

ОРИГИНАЛЬНЫЕ РАБОТЫ

УДК 616.65-006.6-089

ФЕНОМЕН МИГРАЦИИ СТАДИИ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОЙ ПРОСТАТЭКТОМИИ

© 2009 г. М.Б. Чибичян¹, А.В. Ильяш¹, С.И. Костюков²,
Т.О. Лаптева², М.И. Коган¹

На сегодняшний день остро стоит проблема ранней диагностики и адекватного стадирования рака предстательной железы. В США за 2007 г. диагностировано более 230 000 случаев рака предстательной железы, из них более половины – локализованные формы. Однако у более 40% пациентов при первичной диагностике выявляется локальный процесс, а при морфологической оценке препарата после простатэктомии – местно-распространенный, что значительно сужает возможности лечения и редуцирует показатели специфической и общей выживаемости. Исследованы статистические взаимоотношения некоторых показателей рака простаты при стадировании процесса до операции радикальной простатэктомии и после. Показано, что пункционная биопсия предстательной железы при раке простаты в первую очередь позволяет установить наличие ракового процесса в предстательной железе, его клеточный тип, дифференцировать его и, безусловно, является основным составляющим наряду с ректальным исследованием и ПСА при выборе метода лечения рака предстательной железы.

Ключевые слова: аденокарцинома, предстательная железа, биопсия, простатэктомия, простат-специфический антиген, морфология, корреляция.

Достоверность ракового поражения предстательной железы подтверждается только морфологическим исследованием. Для получения образца ткани используется биопсия, проведение которой облегчается доступностью предстательной железы, совершенством ультразвуковых и биопсийных технологий.

К.К. Hodge и соавт. в 1989 г. предложили секстантную (6-польную) биопсию предстательной железы, при которой взятие образцов ткани производится посередине между срединной бороздкой и латеральной границей простаты, из основания, средней части и верхушки обеих долей [1]. Были выявлены и недостатки этого метода: большинство непальпируемых латеральных опухолей оказываются неохваченными зоной биопсии. При секстантной биопсии предстательной железы 30% ракового поражения остается за пределами диагностического поля [2].

¹ Ростовский государственный медицинский университет, 344021, Ростов-на-Дону, пр. Нахичеванский, 21; e-mail: michael@chalt.donpac.ru; annailyash@yandex.ru; dept_kogan@mail.ru.

² Областной консультативно-диагностический центр, 344010, Ростов-на-Дону, ул. Пушкинская, 127; e-mail: info@rokdc.ru; toholodnaya@omldc-rnd.ru.

Установлено, что чем больше объем простаты, тем меньше вероятность выявления рака:

Объем простаты, мл	<50	>50
Выявляемость рака простаты, количество случаев	38	23

С целью увеличения выявляемости рака на ранних стадиях биопсию стали изучать из большего количества точек. Так, V. Scattoni с соавт. [3] сообщили, что при 6-точечной биопсии рак был обнаружен в 6% случаев, при 12-точечной – в 17%, а при 18-точечной биопсии рак был верифицирован у 32% больных с уровнем ПСА <10 нг/мл.

Сатурационная биопсия (>22 точек), выполненная после первой стандартной биопсии, давшей ложноотрицательные результаты, увеличивает вероятность обнаружения рака простаты на 23% [4]. Но сатурационная биопсия не выявляет большее количество клинически незначимых РПЖ.

Однако, несмотря на совершенствование техники биопсии, заключения, выносимые на основании ее результатов, не всегда достоверны, поскольку вероятность обнаружения патологии не может быть абсолютной из-за изъятия ограниченного объема ткани.

«Миграция» стадий болезни в сторону увеличения после радикальной простатэктомии по поводу рака предстательной железы, установленного по результатам секстантной биопсии, зарегистрирована в 38% наблюдений, а после 12-польной биопсии миграция стадий рака выявлена у 23% пациентов [5].

Если биоптаты одного пациента исследуются в двух разных морфологических центрах, то расхождение в интерпретации результатов составит 30% [5, 6].

