

Стадии рака предстательной железы после радикальной простатэктомии

И.Б. Сосновский, Б.М. Самойлик, В.А. Шадеркина

Краснодарский краевой онкологический диспансер № 1

В локальные новообразования предстательной железы – актуальная проблема современной онкологии. Регистрируемый во всем мире рост числа больных переводит данную проблему в число социально значимых, требующих, наряду с разработкой профилактических мероприятий, применения современных методов диагностики и лечения. Радикальная хирургия рака предстательной железы (РПЖ) остается сегодня наиболее эффективным методом лечения, позволяющим добиться высоких показателей качества и продолжительности жизни пациентов [1]. Кроме того, радикальная простатэктомия (РПЭ) – оперативное вмешательство, позволяющее точно установить стадию заболевания, что имеет прямое отношение к прогнозу и выбору метода дальнейшего лечения пациента [2].

Цель работы – изучить роль РПЭ в уточнении стадии заболевания, определить возможные факторы, повлиявшие на изменение предоперационной стадии распространенности опухоли, а так же адекватность объема предоперационного обследования применяемого в практике онкоурологического отделения ККОД № 1 г. Краснодара.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для оценки онкоэпидемиологии рака простаты в Краснодарском крае использованы статистические медицинские данные по Краснодар-

скому краю, материалы Краевого популяционного канцер-регистра. Результаты радикального лечения и изменения стадии заболевания изучены у больных, оперированных в урологическом – онкологическом отделении ГУЗ КОД № 1 ДЗКК с 1999 по 2010 гг. Результаты дальнейшего наблюдения прослежены по данным амбулаторного наблюдения в условиях ДПО ККОД № 1 г. Краснодара.

РЕЗУЛЬТАТЫ

За 10 лет число больных раком предстательной железы, регистрируемых ежегодно в Краснодарском крае, увеличилось на 121,5% (более чем в 2 раза) и составило 1028 человек в 2009 г. Прирост заболеваемости с 1999 г. составил 126,7%, показатель заболеваемости при этом в 2009 г. составил 44,9%. Количество больных, состоящих на учете по данному заболеванию, с 1757 человек в 1999 г. увеличилось до 4818 в 2009 г. (прирост контингентов – 174,2%). В структуре заболеваемости доля рака предстательной железы увеличилась с 5,7% в 1999 г. до 10,9% – в 2009 г. РПЖ в регионе в 2009 г. занял третье место, уступая раку легкого (16,5%) и кожи (15,5%). Рак предстательной железы в стадиях 1 и 2 выявлен в 1999 г. у 42%, а в 2009 – у 37,3% пациентов (по России – 37,3%). Смертность при данном заболевании в 2009 г. составила 16,3%, что почти в 2 раза выше аналогичного показателя 1999 г. (9,8%). В структуре смертности РПЖ (2,4%) вырос с 2,4 до 4,4%. Одногодич-

Prostate cancer staging after radical prostatectomy

Sosnovskiy I.B., Samoilik B.M., Shaderkina V.A.

Prostate gland malignant tumors – actual problem of modern oncology. Radical prostatectomy (RPE) is a most efficient treatment option with patients' high survival and quality of life rates. Moreover RPE allows precise morphological staging, which has a direct relation for prognosis and further treatment options.

For prostate cancer epidemiological evaluation in Krasnodar territory we used clinical statistic data from local cancer-register for 1999–2009 period. A growth of prostate cancer incidence, number of patients registered and mortality were estimated. RPE was introduced in local oncological department since 2004. In 2004 – 2009 years 316 RPE were performed. 302 cases with reliable data were analyzed. For selection of patients with localized form of disease 3 level examination algorithm with prostate biopsy, CT and MRI was used.

After RPE in 256 cases stage did not changed, in 46 cases prostate cancer stage increased. These results were compared with Partin staging tables. It was mentioned lower mistake rate of presurgical staging than with the help of tables.

Influence of PSA level and Gleason score on cancer staging was analyzed. It was revealed that postsurgical stage increase possibility is reliably higher with Gleason score ≥ 5 . Negative influence is mentioned in $PSA \geq 15$ ng/ml. Stage increase has a worse prognosis and often requires a systemic therapy.

