

Прогностические факторы рака предстательной железы до и после радикальной простатэктомии

Е.И. Валиев, В.Е. Охриц, А.Х. Обейд

Кафедра урологии и хирургической андрологии РМАПО, Москва

Контакты: Валерия Евгеньевна Охриц splen@bk.ru

Цель исследования — оценка корреляционной связи дооперационных прогностических характеристик и патологической стадии, а также наличия положительного хирургического края после радикальной простатэктомии (РПЭ).

Материалы и методы. Проведен анализ материалов 224 пациентов с раком предстательной железы, подвергшихся позадилобной РПЭ на базе клиники урологии и хирургической андрологии РМАПО.

Результаты. Медиана возраста пациентов составила 62 (43–78) года. К группе низкого риска отнесены 67 (29,9%) пациентов, к промежуточной группе — 46 (20,5%), к группе высокого риска — 111 (49,6%). У пациентов группы низкого риска положительный хирургический край был отмечен у 11,9%, промежуточной группы — у 28,3%, среди больных группы высокого риска — у 38,7% пациентов ($p=0,0003$). Предикторами положительного хирургического края являлись процент пораженных биоптатов ($R=0,34$) и градация по шкале Глисона ($R=0,31$), наличие перинеуральной инвазии. По данным мультивариантного анализа, ни дооперационный уровень простатспецифического антигена, ни клиническая стадия не продемонстрировали корреляции с положительным хирургическим краем и патологической стадией после РПЭ.

Ключевые слова: рак предстательной железы, радикальная простатэктомия, положительный хирургический край, прогностический фактор

Prognostic factors of prostate cancer before and after radical prostatectomy

E.I. Veliev, V.E. Okhrits, A.Kh. Obeid

Department of Urology and Surgical Andrology, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow

Objective: to assess a correlation between the preoperative prognostic characteristics and the pathologic stage and to determine whether a positive surgical margin is present after radical prostatectomy (RPE).

Materials and methods. The materials of 224 patients with prostate cancer (PC) who had undergone RPE at the Clinic of Urology and Surgical Andrology, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, were analyzed.

Results. The patients' median age was 62 (43–78) years. Sixty-seven (29.9%), 46 (20.5%), and 111 (49.6%) patients were referred to as low-, moderate-, and high-risk groups, respectively. A positive surgical margin was observed in 11.9, 28.3, and 38.7% of the patients in the low-, moderate-, and high-risk groups, respectively ($p=0.0003$). The predictors of a positive surgical margin were the percent of involved biopsy specimens ($R=0.34$) and Gleason score ($R=0.31$) and perineural invasion. According to multivariate analysis, neither the preoperative level of prostate-specific antigen, nor the clinical stage showed any correlation with the positive surgical margin and the pathologic stage after RPE.

Key words: prostate cancer, radical prostatectomy, positive surgical margin, prognostic factor

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) остается наиболее частой солидной опухолью у американских и европейских мужчин. В 2008 г. в США было зарегистрировано 186 тыс. новых случаев РПЖ, 28 тыс. мужчин умерло от этого заболевания [1]. С широким внедрением определения простатического специфического антигена (ПСА) значительно возросла частота выявления РПЖ локализованных и местно-распространенных стадий. В странах Европы и США непальпируемые стадии РПЖ составляют 75% выявленных случаев [1]. В 2009 г. были опубликованы результаты рандомизированных исследований по скринингу РПЖ в США и Европе (PLCO — the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial и the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer). На основе первых результатов исследований можно гово-

рить о том, что скрининг, основанный на исследовании ПСА, позволяет снизить смертность от РПЖ примерно на 20%, но приводит к значительному увеличению числа случаев с клинически незначимым РПЖ. Очевидно, что необходим дифференцированный подход к вновь диагностированным случаям РПЖ, оценивающий индивидуальные риски больного. В клинической практике доступен ряд методов, оценивающих индивидуальный прогноз пациентов до лечения или после лечения РПЖ. Наиболее часто используются стратификация по группам риска, с использованием таблиц, шкал, номограмм и др. [2]. В проведенном исследовании мы оценили влияние дооперационных характеристик на обнаружение прогностически неблагоприятных факторов после радикальной простатэктомии (РПЭ) — положительного хирургического края, местно-распространенного процесса.