Проведен анализ результатов пункционных биопсий предстательной железы по поводу рака и морфологических данных, полученных после радикальной простатэктомии, и установлено несоответствие стадий болезни.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании участвовали 96 пациентов (средний возраст $66,5 \pm 1,3$ года) с аденокарциномой предстательной железы, обследованных в 2005–2008 гг. Диагноз был поставлен на основании 10- и 12-польной трансректальной пункционной биопсии предстательной железы биопсийным аппаратом (системы Pro-Mag 2,2) с ультразвуковым ректальным наведением (Philips).

У 57% пациентов рак был выявлен на основании результатов биопсии простаты, выполненной по причине повышенного простатспецифического антигена (в соответствии с Международной классификацией рака предстательной железы по системе TNM (2002 г.) – аденокарцинома простаты стадии T_{1c}). У 43% пациентов опухоль оказалась клинически определяемой путем пальцевого

ректального исследования (по системе TNM – стадия T₂). Причем у 37,5% пациентов второй группы узловые образования пальпаторно определялись в обеих долях простаты. Всем пациентам проведена операция радикальной простатэктомии.

Изучали взаимоотношение параметров клинической стадии РПЖ пациентов до радикальной простатэктомии и патологической стадии (после морфологического анализа удаленной предстательной железы). Проводили анализ распространенности ракового процесса после простатэктомии пациентов с клинической стадией болезни T₁ (1-я группа), оценивали изменения распространенности рака внутри T₂ (2-я группа), а также исследовали переход T₂ в T₃ (3-я группа). Статистическую обработку данных проводили с применением пакета прикладных программ Statistica 6.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

После радикальной простатэктомии и морфологического анализа удаленной простаты в 1-й группе у 9% пациентов раковое поражение занимало менее половины одной доли предстательной железы, что соответствовало стадии pT_{2a}, у 24% пациентов аденокарцинома распространялась по всему объему одной из долей – стадия pT_{2b}, и у 31% пациентов патоморфологически рак был обнаружен в обеих долях предстательной железы – стадия pT_{2c}. Причем результаты биопсии у более 50% больных указывали на «малый» рак в одной доле.

Из рисунка 1 видно, что в 1-й группе примерно у 30% пациентов в биоптате простаты

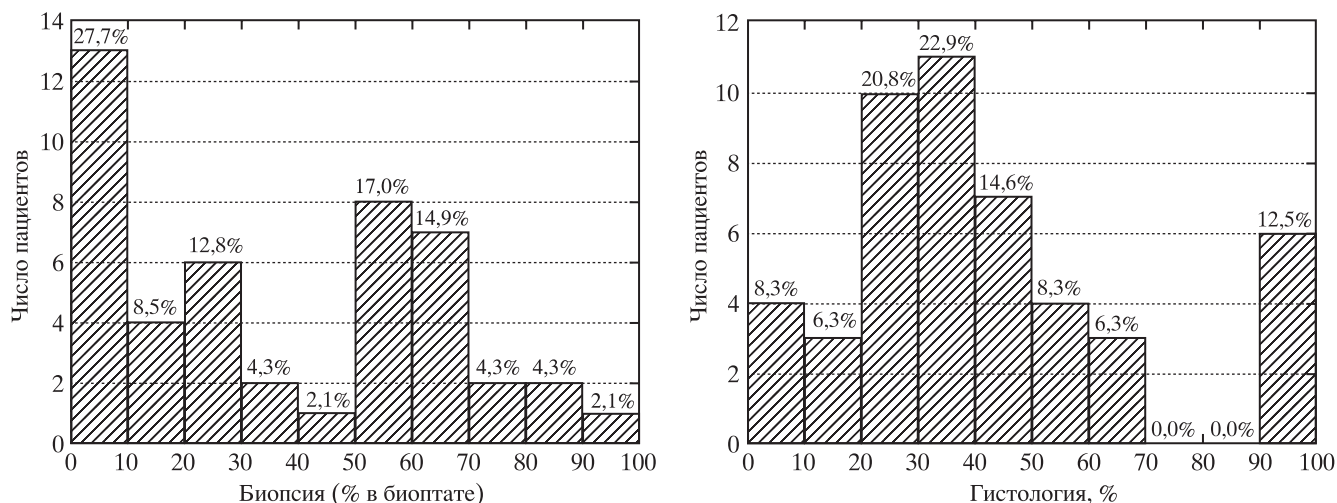


Рис. 1. Распределение объема карциномы простаты в биоптате при пункционной биопсии и патологическом исследовании после простатэктомии у пациентов 1-й группы

