU Int 2006;97:492–7.
5. Freedland S.J., Csathy G.S., Dorey F. et al. Percent prostate needle biopsy tissue with cancer is more predictive of biochemical failure or adverse pathology after radical prostatectomy than prostate specific antigen or Gleason score. J Urol 2002;167:516–20.
6. Epstein J.I., Amin M., Boccon-Gibod L. et al. Prognostic factors and reporting of prostate carcinoma in radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy specimens. Scand J Urol Nephrol 2005;Suppl:34–63.
7. Montinori R., Mazzucchelli R., Scarpelli M. et al. Prostate carcinoma I: prognostic factors in radical prostatectomy specimens and pelvic lymph nodes. BJU 2005;97:485–91.
8. Bostwick D.G., Grignon D., Amin M.B. et al. Prognostic factors in prostate cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. Arch Pathol Lab Med 2000;124:995–1000.
9. Van Oort I.M., Hulsbergen-van de Kaa C.A., Witjes J. A. et al. Prognostic factors in radical prostatectomy specimens: what do we need to know from pathologists? Eur Urol 2008;Suppl.7:715–22.

Клинико-морфологическая характеристика рака предстательной железы, выявленного при оперативном лечении гиперплазии предстательной железы

М.И. Коган, А.В. Ильяш, М.Б. Чибичян

НИИ урологии и нефрологии Ростовского государственного медицинского университета, Ростов-на-Дону

Контакты: Михаил Иосифович Коган dept_kogan@mail.ru

Проведен анализ результатов обследования 308 пациентов, оперированных по поводу доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ПЖ). Определены частота выявления инцидентального рака предстательной железы (РПЖ), его клинические и патологические характеристики у пациентов, которым до операции была выполнена биопсия ПЖ, и у пациентов, не имевших показаний к выполнению биопсии, а также факторы, способствующие выявлению РПЖ у пациентов, имеющих гиперплазию ПЖ.

Ключевые слова: *рак предстательной железы, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, трансуретральная резекция, открытая аденомэктомия*

Clinical and morphological characteristics of prostate cancer revealed in the surgical treatment of benign prostate hyperplasia

M.I. Kogan, A.V. Ilyash, M.B. Chibichyan

Research Institute of Urology and Nephrology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don

The results of examining 308 patients operated on for benign prostate hyperplasia (PH) were analyzed. The detection rate of incidental prostate cancer (PC) and its clinical and pathological characteristics were defined in patients who had undergone preoperative prostate biopsy and in those who had no indications for biopsy. The factors contributing to the detection of PC were identified in patients having PH.

Key words: *prostate cancer, benign prostate hyperplasia, transurethral resection, open adenectomy*

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ), обнаруженный в удаленных тканях предстательной железы (ПЖ) при трансуретральной резекции (ТУР) либо открытой аденомэктомии (ОАЭ), называется инцидентальным и согласно TNM-классификации стадировается в зависимости от объема опухоли как T1a или T1b [1, 2]. Ранее было установлено, что в пери-

од 1989–1990 гг. распространенность данных стадий РПЖ составляла 12,9%, а в 1997–1999 гг. она снизилась до 8% [3]. Кроме того, отмечалось снижение выявляемости РПЖ стадий T1a и T1b с 23 до 7% и с 15 до 2% соответственно в течение 1985–1997 гг. [4, 5].

Этот факт объясняли использованием в урологической практике простатспецифического антигена (ПСА) в качестве маркера при скрининге и диагно-

стике РПЖ, а также трансректальных ультразвуковых (УЗ-) датчиков и биопсийных пистолетов, значительно расширивших возможности пункционной биопсии ПЖ в диагностике РПЖ. Тем не менее дальнейшее совершенствование методик трансректальной биопсии ПЖ, направленное в основном на увеличение количества точек и/или расширение анатомических границ забора материала, а также применение различных ПСА-параметров, увеличивающих чувствительность и специфичность данного маркера, не позволили решить проблему раннего выявления РПЖ [6–11]. Так, до сих пор сообщается, что около 10% случаев РПЖ обнаруживается у пациентов, подвергнутых оперативному лечению по поводу доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ), предварительно прошедших детальное обследование с использованием современных методов диагностики [12–17].

