

Роль комбинированного использования клинической стадии, уровня ПСА и суммы Глисона в улучшении дооперационной диагностики рака предстательной железы

О.Г. Суконко, А.И. Ролевич, С.Л. Поляков, С.А. Красный, А.В. Полуянчик, Т.И. Набебина

ГУ НИИ ОМР им. Н.Н. Александрова, Минск, Республика Беларусь

THE ROLE OF COMBINED USE OF CLINICAL STAGE, SERUM PSA AND GLEASON SCORE FOR THE PREOPERATIVE STAGING IMPROVEMENT OF THE PROSTATE CANCER

O.G. Sukonko, A.I. Rolevich, S.L. Polyakov, S.A. Krasny, A.V. Poluyanchik, T.I. Nabebina

N.N. Alexandrov Institute of Oncology and Medical Radiology, Minsk, Republic of Belarus

Objective. To improve prediction accuracy of non-organ confined prostate cancer before radical prostatectomy.

Material and methods. Diagnostic efficacy of clinical staging, pretreatment PSA, Gleason score in prostate biopsy and combination of aforementioned factors in prediction of capsular penetration or seminal vesicle invasion were assessed in 272 pts. undergone radical prostatectomy in RIOMR between 1996 and 2007. Sensitivity, specificity and diagnostic accuracy of these factors were compared. Receiver-Operating-Characteristic (ROC) curves were constructed and areas under curves were calculated.

Results. Sensitivity, specificity and diagnostic accuracy for clinical staging were 39,3%, 88,1% and 68,0%; for Gleason score 7–10 — 41,1%, 80,6%—64,3%; for pretreatment PSA ≥ 20 ng/ml — 45,5%, 80,6%—66,2% accordingly; for only 1 aforementioned factor — 78,6%, 58,1% and 66,5%; for combination of 2 factors — 39,3%, 92,5% and 70,6%; for 3 — 5,4%, 98,2% and 42,7% accordingly. Areas under ROC curves for clinical stage, Gleason score, pretreatment PSA and combination of aforementioned factors were 0,66 (95%CI 0,60 — 0,73); 0,64 (95%CI 0,57 — 0,71); 0,69 (95%CI 0,63 — 0,76) and 0,74 (95%CI 0,68 — 0,80).

Conclusion. Diagnostic accuracy for combination of clinical stage, Gleason score and pretreatment PSA was highest comparing to use of these single variables. Presence of 0 to 1 unfavorable factors may be used as an indication for radical prostatectomy according to our data.

Введение

Точное дооперационное стадирование у больных раком предстательной железы (РПЖ) остается нерешенной проблемой современной онкоурологии. Результаты хирургического лечения напрямую зависят от степени распространенности опухоли: если при локализованном РПЖ наблюдаются высокие показатели безрецидивной выживаемости после операции, то при местно-распространенном раке имеется высокий риск нерадикального удаления опухоли [1].

Один из основных факторов успеха хирургического лечения РПЖ — оптимальный отбор больных для операции. Недостаточная надежность клинического стадирования привела к использованию других клинических факторов и их комбинаций [2, 3]. Основными прогностическими факторами, используемыми в настоящее время в клинической практике, являются клиническая стадия, сумма Глисона и уровень ПСА до начала лечения [2]. Настоящее исследование проведено для оценки точности клинического стадирования РПЖ в нашем учреждении, а также возможности его улучшения при использовании сочетания клинической стадии, суммы Глисона и уровня ПСА. В исследовании проанализирована вероятность выявления неблагоприятных патоморфологических признаков РПЖ (распространение рака за пределы органа и наличие метастазов в лимфоузлах) в зависимости от этих факторов.

Материалы и методы

В онкоурологическом отделении НИИ ОМР им. Н.Н. Александрова с 1996 г. по апрель 2007 г. выполнено 343 радикальные простатэктомии при первичном РПЖ. До операции у всех больных проводили клиническое определение степени местной распространенности опухоли: пальцевое ректальное исследование (ПРИ) и трансректальное ультразвуковое исследование предстательной железы (ТРУЗИ). Во всех случаях показаниями к операции были отсутствие отдаленных и регионарных метастазов по данным компьютерной томографии (КТ) таза и остеосцинтиграфии. После операции удаленный препарат направлялся в морфологическую лабораторию, где производились его маркировка, фиксация, окраска, приготовление микропрепаратов и изучение, после которого устанавливалась патологическая стадия в соответствии с классификацией TNM (UICC, 2002).