Материалы и методы

Проведен анализ материалов 224 пациентов с РПЖ, подвергшихся позадилоной РПЭ на базе клиники урологии и хирургической андрологии РМАПО в период с 2008 по 2009 г. Всем пациентам выполнялась позадилоная РПЭ с тазовой лимфаденэктомией, операцию проводил один хирург. При наличии показаний в ряде случаев выполнялась расширенная тазовая лимфаденэктомия или РПЭ с применением нервосберегающей техники. Оценивали дооперационный уровень ПСА, количество биоптатов верифицирующей биопсии, процент пораженных биоптатов, объем предстательной железы (ПЖ), определявшийся при трансректальном ультразвуковом исследовании, плотность ПСА, рассчитывавшуюся по формуле: ПСА (нг/мл)/объем ПЖ (мл); градацию по шкале Глисона по данным биопсии и после РПЭ, клиническую и патологическую стадии, наличие положительного хирургического края и его локализацию, наличие периневральной инвазии по данным биопсии и в патологическом материале после РПЭ. До операции проводилась стратификация пациентов по группам риска развития биохимического рецидива после РПЭ по D'Amico. К патологической локализованной стадии относили стадии T2a, T2b, T2c; к местно-распространенным стадиям— T3a и T3b с поражением лимфатических узлов или без такового (классификация TNM 2010 г.). Проводился многофакторный анализ корреляционной связи патологической стадии, статуса хирургического края и дооперационных клинических показателей.

Статистическая обработка данных выполнена на индивидуальном компьютере с помощью электронных таблиц Microsoft Excel и пакета прикладных программ Statistica for Windows v. 7.0, StatSoft Inc. (США).

Результаты

Медиана возраста пациентов составила 62 (43–78) года. Из общего числа 67 (29,9%) пациентов были отнесены к группе низкого риска, 46 (20,5%) — к промежуточной группе, а 111 (49,6%) — к группе высокого риска. Медиана ПСА в группе низкого риска составила 7 нг/мл, в промежуточной группе— 7,9 нг/мл, в группе высокого риска — 12 нг/мл. Медиана плотности ПСА в группе низкого риска составила 0,17; 0,21 в группе промежуточного риска и 0,3 в группе высокого риска. Средний показатель пораженных биоптатов— 20, 27 и 49,6% соответственно.

В табл. 1 и 2 представлено распределение больных по группам риска в зависимости от клинической и патологической стадии.

Патологическая стадия pT0 была зарегистрирована у 2 пациентов, которые получали неоадьювантную гормональную терапию. Вероятно, это связано с развитием лечебного патоморфоза. В табл. 3 представлено распределение больных по группам риска в зависимости от оценки по шкале Глисона.

Таблица 1. Распределение пациентов по группам риска в зависимости от клинической стадии ($p = 0,0001$)

Стадия	Группа низкого риска, %	Промежуточная группа риска, %	Группа высокого риска, %
T1a	1,5	0	0
T1c	50,7	17,4	4,5
T2a	47,8	8,7	0,9
T2b	0	73,9	3,6
T2c	0	0	61,3
T3a	0	0	27,0
T3b	0	0	2,7

Таблица 2. Распределение пациентов по группам риска в зависимости от патологической стадии ($p = 0,02$)

Стадия	Группа низкого риска, %	Промежуточная группа риска, %	Группа высокого риска, %
T2a	4,5	2,2	0,9
T2b	6,0	8,7	1,8
T2c	70,1	54,3	48,6
T3a	17,9	21,8	35,1
T3b	1,5	13	11,7
T0	0	0	1,8

Таблица 3. Распределение больных по группам риска в зависимости от оценки по шкале Глисона

Сумма баллов по шкале Глисона (после операции)	Группа низкого риска, %	Промежуточная группа риска, %	Группа высокого риска, %
4	9	2,2	0
5	31,3	23,9	17,1
6	40,3	45,7	28,8
7	13,4	21,7	32,4
8	4,5	6,5	15,3
9	1,5	0	4,5

У пациентов группы низкого риска положительный хирургический край был отмечен — у 11,9%, среди больных промежуточной группы — у 28,3%, группы высокого риска — у 38,7% ($p = 0,0003$). В категории пациентов с локализованной стадией (63,8%) до операции 37,8% были отнесены к группе низкого риска,

21% — к промежуточной, а 41,3% — к группе высокого риска. У пациентов с местно-распространенным процессом (36,2%) до операции лишь 16% были отнесены к группе низкого риска, 19,8% — к промежуточной, а 64,2% — к группе высокого риска ($p=0,001$).

Перинеуральная инвазия отмечалась у 4,5% пациентов низкой группы риска, у 8,7% промежуточной и у 28,2% пациентов группы высокого риска ($p=0,00003$).