Цель данной работы – определение частоты случаев инцидентального РПЖ, его клинических и патоморфологических характеристик и факторов, способствующих выявлению РПЖ у пациентов с ДГПЖ.

Материалы и методы

С 2004 по 2009 г. 308 пациентам проведено оперативное лечение по поводу ДГПЖ. Показаниями к операции являлись симптомы нарушенного мочеиспускания, не поддающиеся медикаментозному лечению, и осложнения развившиеся в результате инфравезикальной обструкции. В 111 (36%) случаях выполнена ОАЭ, в 197 (64%) – ТУР ПЖ.

До операции у всех пациентов оценивали выраженность симптомов нижних мочевых путей (НМП) с помощью международной системы суммарной оценки заболеваний ПЖ (IPSS), индекс качества жизни в связи с нарушением мочеиспускания (QoL), данные пальцевого ректального исследования (ПРИ), уровень ПСА сыворотки крови и дополнительные ПСА-параметры (плотность ПСА, коэффициент соотношения свободного и общего ПСА), результаты ультразвукового исследования – УЗИ (объем ПЖ и гипоэхогенные образования). Пункционную трансректальную биопсию выполняли при уровне ПСА >4 нг/мл либо при подозрительных очагах, выявленных с помощью ПРИ и УЗИ ПЖ, путем забора 12, 14, 16 биоптатов. Пациенты с гистологически подтвержденным РПЖ были исключены из дальнейшего анализа.

Ткань ПЖ, резецированную во время ТУР или ОАЭ, взвешивали, фиксировали в 10% растворе формалина и направляли на патоморфологическое исследование.

Определяли частоту выявления РПЖ, его клинические и патологические характеристики у пациентов, которым до операции была выполнена биопсия ПЖ (1-я группа – 98 (32%) больных), и у пациен-

тов, не имевших показаний к выполнению биопсии ПЖ (2-я группа – 210 (68%) пациентов). Обе группы были так же разделены на подгруппы в зависимости от результата гистологического исследования удаленной ткани ПЖ. Ретроспективно оценивали следующие данные: возраст пациентов, уровень ПСА, плотность ПСА, коэффициент соотношения свободного и общего ПСА, данные ПРИ, УЗИ (объем ПЖ, наличие гипоэхогенных участков), объем резецированной ткани, гистологическое заключение.

Результаты и обсуждение

Патоморфологическое исследование ткани ПЖ позволило диагностировать РПЖ у 23 (7,5%) из 308 пациентов, оперированных по поводу ДГПЖ. В 1-й группе РПЖ выявлен у 7 (7,1%), во 2-й – у 16 (7,6%) пациентов ($p > 0,05$) (табл. 1).

Средний возраст пациентов с РПЖ по сравнению с пациентами, имеющими ДГПЖ, был достоверно выше в обеих группах ($p > 0,05$). Группы были также статистически сравнимы по тяжести симптомов НМП (IPSS), индексу качества жизни в связи с нарушением мочеиспускания (QoL), объему ПЖ ($p > 0,05$). При сравнении групп по уровню и плотности ПСА, коэффициенту соотношения свободного и общего ПСА, наличию гипоэхогенных очагов ПЖ при ТРУЗИ и данных ПРИ получены достоверные различия ($p < 0,05$).