Из 343 больных с выполненной в период с 1996 по 2007 г. радикальной простатэктомией по поводу первичного РПЖ отобрали 272 (79,3%) пациента, у которых была доступна информация о клинической стадии, сумме Глисона и уровне ПСА до начала лечения.

Изучено соотношение клинической и патологической стадий, вычислены показатели чувствительности и специфичности клинического опреде-

ления стадии. Проанализирована частота выявления патологически местно-распространенного РПЖ в зависимости от различных дооперационных неблагоприятных факторов (клиническая стадия > T2, ПСА $\geq$ 20 нг/мл, сумма Глисона 7–10) и их комбинации. Установлены чувствительность и специфичность для различных дооперационных неблагоприятных факторов

Построены кривые Receiver-Operating-Characteristic (ROC), вычислена площадь под кривой (AUC) и их 95% доверительные интервалы (ДИ).

Результаты

Распределение больных в зависимости от клинической (сТ) и патологической (рТ) стадий, уровня ПСА и суммы Глисона представлено в табл. 1. Соотношение клинической и патологической стадий приведено в табл. 2. В целом при начальном диагнозе клинически локализованного РПЖ патологически локализованный рак выявлен у 141 (67,5%) пациента, патологически местно-распространенный — у 68 (32,5%). При клинически местно-распространенном РПЖ патологически локализованный рак выявлен у 19 (30,2%) больных, патологически местно-распространенный — у 44 (69,8%). Чувствительность клинического определения выхода рака за пределы органа составила 39,3%, специфичность — 88,1%, индекс точности (index of validity) — 68,0%. Позитивное предсказательное значение (PPV) клинического выявления инвазии капсулы — 69,8%, негативное предсказательное значение (NPV) — 67,5% (табл. 3).

При низкодифференцированном РПЖ (сумма Глисона 7–10) патологически локализованный рак выявлен у 31 (40,3%) больного, патологически местно-распространенный — у 46 (59,75%), в то время как при сумме Глисона 2–6 патологически локализованный рак обнаружен в 129 (66,2%) случаях, а патологически местно-распространенный — в 66

Таблица 1. Распределение больных по основным прогностическим факторам

Показатель	Число больных абс.	%	Показатель	Число больных абс.	%
Клиническая стадия			Категория рN		
сТ1	20	7,3	N0	224	82,4
сТ2a–b	156	57,4	N1	48	17,6
сТ3a	47	17,3	Уровень ПСА		
сТ3b	13	4,8	< 10 нг/мл	118	43,4
сТ4	3	1,1	10–19,9 нг/мл	72	26,5
Категория рТ			$\geq$ 20 нг/мл	82	30,1
рТ0	1	0,4	Сумма Глисона		
рТ2a–b	89	32,7	2–4	64	23,5
рТ2c	71	26,1	5–6	131	48,2
рТ3a	38	14,0	7–10	77	28,3
рТ3b	57	21,0			
рТ4	16	5,9			

Таблица 2. Соотношение клинической (сТ) и патологической (рТ) стадий местной распространенности

Клиническая стадия	Патологическая стадия, n (%)					Всего, n (%)
	рТ0–2b	рТ2c	рТ3a	рТ3b	рТ4	
сТ1	10 (50,0)	6 (30,0)	1 (5,0)	2 (10,0)	1 (5,0)	20 (100)
сТ2a–b	57 (36,5)	48 (30,8)	23 (14,7)	24 (15,4)	4 (2,6)	156 (100)
сТ2c	9 (27,3)	12 (36,4)	5 (15,2)	7 (21,2)	0 (0)	33 (100)
сТ3a	13 (27,7)	5 (10,6)	6 (12,8)	15 (31,9)	8 (17,0)	47 (100)
сТ3b	1 (7,7)	0 (0)	3 (23,1)	9 (69,2)	0 (0)	13 (100)
сТ4	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (100)	3 (100)