При мультивариантном анализе оценивали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Предикторами положительного хирургического края являлись процент пораженных биоптатов ($R=0,34$) и патологическая градация по шкале Глисона ($R=0,31$), наличие перинеуральной инвазии. Ни дооперационный уровень ПСА, ни клиническая стадия не продемонстрировали корреляционной связи с положительным хирургическим краем и патологической стадией после РПЭ по результатам мультивариантного анализа.

Обсуждение

Основные дооперационные прогностические методы основываются на значении уровня ПСА, данных биопсии ПЖ, пальцевого ректального исследования, дополнительно могут быть использованы визуализирующие методы (магнитно-резонансная, компьютерная томография и др.). Большое значение имеют результаты морфологического исследования биоптатов ПЖ. Особое внимание обращено на гистопатологический тип опухоли, градацию по шкале Глисона (первичный, вторичный и третичные паттерны), распространенность поражения (число и локализация пораженных биоптатов и процент поражения столбика), перинеуральную и лимфоваскулярную инвазию. Индекс по шкале Глисона является наиболее важным прогностическим фактором, оцениваемым при биопсии ПЖ. В 2005 г. Международным обществом урологических патологов был проведен пересмотр системы градации РПЖ по шкале Глисона [3, 4]. Высокодифференцированный рак (сумма баллов 2 и 4) крайне редко может быть выявлен при биопсии ПЖ (в настоящее время оценивается как аденоз или крибриформная простатическая интраэпителиальная неоплазия высокой степени). В ряде исследований показано, что наименее дифференцированный паттерн лучше коррелирует с патологической стадией заболевания и определяет прогноз пациента [5]. Независимо от степени распространенности низкодифференцированная опухоль (паттерны 4 или 5) должна быть отражена в отчете морфолога. В нашей работе не отмечено корреляции между суммой баллов по шкале Глисона, определенной по данным биопсии, и патологической стадией, статусом хирургического края. Возможно, это связано с качеством оценки биопсийного материала патоморфологом. Распространенность опухоли определяется количеством по-

раженных столбиков и процентом поражения столбика. Продемонстрировано, что распространенность опухоли, определяемая при биопсии, коррелирует с итоговой суммой баллов по шкале Глисона, статусом хирургического края, патологической стадией и вероятностью развития биохимического рецидива после РПЭ [5–7]. Показатель распространенности опухоли включен в большинство современных номограмм для определения прогноза. В нашей работе процент пораженных биоптатов коррелировал с патологической стадией и статусом хирургического края. Перинеуральная инвазия при биопсии ПЖ не является независимым фактором прогноза в отличие от суммы баллов по шкале Глисона, сывороточного уровня ПСА и распространенности опухоли. Однако наличие перинеуральной инвазии коррелирует с экстрапростатической экстензией (38–93%) [7]. По некоторым данным, обнаружение перинеуральной инвазии служит предиктором метастазов в лимфатические узлы и прогрессирования заболевания после хирургического лечения.

Информация, полученная при исследовании материала после РПЭ, несет важную прогностическую информацию в отношении безрецидивной выживаемости и зачастую определяет необходимость дальнейшего лечения. Согласно согласительному комитету общества американских патологов можно выделить 3 группы факторов, влияющих на прогноз после РПЭ.

К 1-й группе относятся факторы с доказанным прогностическим значением (градация по шкале Глисона, патологическая стадия и статус хирургического края). Ко 2-й группе относятся факторы с вероятным прогностическим значением (например, объем опухоли). К 3-й — факторы, прогностическое значение которых подтверждено лишь предварительно (например, перинеуральная инвазия) [8, 9].

Выводы

Данные проведенного исследования свидетельствуют о том, что в России среди больных, подвергающихся РПЭ, преобладают пациенты группы высокого риска и промежуточной группы. У этих пациентов достоверно чаще регистрировался положительный хирургический край и наличие местно-распространенного заболевания. Наличие перинеуральной инвазии и высокий процент пораженных биоптатов связаны с развитием агрессивного заболевания, этим пациентам показано проведение раннего расширенного хирургического вмешательства. Отсутствие корреляционной связи дооперационного уровня ПСА, клинической стадии и «биопсийной» градации по шкале Глисона с данными итогового патологического исследования свидетельствуют о неточности существующего клинического стадирования и делает необходимым поиск новых прогностических маркеров РПЖ.

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 Int 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 adenomectomy

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 стадируется 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-