Сравнение клинических характеристик пациентов между подгруппами показало, что пациенты в 1-й группе с РПЖ достоверно отличались от пациентов, имеющих ДГПЖ, по наличию гипоэхогенных очагов ПЖ при трансректальном УЗИ ($p < 0,05$) и по данным ПРИ ($p < 0,01$). Средний уровень ПСА хотя и был выше у пациентов с РПЖ, но недостоверно ($p > 0,05$). Аналогичные данные получены при сравнении плотности ПСА и коэффициента соотношения свободного и общего ПСА ($p > 0,05$). Пациенты с РПЖ и ДГПЖ 2-й группы были статистически сравнимы по всем клиническим характеристикам ($p > 0,05$).

Анализ частоты выявления рака в зависимости от возраста, уровня ПСА, объема ПЖ и данных ПРИ (табл. 2), выявил прямую корреляционную связь с уровнем ПСА ($r = 0,368$; $p = 0,003$) и объемом ПЖ ($r = 0,314$; $p = 0,024$) у пациентов 1-й группы. Во 2-й группе ни один из перечисленных показателей достоверно не влиял на частоту выявления рака.

Определяющим фактором в выборе метода хирургического лечения (ТУР или ОАЭ) являлся объем ПЖ (табл. 3). В большинстве случаев при объеме ПЖ > 80 см³ выполняли ОАЭ, < 80 см³ – ТУР. В 14 (61%) случаях РПЖ выявлен при ТУР, в 9 (39%) – при ОАЭ. Среди пациентов, перенесших ТУР, РПЖ диагностирован у 7,1%, среди подвергнутых ОАЭ – у 8,1% ($p > 0,05$). Средний объем ПЖ у пациентов с РПЖ, выявленным

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов

Параметр	1-я группа (n = 98)		2-я группа (n = 210)	
	РПЖ (n = 7)	ДГПЖ (n = 91)	РПЖ (n = 16)	ДГПЖ (n = 194)
Возраст, годы	67,1±7,2	65,5±5,4	69,3±6,7	64,8±7,5
IPSS, баллы	22,4±6,4	21,7±6,2	18,6±5,1	23,7±6,5
QoL, баллы	4,9±1,4	5,2±2,1	5,4±1,8	5,5±1,4
ПСА, нг/мл	14,8±9,4	10,9±6,6	3,1±1,5	2,6±1,3
Плотность ПСА, нг/мл/см ³	0,21±0,17	0,14±0,05	0,09±0,06	0,07±0,07
с/о ПСА, %	11,2±2,6	13,4±3,6	10,9±2,7	14,6±3,3
ПРИ, %	57,1	12	0	0
Объем ПЖ, см ³	73,5±31,4	69,8±20,5	54,4±19,8	61,6±27,2
С гипоезогенными очагами, % пациентов	83,3	38,5	25	12,9

Примечание. с/о ПСА – коэффициент соотношения свободного и общего ПСА.

Таблица 2. Частота выявления рака в зависимости от возраста, уровня ПСА, объема ПЖ и данных ПРИ

Параметр	1-я группа (n = 98)		2-я группа (n = 210)	
	Общее число	с РПЖ (%)	Общее число	с РПЖ (%)
Возраст, годы				
≤ 65	53	3 (5,7)	64	1 (1,6)
66–74	34	3 (8,8)	101	11 (10,9)
≥ 75	11	1 (9,1)	45	4 (8,9)
Уровень ПСА, нг/мл				
< 4	10	–	210	16 (7,6)
4–10	67	3 (4,5)	–	–
> 10	21	4 (19)	–	–
Объем ПЖ, см ³				
≤ 40	17	–	31	1 (3,2)
40–60	58	3 (5,2)	64	6 (9,4)
≥ 60	23	4 (17,4)	115	9 (7,8)
ПРИ				
+	14	3 (21,4)	–	–
–	84	4 (4,8)	210	10 (7,6)

Примечание. ПРИ: «+» – наличие подозрительных очагов, «–» – отсутствие подозрительных очагов.