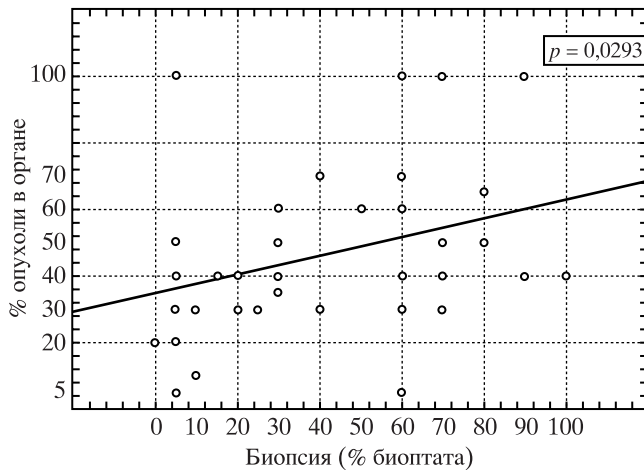


Рис. 2. Корреляция объема опухоли простаты в биоптате при пункционной биопсии и патологическом исследовании после простатэктомии (1-я группа пациентов)

выявлено 10% опухолевого поражения, и у 30% больных – 50–60%. Патоморфологическое заключение выявило у 60% пациентов опухоль, занимающую от 20 до 50% объема органа, и у 13% – тотальное поражение органа. Корреляционная зависимость этих показателей показана на рисунке 2.

У 36% пациентов в 1-й группе карцинома выходила за пределы капсулы предстательной железы, образуя таким образом стадию рТ3а, в том числе у двух пациентов с инвазией в семенные пузырьки – стадия рТ3в. В этой группе по данным статистического исследования обнаружена стойкая корреляционная связь ($p = 0,03$) между объемом опухолевого поражения в биоптатах простаты и раковой перфорацией

предстательной капсулы при пункционной биопсии. Не коррелируют такие показатели, как объем опухолевого поражения в биоптатах простаты и экстрапростатическая экстензия по результатам патоморфологического исследования после радикальной простатэктомии ($p = 0,1$).

Надежно коррелируют в 1-й группе пациентов показатель процента опухоли в биоптате и сосудистая и периневральная инвазия ($p = 0,007$), а также объем поражения раком простаты.

Прямая связь выявлена между показателем сосудистой инвазии в биоптате и перфорацией простатической капсулы в биопсийном материале ($p = 0,00005$).

Известно, что при уровне простатспецифического антигена >15 нг/мл, индексе Глиссона >8 и наличии в биопсийном спектре более $\frac{2}{3}$ образцов, в которых раковое поражение занимает более 30% длины биоптата, следует ожидать экстрапростатическую экстензию [7].

Напомним, что ПСА обладает многогранностью предсказательных значений: идентификация ранних стадий рака предстательной железы, подтверждение степени распространенности, в том числе и лимфогенного метастазирования, доказательства успешности проводимого лечения, оценка наступившего прогрессирования, обоснованность суждения о наступившей резистентности к гормональному лечению. Предельная нормативная величина ПСА составляет 4 нг/мл. Однако многие авторы описывают высокую вероятность выявления рака простаты при ПСА ниже 4 нг/мл [8].

Г.Н. Schroder и соавт. пишут о выявлении 40% случаев рака предстательной железы при сочетании диагностических мер при ПСА ниже