Таблица 3. Диагностические характеристики различных клинических показателей

Показатель	Чувствительность, %	Специфичность, %	PPV, %	NPV, %	Индекс точности, %
Клиническая стадия > T2	39,3	88,1	69,8	67,6	68,0
Сумма Глисона $\geq$ 7	41,1	80,6	59,7	66,2	64,3
ПСА $\geq$ 20 нг/мл	45,5	80,6	62,2	67,9	66,2
Наличие $\geq$ 1 фактора	78,6	58,1	56,8	79,5	66,5
Наличие $\geq$ 2 факторов	39,3	92,5	78,6	68,5	70,6
Наличие $\geq$ 3 факторов	5,4	98,2	81,8	41,0	42,7

(33,9%). Если наличие низкодифференцированного РПЖ принять за признак выхода рака за капсулу, чувствительность этого признака составит 41,1%, специфичность — 80,6%, индекс точности — 64,3%, PPV — 59,7%, NPV — 66,2% (см. табл. 3).

При ПСА $\geq$ 20 нг/мл патологически локализованный рак отмечен у 31 (37,8%) пациента, рТ3 —

Таблица 4. Частота выявления местно-распространенного РПЖ и метастазов в лимфоузлах в зависимости от количества факторов риска

Фактор риска	pT3–4 (%)	pN+ (%)
Нет	25/117 (20,5)	4/117 (3,4)
1	44/99 (44,4)	17/99 (17,2)
2	35/45 (77,8)	20/45 (44,4)
3	9/11 (81,8)	7/11 (63,6)

у 51 (62,2%), при ПСА < 20 нг/мл стадия pT2 диагностирована в 129 (67,9%) случаях, а pT3 – в 61 (32,1%). Если уровень ПСА ≥ 20 нг/мл принять за признак выхода рака за капсулу, чувствительность этого признака составит 45,5%, специфичность – 80,6%, индекс точности – 66,2%, PPV – 62,2%, NPV – 67,9% (см. табл. 3).

Вероятность выявления признаков, связанных с неблагоприятным исходом (pT3, pN+), коррелировала с количеством у больного неблагоприятных факторов, определяемых как клиническая стадия > cT2, или сумма Глисона ≥ 7, или ПСА ≥ 20 (табл. 4). Частота выявления местно-распространенного РПЖ при отсутствии факторов риска (сT1-2, сумма Глисона 2–6, ПСА < 20 нг/мл) составила 20,5%, при наличии только одного фактора (клиническая стадия > cT2 или ПСА ≥ 20 нг/мл или сумма Глисона 7–10) – 44,4%, двух факторов – 77,8%, трех – 81,8%. Частота выявления регионарных метастазов при отсутствии факторов риска составила 3,4%, при наличии одного фактора – 17,2%, двух – 44,4%, трех – 63,6%.

При стратификации подгруппы больных с наличием только одного фактора риска в зависимости от вида данного фактора (клиническая стадия > cT2 или ПСА ≥ 20 нг/мл или сумма Глисона 7–10) отмечены сопоставимые частоты выявления pT3–4 или pN+ (табл. 5).

Если наличие одного фактора и более принять за признак выхода рака за капсулу, чувствительность этого признака составит 78,6%, специфичность – 58,1%, индекс точности – 66,5%. Если за признак выхода рака за капсулу принять наличие двух факторов и более, это приведет к улучшению специфич-

Таблица 5. Частота выявления местно-распространенного РПЖ и метастазов в лимфоузлах при наличии одного фактора риска

Группа больных	pT3–4 (%)	pN+ (%)
cT ≤ 2, сумма Глисона 2–6, ПСА > 20 нг/мл	15/36 (41,7)	5/36 (13,9)
cT ≤ 2, сумма Глисона 7–10, ПСА < 20 нг/мл	17/38 (44,7)	9/38 (23,7)
cT > 2, сумма Глисона 2–6, ПСА < 20 нг/мл	12/25 (48,0)	3/25 (12,0)

ности признака (92,5%) за счет снижения чувствительности (39,3%; см. табл. 3).

Кривая ROC для клинической стадии, суммы Глисона, уровня ПСА и количества неблагоприятных факторов показана на рисунке. Площади под кривой (и их 95% ДИ) для указанных показателей составили соответственно 0,66 (0,60–0,73), 0,64 (0,57–0,71), 0,69 (0,63–0,76), 0,74 (0,68–0,80). Все значения площади под кривой достоверно отличались от базового уровня (0,5).