Таблица 3. Объем резецированной ткани в зависимости от вида оперативного лечения и морфологического диагноза

Объем	ТУР (n=97)		ОАЭ (n=111)	
	РПЖ (n=14)	ДГПЖ (n=183)	РПЖ (n=9)	ДГПЖ (n=102)
ПЖ, см ³	59,7±19,6 (46–83)	49,7±18,1 (33–87)	88,7±23,5 (77–144)	91,6±21,3 (74–176)
Резецированная ткань, см ³	33,4±4,1	18±5,1	64±7,6	72±8,2

при ТУР, составил 59,7 ± 19,6 см³, у больных с ДГПЖ – 49,7 ± 8,1 см³ ($p > 0,05$). Не отличались по объему ПЖ и пациенты в группе подвергнутых ОАЭ (с РПЖ – 88,7 ± 23,5 см³; с ДГПЖ – 91,6 ± 21,3 см³). Средний объем резецированной ткани у пациентов с РПЖ в группе подвергнутых ТУР был достоверно выше по сравнению с пациентами, имеющими гиперплазию ($p < 0,05$). Пациенты в группе подвергнутых ОАЭ по объему резецированной ткани не отличались.

При патоморфологической оценке удаленной ткани ПЖ в 10 (43,5%) случаях был выявлен РПЖ стадии Т1а, в 13 (56,5%) – стадии Т1b (табл. 4). В 1-й группе чаще (5 из 7 случаев) встречались опухоли стадии Т1а, во 2-й – в 11 из 16 случаев стадировали Т1b ($p < 0,05$). Причем у 4 (17,4%) пациентов 2-й группы объем опухолевой ткани в препарате составлял более 50%.

Таблица 4. Патоморфологические характеристики РПЖ

Параметр	Число пациентов с РПЖ (n=23)	
	1-я группа (n=7)	2-я группа (n=16)
Патологическая стадия		
Т1а	5	5
Т1b	2	11
% опухолевой ткани		
< 5	5	5
> 5 – < 50	2	7
> 50	–	4
Индекс Глисона, баллы		
4	4	2
5–6	2	8
7	1	5
8	–	1

Сумма баллов по шкале Глисона среди пациентов, перенесших пункционную биопсию до ТУР и ОАЭ, распределилась следующим образом: 4 балла – 4 (57%) пациента, 5–6 баллов – 2 (29%), 7 баллов – 1 (14%). Во 2-й группе 4 балла по шкале Глисона отмечено в 2 (12,5%) наблюдениях, 5–6 баллов – в 8 (50%), 7 баллов – в 5 (31,25%), 8 баллов – в 1 (6,25%) случае. Таким образом, среди пациентов 1-й группы преобладали высоко- и умеренно-дифференцированные опухоли ПЖ, а во 2-й группе преимущественно встречались умеренно-дифференцированные опухоли. Опухоли с высоким риском прогрессии имели 37,5% больных 2-й группы.