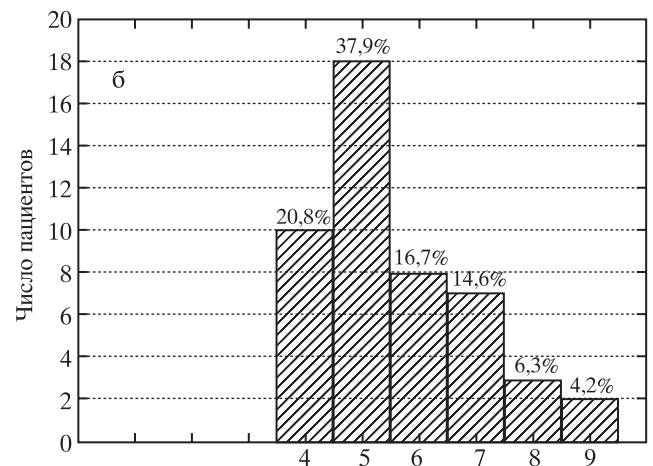
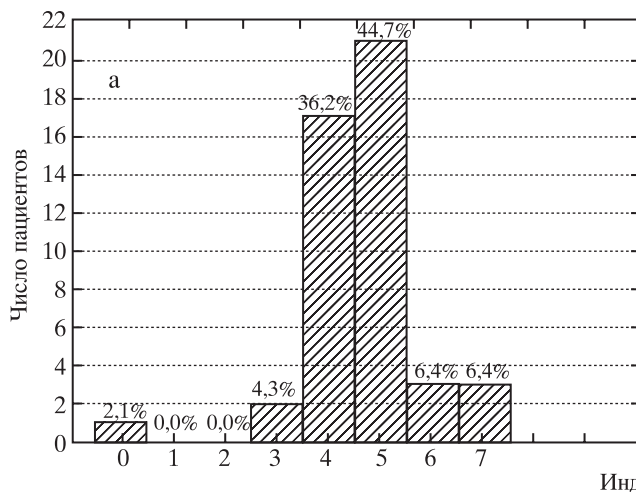


Рис. 3. Индекс Глиссона до и после простатэктомии (1-я группа пациентов)

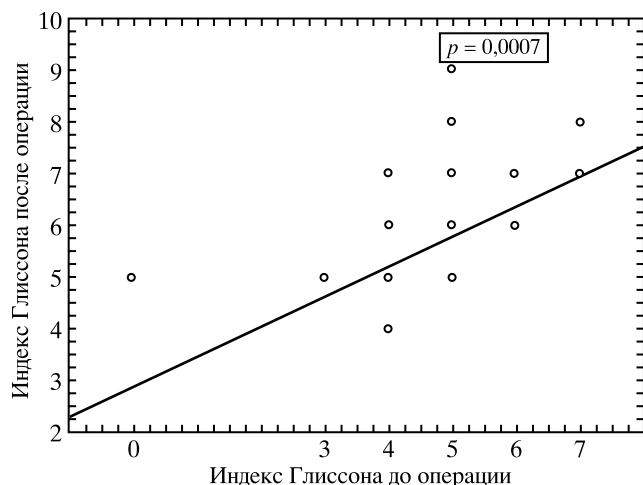


Рис. 4. Корреляция индекса Глиссона до и после простатэктомии у пациентов 1-й группы

нормативной величины [9]. Особо актуальна так называемая серая зона уровня ПСА – 4–10 нг/мл. В этом интервале обнаруживали до 30% новых случаев рака предстательной железы при нормативных показателях трансректальной сонографии и данных ректального исследования [9].

Группой исследователей отмечено, что примерно у 40% пациентов, страдающих раком простаты, уровень ПСА составлял от 2 до 4 нг/мл, и, что особо обращает на себя внимание, у 50% из них определен агрессивный рак с индексом Глиссона 7 и выше [10].

В нашем исследовании у более чем 75% пациентов, у которых получена экстрапростатическая инвазия, уровень ПСА находился в так на-

зываемой серой зоне – до 10 нг/мл. Об этом свидетельствует отсутствие какой бы то ни было корреляции между уровнем ПСА и перфорацией простатической капсулы после патоморфологического исследования препарата.

Индекс Глиссона более чем у половины пациентов оказался не более 6 (рис. 3). Индекс Глиссона до и после операции характеризуется, с одной стороны, приблизительно одинаковым коэффициентом корреляции ($r = 0,5$), с другой стороны, низкие значения показателя индекса Глиссона до операции увеличиваются после операции, и наоборот, высокие значения до операции снижаются после операции (рис. 4).

Следует отметить, что у более чем 60% пациентов в биопсийном материале наблюдалась плоскоклеточная интраэпителиальная неоплазия 2-й–3-й степени.