Обсуждение

Точная оценка распространенности РПЖ крайне важна для определения прогноза у конкретного больного и выработки правильного подхода к лечению, поскольку радикальные формы терапии РПЖ (радикальная простатэктомия, дистанционная лучевая терапия) менее эффективны при лечении местно-распространенных форм рака. У больных впервые выявленным РПЖ самым точным предиктором прогноза является патологическая стадия, определенная морфологом по данным гистологического исследования удаленного препарата [4], поэтому точность дооперационных методов диагностики должна оцениваться совпадением с патоморфологической стадией.

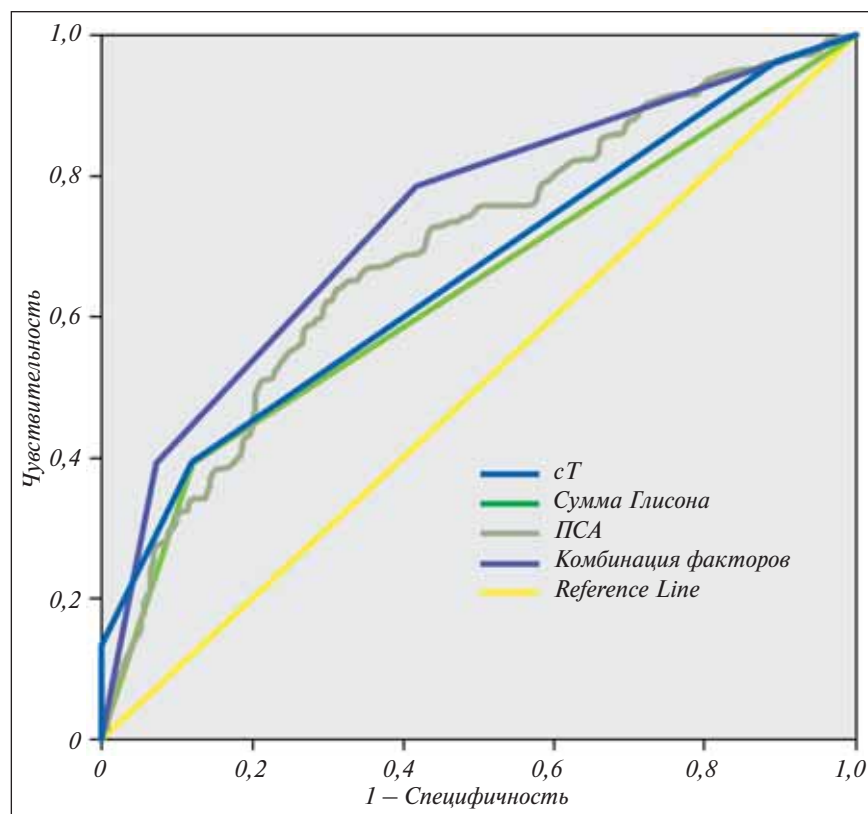
Клиническое определение степени местной распространенности не всегда четко оценивает истинное распространение опухоли. В многочисленных исследованиях, проведенных в США и Западной Европе, было показано, что кроме клинической стадии на выявление местно-распространенного РПЖ (а также отдаленные результаты лечения) влияют уровень ПСА до начала лечения и степень дифференцировки опухоли по шкале Глисона, определенная в биоптате предстательной железы [2, 3].

Исторически первым методом оценки местной распространенности стадии РПЖ является ПРИ, на котором преимущественно базировались прежние системы стадирования. А.В. Partin и соавт. [5] оценили чувствительность и специфичность ПРИ у большой серии пациентов, ПРИ и РП у которых были выполнены только урологом, а патоморфологическое исследование – только морфологом. В этом исследовании из 565 мужчин с клинически локализованным (сT2) РПЖ по данным ПРИ у 52% диагноз был подтвержден после операции (pT2), у 31% выявлена инвазия опухолью капсулы и у остальных 17% – инвазия семенных пузырьков или метастазы в лимфоузлах. Из 36 мужчин с клинически местно-распространенным РПЖ (сT3a) у 19% был патологически локализованный