Таблица 1. Эпидемиологические аспекты рака предстательной железы в Краснодарском крае

Показатель	Количество заболевших	Заболеваемость (%)	Доля в структуре (%)	Смертность (%)	1-2 стадии (%)	На учете более 5 лет (%)
Краснодарский край, 1999 г.	464	19,8	5,7	9,8	42	35,1
Краснодарский край, 2009 г.	1028	44,9	10,9	16,3	37,3	33,4
Россия 2009 г.	23 845	33,8	8,9	15,2	36,4	30,0

Таблица 2. Этапы отбора больных для РПЭ

1 этап (общеклинический)	2 этап (морфологическая оценка)	3 этап (уточнение распространенности)
Анамнез, определение уровня ПСА, ректальное пальцевое исследование	Выполнение полифокальной биопсии при ТРУЗИ-контроле, морфологическая оценка биоптатов	Выполнение КТ исследований, МРТ исследований, радиоизотопных исследований

Таблица 3. Прогнозируемые и полученные результаты распространенности опухолей

Показатель	Общее количество больных с более распространенной стадией	Экстракапсулярная инвазия	Вовлечение семенных пузырьков	Вовлечение лимфоузлов
Полученный	15,2%	13,2%	0,9%	0,9%
Прогнозируемый по Partin Tables	27%	22%	3%	1%

ная летальность снизилась с 15,3 до 10,6 [3]. Динамика эпидемиологических показателей рака предстательной железы по Краснодарскому краю во многом соответствует Российским показателям (таблица 1) [4, 5].

Количество больных, получивших различное лечение по поводу РПЖ в урологическом отделении Краевого онкологического диспансера, увеличилось с 26 пациентов в 1999 г. до 361 – в 2009 г. Радикальная простатэктомия, как метод лечения, внедрена в отделении онкоурологии с 2004 г. В 2004-2009 гг. выполнено 316 оперативных вмешательств в указанном объеме. Из них нами отобраны 302 наблюдения, по которым имеются достоверные данные для анализа.

Критерии отбора пациентов для выполнения радикальной простатэктомии не отличались от общепринятых, рекомендованных Европейской ассоциацией урологов, Национальной всеобщей онкологической сетью США, Национальным институтом рака США и Российским обществом урологов [6-9]. Показаниями к оперативному лечению явились локализованные формы рака предстательной железы без вовлечения капсулы и окружающих тканей, отсутствие поражения регионарного лимфоколлектора, отсутствие отдаленных метастатических очагов, морфологическая верификация диагноза на предоперационном этапе. Ожидаемая продолжительность жизни более 10

лет, информированное согласие на оперативное вмешательство, допустимые сопутствующие заболевания, осознание возможных осложнений – эти сведения учитывались при определении показаний к операции.

Все 302 пациента по данным предоперационного обследования имели локализованную форму заболевания (стадии не более T2N0M0) и ожидаемую продолжительность жизни более 10 лет. С целью реализации предъявляемых требований к отбору пациентов для радикальной простатэктомии был использован алгоритм обследования, который включал следующие этапы:

- анамнез, определение уровня ПСА, пальцевое ректальное исследование на этапе общеклинического обследования;
- выполнение мультифокальной биопсии предстательной железы в сочетании с ТРУЗИ (не менее 12 биоптатов) на этапе морфологической оценки характера опухоли;
- после получения морфологической оценки выполнялась компьютерная томография органов таза для оценки регионарного лимфоколлектора и местной распространенности опухоли.

Сканирование костей скелета проводилось у пациентов, имеющих ПСА более 20 нг/мл (таблица 2).

Выбранные больные в дальнейшем получили оперативное лечение в объеме радикальной позадилонной простатэктомии. По итогам патогистологического исследования после-

операционного материала, полученного у 302 пациентов, у 256 (I группа) стадия опухоли не изменилась, т.е. соответствовала дооперационному определению. У 46 пациентов (15,2%) (II группа) после выполнения радикальной простатэктомии стадии опухоли были расценены как более распространенные.

Литературные данные также свидетельствуют о частоте утяжеления стадии распространенности опухоли предстательной железы, определяемой после радикальной простатэктомии до 33% [10, 11]. В таблице 3 приведены данные об изменении стадии заболевания у наших больных после операции и по номограмме (Partin Tables) [12]. Согласно прогностической таблице Партина, 27% пациентов в нашем случае могли бы иметь более распространенную стадию опухоли, при этом стадия T3a прогнозировалась у 22% больных, T3b – у 3%, N1 – у 1% vs 15,2%, 13,2%, 0,9% и 0,9%, определенных у больных после операции.

Следовательно, примененный нами алгоритм отбора пациентов позволил получить более низкий, чем ожидался, процент ошибок стадирования опухолей предстательной железы на дооперационном этапе.