Во 2-й группе у 50% пациентов после простатэктомии рак оставался ограниченными пределами капсулы предстательной железы. Из них у 70% аденокарцинома занимала обе доли предстательной железы – стадия pT2c.

Из рисунка 5 видно, что у 20% пациентов 2-й группы объем опухоли в биоптатах предстательной железы составлял около 70%, у 15% пациентов, по данным биопсии, отмечена близкая к 90% распространенность процесса в биоптате. После патоморфологического исследования удаленной простаты почти у половины пациентов этой группы рак занимал всего 20–30% объема органа.

На рисунке 6 показано отсутствие корреляции между процентом опухоли в биоптате при пункционной биопсии предстательной железы и распространенностью опухолевого процесса в пред-

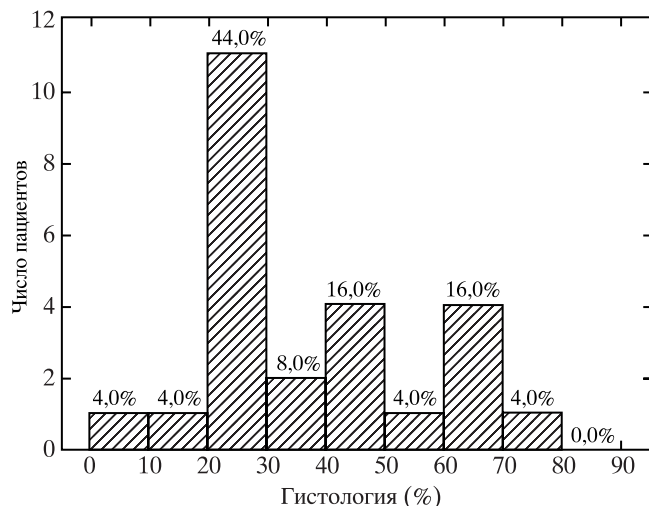
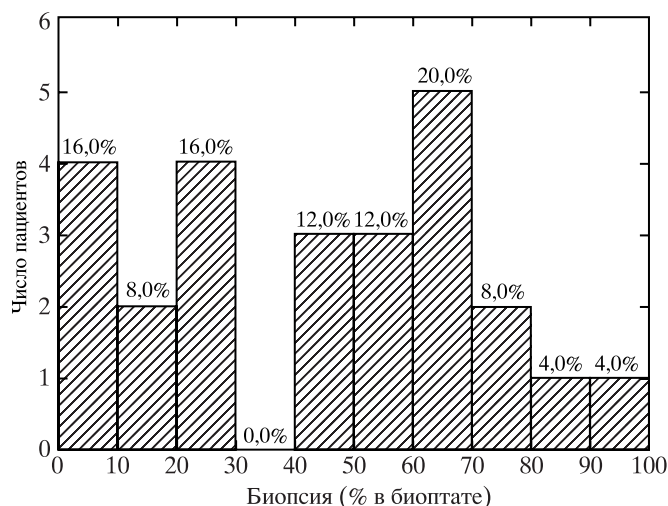


Рис. 5. Распределение объема карциномы простаты в биоптате при пункционной биопсии и патоморфологическом исследовании после простатэктомии у пациентов 2-й группы

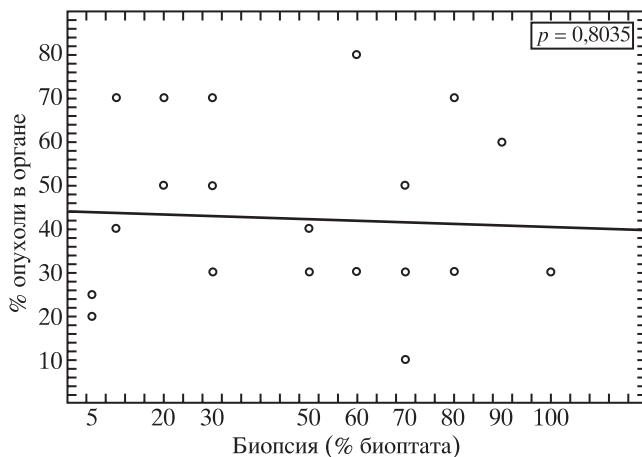


Рис. 6. Корреляция объема опухоли простаты в биоптате при пункционной биопсии и патологическом исследовании после простатэктомии (2-я группа пациентов)

стательной железе при патоморфологическом исследовании после простатэктомии.