Выводы

Частота выявления РПЖ при оперативном лечении гиперплазии ПЖ составила 7,5%. Достоверных отличий в частоте выявления РПЖ у пациентов, которым до операции была выполнена полифокальная биопсия ПЖ, и больных, не имевших показаний к выполнению биопсии ПЖ, не получено. Также нет достоверных различий в частоте выявления РПЖ у пациентов, перенесших ТУР и ОАЭ. Среди факторов, способствующих выявлению РПЖ, только наличие подозрительных очагов, выявленных с помощью ПРИ и УЗИ ПЖ, демонстрирует достоверную связь с выявляемостью РПЖ. Уровень ПСА не является прогностическим фактором в обнаружении инцидентального РПЖ, однако между частотой выявления РПЖ и уровнем ПСА существует прямая корреляционная связь. Также определено, что среди пациентов, которым до операции выполняли биопсию ПЖ, РПЖ чаще встречается в ПЖ объемом > 60 см³. В большинстве случаев РПЖ, выявленный при ТУР и ОАЭ, характеризуется малыми размерами опухоли, высокой и умеренной степенью дифференцировки, хотя у пациентов без предшествующей биопсии (2-я группа) чаще диагностируется РПЖ стадии Т1b с более низкой степенью дифференцировки.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Sobin L.S., Gospodariwicz M., Wittekind C. (eds.). TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 7th edn. Wiley-Blackwell, 2009 Dec; p. 243–8.
2. Переверзев А.С., Коган М.И. Рак простаты. Харьков: Факт, 2004; с. 96–7.
3. Mai K.T., Isotalo P.A., Green J. et al. Incidental prostatic adenocarcinomas and putative premalignant lesions in TURP specimens collected before and after the introduction of prostate-specific antigen screening. Arch Pathol Lab Med 2000;124:1454–6.
4. Fowler J.E. Jr., Pandey P., Bigler S.A. et al. Trends in diagnosis of stage T1a-b prostate cancer. J Urol 1997;158:1849–52.
5. Tombal B., De Vischer L., Cosyns J.P. et al. Assessing the risk of unsuspected prostate cancer in patients with benign prostatic hypertrophy: a 13-year retrospective study of the incidence and natural history of T1a-T1b prostate cancers. BJU Int 1999; 84:1015–20.
6. Курджиев М.А., Говоров А.В., Ковылина М.В., Пушкарь Д.Ю. Прогностическая и диагностическая ценность повторной сатурационной биопсии предстательной железы. Онкоурология 2009(2):61–4.
7. Eichler K., Hempel S., Wilby J. et al. Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review. J Urol 2006;175:1605–12.
8. Eggener S.E., Roehl K.A., Catalona W.J. Predictors of subsequent prostate cancer in men with a prostate specific antigen of 2.6 to 4.0 ng/ml and an initially negative biopsy. J Urol 2005;174:500–4.
9. Mariappan P., Chong W.L., Sundram M. et al. Increasing prostate biopsy cores based on volume vs the sextant biopsy: a prospective randomized controlled clinical study on cancer detection rates and morbidity. BJU Int 2004;94:307–10.
10. Guichard G., Larre' S., Gallina A. et al. Extended 21-sample needle biopsy protocol for diagnosis of prostate cancer in 1000 consecutive patients. Eur Urol 2007;52:430–5.
11. Djavan B., Ravery V., Zlotta A. et al. Prospective evaluation of prostate cancer detected on biopsies 1, 2, 3, and 4: when should we stop? J Urol 2001;166:1679–83.
12. Пушкарь Д.Ю., Раснер П.И., Скобелев П.П. Современные возможности скрининга рака простаты у пациентов с ДГПЖ до и после оперативного лечения. Урология 2001;(6):48–54.
13. Cho K.J., Ha U.S., Lee C.B. Role of transurethral resection of the prostate in the diagnosis of prostate cancer for patients with lower urinary tract symptoms and serum PSA 4–10 ng/ml with a negative repeat transrectal needle biopsy of prostate. Korean J Urol 2007;48:1010–5.
14. Van Renterghem K., Van Koeveringe G., Achten R., van Kerrebroeck P. Prospective study of the role of transurethral resection of the prostate in patients with an elevated prostate-specific antigen level, minor lower urinary tract symptoms, and proven bladder outlet obstruction. Eur Urol 2008;54(6):1385–92.
15. Philip J., Dutta Roy S., Scally J. et al. Importance of TURP in diagnosing prostate cancer in men with multiple negative biopsies. Prostate 2005;64:200–2.
16. Ploussard G., Dubosq F., Boubilil V. et al. Extensive biopsies and transurethral prostate resection in men with previous negative biopsies and high or increasing prostate specific antigen. J Urol 2009;182:1342–9.
17. Puppo P., Introini C., Calvi P., Naselli A. Role of transurethral resection of the prostate and biopsy of the peripheral zone in the same session after repeated negative biopsies in the diagnosis of prostate cancer. Eur Urol 2006; 49:873–78.