Был проведен анализ различных показателей, наиболее часто учитываемых как факторов прогноза ошибок выставления стадии опухоли на предоперационном этапе и прогноза заболевания, такие как: уровень ПСА в крови и степень дифферен-

Таблица 4. Показатель уровня ПСА (нг/мл) у пациентов

Показатель	Минимум	Максимум	Средний	Доверительный интервал	Ошибка средней	t	P
I группа	0,1	63,4	11,7	6,5	0,44	3,274	0,002
II группа	4,5	65	16,6	9,6	1,43		

Таблица 5. Дифференцировка новообразований (показатель Глисона)

Показатель	Минимум	Максимум	Средний	Доверительный интервал	Ошибка средней	t	P
I группа	2	9	3,8	1,6	0,26	81	0,001
II группа	3	9	6,4	1,3	0,19		

Таблица 6. Риск изменения стадии РПЖ при ПСА от 15 нг/мл и выше

Показатель	ПСА ≥ 15	ПСА < 15	всего
1 группа	72	184	256
2 группа	21	25	46
Всего	93	209	302

Показатель	Результат	Нижняя граница	Верхняя граница
Относительный шанс	2,14	1,07	4,27
Относительный риск	1,6	1,05	2,32
Специфичность	0,88	0,85	0,91
Прогноз положительного результата	0,45	0,32	0,59
Прогноз отрицательного результата	0,72	0,69	0,74
$\chi^2 = 4,82$	Степень свободы = 1	$P = 0,0283$	Риск недостоверен!

Таблица 7. Риск изменения стадии РПЖ при ПГ от 5 и выше

Показатель	ПСА ≥ 15	ПСА < 15	всего
1 группа	134	122	256
2 группа	41	5	46
Всего	175	127	302

Показатель	Результат	Нижняя граница	Верхняя граница
Относительный шанс	7,43	2,7	22,4
Относительный риск	1,78	1,4	1,87
Специфичность	0,96	0,92	0,98
Прогноз положительного результата	0,89	0,76	0,96
Прогноз отрицательного результата	0,47	0,45	0,48
$\chi^2 = 20,17$	Степень свободы = 1	$P = 0,0005$	Риск достоверен!

цировки опухоли – показатель Глисона (ПГ).

Уровень ПСА в крови пациентов в общей группе колебался от 0,1 до 65 нг/мл. При этом в группе больных, стадия опухоли которых после оперативного лечения осталась прежней (I группа), показатель ПСА колебался от 0,1 до 63,4 (нг/мл), и в среднем составил $11,7 \pm 6,5$ нг/мл. У пациентов, стадия заболевания которых была изменена в большую сторону (II группа), уровень ПСА оказался в целом достоверно выше и составил в среднем $16,6 \pm 9,6$ нг/мл (таблица 4).

Показатель степени дифференцировки опухоли также имел различия в группах. У пациентов I группы ПГ колебался от 2 до 9 и в среднем составил $3,8 \pm 1,6$, что указывает на высокую степень дифференцировки опухоли. Пациенты группы II имели

критерий Глисона от 3 до 9 (в среднем $6,4 \pm 1,3$), что указывает на умеренную дифференцировку новообразований. При этом различия средних показателей в группах имеют достоверную разницу (таблица 5).

Полученные данные позволяют сделать предположения о возможности выделения групп риска получения более распространенной опухоли по учитываемым признакам. С этой целью были определены показатели рисков в группах, выделенных для анализа с учетом выявленных особенностей распределения уровня ПСА и дифференцировки новообразований согласно критерию Глисона. В нашем исследовании критерием риска принята величина моды показателей для обеих групп, а именно уровень ПСА ≥ 15 и по дифференцировке опухоли ПГ ≥ 5 (т.е. обязатель-

ное присутствие ПГ = 3 как фактора ошибки в нашем исследовании в сумме). Расчет показателей производился по стандартным методикам с учетом поправки Йэйтса.

Показатели риска получения более распространенной стадии опухоли по результатам оперативного лечения при уровне ПСА от 15 и выше приведены в таблице 6.

Согласно полученным данным, у пациентов, имеющих на этапе обследования уровень ПСА ≥ 15 в крови, повышен относительный риск получения после операции более распространенной стадии опухоли, также у больных РПЖ при уровне ПСА ≥ 15 повышен и относительный шанс выявления более распространенной опухоли. Тем не менее, данный показатель не имеет достоверной значимости, что отража-

Таблица 8. Результаты диспансерного наблюдения

Показатель	прогрессирование	Осложнения
I группа	12 (4,7%)	27 (10,5%)
II группа	15 (32,6%)	3 (6,5%)

Таблица 9. Показатели ПСА и ПГ у больных с прогрессированием локального рака предстательной железы

Больные	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	среднее
ПСА	6,9	14,4	1,4	1,2	1,7	17,6	0,8	19,8	15,6	7,2	21,4	6,4	12,9
ПГ	6	7	2	5	7	4	8	6	9	6	7	5	6

ет наличие более значимых условий или требует коррекции уровня учитываемого показателя.

Показатели риска получения более распространенной стадии опухоли по результатам хирургического лечения пациентов с учетом критерия ПГ ≥ 5 приведены в таблице 7.

По результатам вычислений установлено, что у пациентов, имеющих в сумме показатель Глисона 5 и выше, имеется риск установить более распространенную опухоль, чем предполагается на стадии предоперационного обследования и подготовки пациента к операции. При этом риск достоверно повышен почти в 2 раза (1,78 раза).