Во 2-й группе пациентов также обнаружены следующие обратные корреляционные зависимости между показателями: процент ракового поражения в биоптате предстательной железы и объем простаты ($p = 0,01$), перфорация капсулы простаты, выявленная при биопсии, и объем простаты ($p = 0,0003$). Обнаружена взаимосвязь индекса Глиссона, процента опухоли в биоптате и перфорации капсулы простаты, выявленных при пункционной биопсии.

Не обнаружена корреляция между уровнем ПСА, положительными биоптатами, процентом опухоли в биоптате, перфорацией капсулы при пункционной биопсии и объемом занимаемой опухоли в простате при патоморфологическом

исследовании после простатэктомии ($p = 0,8$).

Однако выявлена достоверная связь между объемом занимаемой опухоли в простате при патоморфологическом исследовании и индексом Глиссона простаты, невральная и сосудистой инвазией при биопсии.

В 3-й группе пациентов мы наблюдали местнораспространенный процесс: у 10 пациентов из этой группы отмечена стадия pT3a, у 9 пациентов имело место поражение семенных пузырьков – стадия pT3b и у одного пациента – прорастание шейки мочевого пузыря.

Более чем у 75 % пациентов при пункционной биопсии отмечен рак, занимающий от 60 до 100% в биоптатах, у 20% пациентов 3-й группы в препарате предстательной железы поражение половины органа, у 30% пациентов – более 90% (рис. 7).

Казалось бы, существует вполне логичная взаимосвязь объемов опухоли до и после операции, однако рисунок 8, показывающий корреляцию между показателями, демонстрирует наличие очень слабой обратной корреляционной зависимости – чем больше процент выявленного рака в биоптате, тем меньше объем занимаемой опухоли в препарате, и наоборот.

Но мы можем констатировать достоверную корреляцию между процентом опухоли в биоптате и ПСА ($p = 0,0003$), перфорацией капсулы простаты раком при исследовании биоптатов и уровнем ПСА ($p = 0,09$), между перфорацией капсулы простаты опухолью при исследовании биоптатов и сосудистой инвазией в биоптатах ($p = 0,000019$).

Таким образом, у 79% пациентов в трех группах результаты клинического стадирования не совпадали с данными морфологического стади-

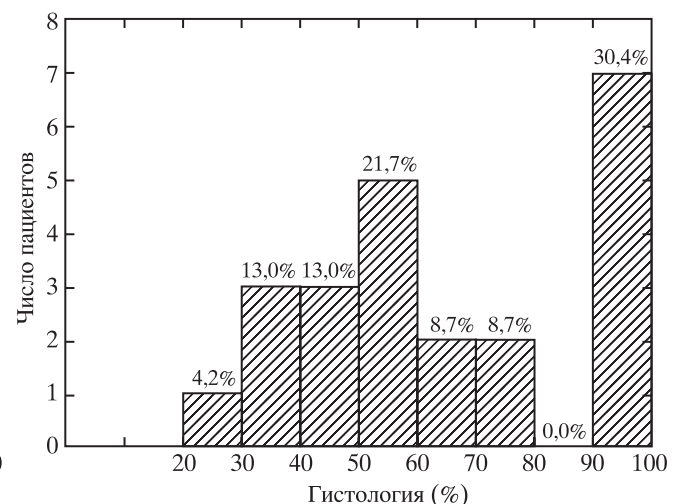
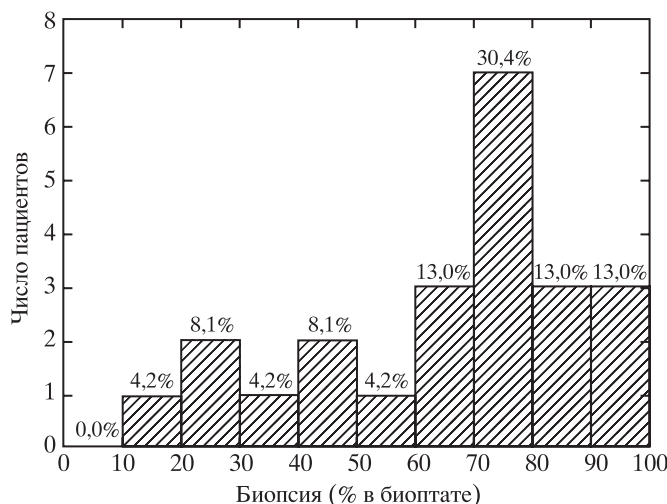