рак, у 36% — прорастание капсулы и у 45% — вовлечение семенных пузырьков или лимфоузлов. Это обусловило чувствительность ПРИ равную 52% и специфичность — 81% для предсказания локализованного РПЖ. В нашем исследовании чувствительность ПРИ в предикции локализованного РПЖ составила 88,1% и специфичность — 39,3%; эти цифры отражают различия в популяции больных с высокой долей местнораспространенных раков в настоящей серии. Таким образом, основными недостатками ПРИ являются недооценка степени распространенности РПЖ, которая происходит при начальном диагнозе локализованного рака в 30–50% случаев, а также переоценка распространенности в случае клинически местнораспространенного РПЖ, что отмечают в 20–30% случаев. Кроме того, ПРИ субъективно и плохо воспроизводится разными исследователями [6].

Начальный этап использования ТРУЗИ вселил надежды, что это исследование поможет более точно стадировать РПЖ. Однако ряд работ показал, что чувствительность ТРУЗИ в определении инвазии капсулы составляет 50–92%, а специфичность — 58–86%, что ненамного превосходит ПРИ [7, 8]. В крупном многоцентровом исследовании J. Smith и соавт. сравнили диагностические возможности ТРУЗИ и ПРИ и пришли к выводу, что у ТРУЗИ нет преимуществ перед ПРИ [9]. Результаты ТРУЗИ субъективны, в большой степени зависят от врача, выполняющего исследование, метод не способен зафиксировать небольшой выход за пределы предстательной железы, который наблюдается чаще всего.

Уровень ПСА в крови до начала проведения терапии коррелирует с патологической стадией и объемом опухоли, что было показано многими авторами [5, 10–12]. Хотя в начальных работах Т. Stamey и соавт. [10] была отмечена связь уровня ПСА с объемом РПЖ в удаленной предстательной железе, в дальнейшем выявили, что на этот уровень в большей степени влияет объем доброкачественной ткани железы, что подтверждает результат интенсивного скрининга в течение длительного периода [13]. Кроме того, в случае низкой степени дифференцировки опухоли уровень ПСА так-



Кривые ROC для клинической стадии, суммы Глисона, уровня ПСА и количества неблагоприятных факторов. Reference Line — случайный диагноз ($AUC = 0,5$)

же может не отражать объем и распространение РПЖ [12]. Таким образом, одного уровня ПСА также недостаточно для оценки риска местнораспространенного заболевания у конкретного больного. Тем не менее в нашей работе площадь под кривой ROC была наибольшей (0,69; 95% ДИ 0,63–0,76) среди отдельно взятых характеристик опухоли.

Существенными факторами, влияющими на прогноз и конечную стадию процесса, являются характеристики, полученные при морфологическом исследовании биоптата предстательной железы. Степень дифференцировки опухоли, определяемая по шкале Глисона, является самой важной патоморфологической характеристикой, влияющей на прогноз после радикального лечения [4] и коррелирующей с патологической стадией [5, 14].

Комбинация вышеуказанных факторов (клиническая стадия, уровень ПСА, сумма Глисона) существенно улучшает возможность предсказания точной послеоперационной стадии у больных РПЖ, что было показано в работах А.В. Partin и соавт., которые использовали опыт хирургического лечения 4133 больных РПЖ в 3 урологических клиниках США для создания номограммы [15]. Номограмма была валидизирована в клинике Мейо, при этом было отмечено, что площадь под кривой ROC для оп-

ределения локализованного РПЖ составила 0,76 для клиники Мейо и 0,73 — для оригинальной серии A.W. Partin и соавт. [16].

Несмотря на хорошую воспроизводимость номограммы как в США [16], так и Европе [17], к сожалению, таблицы Partin не были валидизированы на больных РПЖ в Беларуси, где характеристики популяции больных могут существенно отличаться от характеристик пациентов, на которых была разработана эта номограмма. Так, в Беларуси доля локализованного рака при первичной диагностике составляет всего 39,7% [18]. Это обусловлено тем, что значительное количество случаев РПЖ выявляют на основании симптомов или по данным ПРИ и диагностируют в более запущенной стадии, чем в большинстве стран Запада. Кроме того, популяционные нормы ПСА в Республике Беларусь не были достаточно изучены, а были взяты из западных работ, также отсутствуют данные по воспроизводимости морфологических параметров. Это послужило поводом к нашему исследованию, в котором мы проанализировали диагностическую ценность комбинации из трех факторов: клинической стадии, уровня ПСА и суммы Глисона. В целом наше исследование подтвердило преимущество использования комбинации из

трех факторов перед определением только клинической стадии: площадь под кривой ROC при использовании комбинации из трех факторов была наибольшей по сравнению с отдельно взятыми факторами и составила 0,74 (95% ДИ 0,68 — 0,80), что сравнимо с аналогичным показателем для таблиц Partin.