Обобщая, отметим, что если суммарный показатель Глисона ≥ 3 , то достоверно повышается риск получить в итоге более распространенную стадию опухоли. В свою очередь, показатель уровня ПСА ≥ 15 не может быть достоверным критерием, хотя и оказывает влияние на повышение риска рестадирования опухоли в более распространенную. В литературных источниках указывается на большую значимость низкой дифференцировки опухоли как фактора неблагопри-

ятного прогноза [13].

Учитывая разнородность групп и недостаточную репрезентативность для анализа достоверности различий, мы приводим результаты диспансерного наблюдения без их детального анализа (таблица 8). При этом у 33% пациентов II группы отмечено прогрессирование заболевания. Этим пациентам потребовалось системное лечение. У пациентов I группы лишь в 4,7% случаев отмечено прогрессирование. Процент осложнений оказался практически одинаков в обеих группах.

Особый интерес вызывает группа пациентов, имевших локальные формы рака предстательной железы, у которых в дальнейшем констатировано прогрессирование опухоли. В таблице 9 приведены показатели уровня ПСА этих пациентов и морфологические варианты опухолей.

Можно отметить, что в среднем у пациентов данной группы уровень ПСА не имел критического для риска прогрессирования значения. Показатель морфологической оценки опухоли характеризовался как умеренно-дифференцированная опухоль и соответствовал вы-

явленным нами особенностям для пациентов II группы.

ВЫВОДЫ

За период с 1999 по 2009 гг. в Краснодарском крае отмечен рост заболеваемости раком предстательной железы и поздняя его диагностика.

При тщательном отборе пациентов для радикальной простатэктомии имеется риск получения более распространенной опухоли по результатам гистопатологического анализа операционного материала.

Применяемый алгоритм обследования позволяет получить меньший процент ошибок стадирования опухоли на предоперационном этапе по сравнению с послеоперационным диагнозом.

Риск рестадирования опухоли в более распространенную достоверно выше при показателе Глисона ≥ 5 . Так же отмечается отрицательное влияние уровня ПСА более 15 нг/мл на течение РПЖ.

Изменение стадии в более распространенную сопровождается худшим прогнозом, и чаще требует в последующем проведения системного лечения. ■

Ключевые слова: рак предстательной железы, эпидемиология, стадирование, алгоритм обследования, ПСА, показатель Глисона.
Keywords: prostate cancer, epidemiology, staging, diagnostic algorithm, PSA, Gleason score.

ЛИТЕРАТУРА

1. Радикальная простатэктомия / Под ред. Кирби Р, Монторси Ф., Гонтеро П., Смитт Дж.А., Пушкарь Д.Ю. М. ГЭОТАР-Медиа. 2011. С. 5.
2. Радикальная хирургия рака предстательной железы / Коган М.И., Лоран С.Б., Петров С.Б. М. ГЭОТАР-Медиа. 2006. С. 251-261.
3. Казацева М.В., Тесленко Л.Г., Цокур И.В., Бондарева И.С. Распространенность злокачественных новообразований в Краснодарском крае 2006-2010 годы // Информационно-аналитические материалы. Краснодар. 2011. Издание № 11. С. 147-161.
4. Чисов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2009 году. М. 2011. С. 50-74.
5. Состояние онкологической помощи населению России в 2009 году. М. 2010. С. 112-116.
6. Лопаткин Н.А. Клинические рекомендации. Урология. М. ГЭОТАР-Медиа. 2007. С. 243-269.
7. Клинические рекомендации европейской ассоциации урологов. ООО «АБВ-пресс». 2010. С. 47-57.
8. AUA Prostate cancer clinical guidelines panel. Report on the management of clinically localized prostate cancer. 1995.
9. NCCN. Clinical practice guidelines in oncology: prostate cancer version 2. 2005.
10. Медведев В.Л., Дмитриенко Г.Д., Медведев А.В., Косенко В.А. Анализ зависимости стадии рака предстательной железы и суммы баллов Глисона по результатам радикальной простатэктомии // Материалы 5 конгресса российского общества онкоурологов. Москва. 2010. С. 82-83.
11. Велиев Е.И., Охриц В.Е., Обейд А.Х. Прогностические факторы рака предстательной железы до и после радикальной простатэктомии // Онкоурология. 2011. № 2. С. 52-55.
12. Partin A.W., Mangold L.A., Lamm D.M., Walsh P.C., Epstein J.I., Pearson J.D. Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium // Urology. 2001. Vol. 58. № 6. P. 843-848.
13. Freedland S.J., Csathy G.S., Dorey F., Aronson W.J. 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. Vol. 167. № 2, Pt.1. P. 516-520.