Рис. 7. Распределение объема карциномы простаты в биоптате при пункционной биопсии и патологическом исследовании после простатэктомии у пациентов 3-й группы

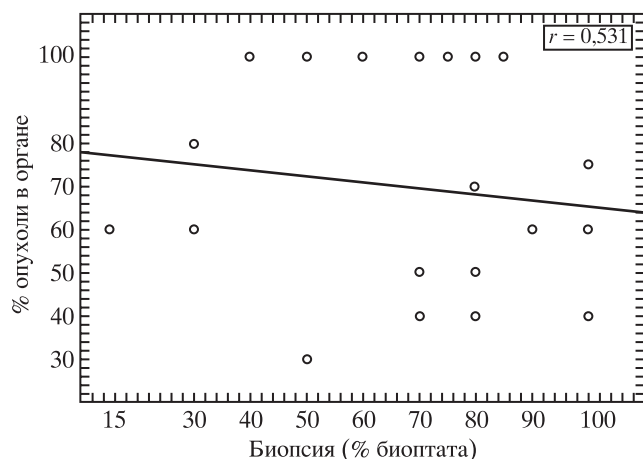


Рис. 8. Корреляция объема опухоли простаты в биоптате при пункционной биопсии и патологическом исследовании после простатэктомии (3-я группа пациентов)

рования, причем у 42% больных наблюдался метастораспространенный процесс ($T > 3a$).

Безусловно, морфологическое исследование биоптатов помогает ответить на многие вопросы: имеется ли опухолевая метаплазия, сколько биоптатов содержат карциному, есть ли ПИН, какова степень дифференцировки, есть ли экстрапростатическая экстензия, есть ли прорастание рака в семенные пузырьки и шейку мочевого пузыря. Несомненно, нужно учитывать факт присутствия сосудистой и невральнй инвазии, объем ракового поражения биоптата, вовлечение в процесс капсулы предстательной железы. Но, к сожалению, заключения о стадии рака предстательной железы, основанные на исследовании биоптатов, далеко не всегда соответствуют истине. Скорее всего, это связано с недостаточно стандартизированным подходом к самой процедуре биопсии, с разными возможностями лабораторий, с малым объемом биопсийного материала и т.д.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пункционная биопсия предстательной железы при раке простаты в первую очередь позволяет установить наличие ракового процесса в

предстательной железе, его клеточный тип, дифференцировать его и, безусловно, является основным составляющим наряду с ректальным исследованием и ПСА в выборе адекватного метода лечения рака предстательной железы. И, несомненно, чем больше объем биопсии простаты, тем более точный ответ мы получаем на вопросы, приведенные выше.

Однако абсолютно адекватно оценить раковый процесс в предстательной железе позволяет только патоморфологический анализ самой предстательной железы после радикальной простатэктомии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. 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. Vol. 142. P. 71–75.
2. Коган М.И., Лоран О.Б., Петров С.Б. Радикальная хирургия рака предстательной железы. М.: ГЕОТАР-Медиа, 2006. 351 с.
3. Scatoni V., Roscigno M., Freschi M. et al. The impact of prostate gland volume on prostate cancer detection by means of extended needle biopsy and re-biopsy // Eur. Urol. Suppl. 2004. Vol. 3. № 2. P. 66.
4. Пушкарь Д.Ю. Радикальная простатэктомия. М.: Медпресс-информ, 2002. 167 с.
5. Переверзев А.С., Коган М.И. Рак простаты. Харьков: Факт, 2004. 231 с.
6. Лоран О.Б., Пушкарь Д.Ю., Франк Г.А. Простатспецифический антиген и морфологическая характеристика рака предстательной железы: Рук-во для врачей. М.: МЕДпресс, 1999. 143 с.
7. Applewhite J.C., Matlaga B.R., McCullough D.L. Result of the 5 region prostate biopsy method the repeat biopsy population // J. Urol. 2002. Vol. 168. P. 500–503.
8. Babayan R., Ayala A., Bhadkamkar V. et al. The incidence of prostate in the reflex range of 2,5–4,0 ng/ml // J. Urol. 2000. Vol. 163. № 4. P. 368.
9. Schroder F.H. et al. Prostate cancer detection at low prostate specific antigen // J. Urol. 2000. Vol. 163. № 3. P. 806–812.
10. Catalona W.J., Southwick P.C., Slawin K.M. et al. Comparison of percent free PSA, PSA density and age-specific PSA cutoffs for prostate cancer detection and staging // Urology. 2000. Vol. 56. P. 255–260.