Выводы

Анализ соотношения клинической и патологической стадий показал низкую чувствительность клинического определения выхода рака за пределы органа. В целом точность дооперационного местного стадирования РПЖ неудовлетворительна. Комбинация клинической стадии, степени дифференцировки по шкале Глисона и уровня ПСА до лечения дает наилучшую точность предсказания выхода опухоли за пределы предстательной железы.

При РПЖ сТ $\leq$ 2, сумме Глисона 2—6 и ПСА $>$ 20 нг/мл наблюдается минимальная частота выявления признаков, связанных с неблагоприятным прогнозом. При наличии только одного фактора риска (сТ $>$ 2, ПСА $\geq$ 20 нг/мл, сумма Глисона 7—10) отмечена приемлемая частота неблагоприятных патологических находок вне зависимости от вида фактора риска, что можно учитывать при отборе больных для оперативного лечения.

Литература

1. Thompson I., Thrasher J.B., Aus G. and Prostate Cancer Clinical Guideline Update Panel. Guideline for the Management of Clinically Localized Prostate Cancer: 2007 Update. J Urol 2007;177:2106—31.
2. Hittelman A.B., Purohita R.S., Kane C.J. Update of staging and risk assessment for prostate cancer patients. Curr Opin Urol 2004;14:163—70.
3. Stephenson A.J., Kattan M.W. Nomograms for prostate cancer. BJU Int 2006;98:39—46.
4. Epstein J.I., Pizov G., Walsh P.C. Correlation of pathologic findings with progression after radical retropubic prostatectomy. Cancer 1993;71:3582—93.
5. Partin A.W., Yoo J., Carter H.B. et al. The use of prostate specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. J Urol 1993;150:110—14.
6. Angulo J.C., Montie J.E., Bukowsky T. et al. Interobserver consistency of digital rectal examination in clinical staging of localized prostatic carcinoma. Urol Oncol 1995;1:199—205.
7. Santucci R.A., Brawer M.K. Correlation of prostate-specific antigen and ultrasonography in the evaluation of patients with carcinoma of the prostate. Semin Urol 1994;12:252—64.
8. Yu K.K., Hricak H. Imaging prostate cancer. Radiol Clin North Am 2000;38:59—85.
9. Smith J.A. Jr., Scardino P.T., Resnick M.I. et al. Transrectal ultrasound versus digital rectal examination for the staging of carcinoma of the prostate: results of a prospective, multi-institutional trial. J Urol 1997;157:902—6.
10. Stamey T.A., Yang N., Hay A.R. et al. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. N Engl J Med 1987;317:909—16.
11. Oesterling J.E., Chan D.W., Epstein J.I. et al. Prostate specific antigen in the preoperative and postoperative evaluation of localized prostatic cancer treated with radical prostatectomy. J Urol 1988;139:766—72.
12. Partin A.W., Carter H.B., Chan D.W. et al. Prostate specific antigen in the staging of localized prostate cancer. Influence of tumor differentiation, tumor volume and benign hyperplasia. J Urol 1990;143:747—52.
13. 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.
14. Gleason D.F., Mellinger G.T. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. J Urol 1974;111:58—64.
15. Partin A.W., Kattan M.W., Subong E.N. et al. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update. JAMA 1997;277:1445—51.
16. Blute M.L., Bergstralh E.J., Partin A.W. et al. Validation of Partin tables for predicting pathological stage of clinically localized prostate cancer. J Urol 2000;164:1591—5.
17. Partin A.W., Mangold L.A., Lamm D.M. et al. Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin tables) for the new millennium. Urology 2001;58:843—8.
18. Поляков С.М., Левин Л.Ф., Шебеко Н.Г. Злокачественные новообразования в Беларуси, 1996—2005. Под ред. А.А. Граковича, И.В. Залуцкого. Минск, БелЦМТ; 2006.