THE PHENOMENON OF MIGRATION OF THE PROSTATE CANCER STAGE AFTER RADICAL PROSTATECTOMY

M.B. Chibichjan, A.V. Ilyash, S.I. Kostyukov, T.O. Lapteva, M.I. Kogan

Early diagnosis and adequate prostate cancer staging have always been important. In 2007 more than 230 000 prostate carcinomas were diagnosed in the USA, with more than one half being localized forms. However, in more than 40% of cases the preliminary diagnosis is that of a local process, while the morphological analysis of the sample after prostatectomy shows a locally advanced carcinoma, which significantly limits the treatment strategies and reduces the indices of the specific and general survival. In our work we studied the statistical relations among certain prostate carcinoma characteristics for staging of the disease before and after surgery. We have shown that puncture biopsy of the prostate for prostate carcinoma is the primary method for establishment of the presence of the cancer process in the prostate, identification of its cell type and differentiation, and is certainly a major factor, along with rectal examination and PSA, for the choice of the method of treatment of prostate carcinomas.

Key words: adenocarcinoma, prostate, biopsy, prostatectomy, prostate specific antigen, morphology, correlation.

REFERENCES

1. Hodge K.K., McNeal J.E., Terris M.K., Stamey T.A. 1989. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *J. Urol.* 142: 71–75.
2. Kogan M.I., Loran O.B., Petrov S.B. 2006. *Radikal'naya khirurgiya raka predstatel'noy zhelezy. [Radical surgery for prostate cancer]*. Moscow, GEOTAR-Media Publ.: 351 p. (In Russian).
3. Scatoni V., Roscigno M., Freschi M. et al. 2004. The impact of prostate gland volume on prostate cancer detection by means of extended needle biopsy and re-biopsy. *Eur. Urol. Suppl.* 3(2): 66.
4. Pushkar' D.Yu. 2002. *Radikal'naya prostatektomiya. [Radical prostatectomy]*. Moscow, Medpress-inform Publ.: 167 p. (In Russian).
5. Pereverzev A.S., Kogan M.I. 2004. *Rak prostaty. [Prostate cancer]*. Kharkov, "Fakt": 231 p. (In Russian).
6. Loran O.B., Pushkar' D.Yu., Frank G.A. 1999. *Prostatspetsificheskiy antigen i morfologicheskaya kharakteristika raka predstatel'noy zhelezy. Rukovodstvo dlya vrachey. [Prostate specific antigen and morphological characteristics of prostate cancer. A Guide for physicians]*. Moscow, "MEDpress": 143 p. (In Russian).
7. Applewhite J.C., Matlaga B.R., McCullough D.L. 2002. Result of the 5 region prostate biopsy method the repeat biopsy population. *J. Urol.* 168: 500–503.
8. Babayan R., Ayala A., Bhadkamkar V. et al. 2000. The incidence of prostate in the reflex range of 2,5–4,0 ng/ml. *J. Urol.* 163(4): 368.
9. Schroder F.H. et al. 2000. Prostate cancer detection at low prostate specific antigen. *J. Urol.* 163(3): 806–812.
10. Catalona W.J., Southwick P.C., Slawin K.M. et al. 2000. Comparison of percent free PSA, PSA density and age-specific PSA cutoffs for prostate cancer detection and staging. *Urology.* 56: 255–260.