



## Сравнительный анализ гистологических данных до и после радикальной простатэктомии у больных с низким дооперационным онкологическим риском

Ю. Г. Аляев, В. А. Варшавский, Л. М. Рапопорт, Д. Г. Цариченко, М. Э. Еникеев, Д. О. Королев, И. В. Фокин

Научно-исследовательский институт уронефрологии и репродуктивного здоровья человека  
ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России;  
Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Контакты: Дмитрий Олегович Королев demix84@inbox.ru

Рак предстательной железы (РПЖ) считается сегодня одной из самых серьезных медицинских проблем среди мужского населения. В настоящее время РПЖ занимает 2-е место среди онкологических заболеваний по смертности у мужчин. Гистологическая градация является важным прогностическим фактором в лечении РПЖ. Оценка аденокарциномы предстательной железы по шкале Глисона служит самым надежным прогностическим фактором клинического поведения опухоли и ее ответа на лечение. Выбор оптимального лечения больных РПЖ намного усложнился в связи с тем, что разные методы имеют равные онкологические результаты, но различаются по своим осложнениям. С прогностической точки зрения существует значительный интерес, насколько гистологические результаты биопсии предстательной железы (сумма баллов по шкале Глисона) соответствуют таковым после радикальной простатэктомии. В настоящей статье мы приводим сравнительный анализ гистологических данных до и после радикальной простатэктомии у больных с низким дооперационным онкологическим риском.

**Ключевые слова:** рак предстательной железы, радикальная простатэктомия, оценка по шкале Глисона, биопсия предстательной железы, низкий онкологический риск, простатспецифический антиген, локализованный рак предстательной железы, промежуточная простатэктомия

DOI: 10.17650/2070-9781-2015-16-4-46-50

### Comparative analysis of the histologic data before and after radical prostatectomy patients with low pre-operative cancer risk

Yu. G. Alyaev, V. A. Varshavskiy, L. M. Rapoport, D. G. Tsarichenko, M. E. Enikeev, D. O. Korolev, I. V. Fokin

Research Institute of Urology and Human Reproductive Health, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University,  
Ministry of Health of Russia; Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Prostate cancer (PC) is the most frequent cancer among men in the world. At current PC takes 2<sup>nd</sup> place in men mortality among all oncological diseases. Histological grading is an important part of the diagnostic evaluation. The most commonly used grading system is the one described by Gleason. The choice of optimal PC treatment becomes complicated due to the fact that different methods have the same oncological results but differ in their complications. From a prognostic point of view, it is of considerable interest to know how accurate the needle biopsy Gleason score is in predicting the final score of the radical prostatectomy specimen. This paper describes comparative analysis of the histologic data before and after radical prostatectomy patients with low pre-operative cancer risk.

**Key words:** prostate cancer, radical prostatectomy, Gleason score, prostate biopsy, low cancer risk, prostate specific antigen, localized prostate cancer, perineal prostatectomy

#### Актуальность

Рак предстательной железы (РПЖ) является одним из наиболее распространенных злокачественных заболеваний у мужчин. Ежегодно в мире регистрируют более 550 тыс. новых случаев РПЖ. Именно с этим связан тот факт, что диагностике и лечению данной патологии в последнее время уделяется все больше внимания как за рубежом, так и в России. Наиболее высокие показатели заболеваемости РПЖ отмечены в США,

Канаде и ряде стран Европы, где он выходит на 1-е место в структуре онкологической патологии. В России заболеваемость РПЖ в последнее время также неуклонно возрастает [1, 2]. В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями мужского населения России РПЖ в 2004 г. составлял 6,9 %, а в 2009 г. — уже 10,7 %. В стране в 2000 г. на учете у онкологов состояли 37442 больных РПЖ, в 2010 г. — 107942 пациента. Прирост за последние 10 лет соста-

вил 155 %. Несмотря на улучшение методов диагностики РПЖ и внедрение в ряде клиник мониторинга уровня простатспецифического антигена (ПСА), заболеваемость запущенными формами РПЖ в России остается высокой. Если распределить по стадиям больных РПЖ, выявленных в 2010 г., то на долю локализованного РПЖ (I–II стадии) придется 44,8 %, местно-распространенного (III стадия) – 34,9 %, метастатического (IV стадия) – 18,5 %. Пятилетняя выживаемость для местных и региональных стадий составляет 100 %, для РПЖ с отдаленными метастазами – только 34 % [3, 4]. К основным методам диагностики РПЖ относятся пальцевое ректальное исследование, определение уровня ПСА и трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ). Окончательный диагноз устанавливается при обнаружении аденокарциномы в биопсийном и/или послеоперационном материале предстательной железы (ПЖ). Патоморфологические исследования также позволяют стадировать опухоль и определить ее распространенность. При этом установлена тенденция к росту выявляемости высокодифференцированного локализованного РПЖ у пациентов низкого онкологического риска, что связано с ПСА-скринингом и большим количеством биопсий (в том числе повторных) [5, 6]. Подобные обстоятельства позволяют предположить, что большинство этих пациентов можно не оперировать, а активно наблюдать. Речь идет о больных с местно локализованным РПЖ, уровнем ПСА крови  $< 10$  нг/мл и степенью дифференцировки опухолевых клеток  $\leq 6$  по шкале Глисона. Проведенные рандомизированные многоцентровые исследования [7, 8] свидетельствуют о сравнимой онкологической и общей выживаемости в группах пациентов с активным наблюдением или выжидательной тактикой и получивших радикальное лечение РПЖ с медианой наблюдения 10 лет.

Однако, несмотря на высокий уровень современной патоморфологической диагностики, гистологические заключения после пункционной биопсии органа (стадия С) нередко не соответствуют гистологическим данным после радикальной простатэктомии (РПЭ) (стадия Р) [9].

При этом известно, что риск смерти от РПЖ в течение 15 лет при сумме баллов по шкале Глисона, равной 7, составляет 42–70 %, а при сумме 8–10 – соответственно 60–87 % [10–13]. Таким образом, диагностическая ошибка в определении степени злокачественности опухолевых клеток при отказе от операции в пользу наблюдения может оказаться фатальной.

### Материалы и методы

Материалом исследования послужили клинические данные больных, находившихся на лечении в Клинике урологии Первого МГМУ им. И. М. Сеченова в 2015 г. Проведен ретроспективный анализ 50 историй болез-

ни больных РПЖ с клинической стадией T1–2N0–xM0, подвергшихся РПЭ. Перед началом лечения было проведено комплексное клиническое обследование по традиционной схеме, принятой для диагностики РПЖ: жалобы, сбор анамнеза, физикальный осмотр (в том числе пальцевое ректальное исследование), клинико-лабораторные исследования (в том числе ПСА общий, ПСА свободный, соотношение свободного/общего ПСА), ультразвуковое исследование и магнитно-резонансная томография, гистологический и иммуногистохимический анализы биопсийного материала.

Критериями включения пациентов в исследование являлись:

- местно локализованный РПЖ T1–2N0–xM0;
- уровень ПСА крови  $< 10$  нг/мл;
- степень дифференцировки опухолевых клеток  $\leq 6$  по шкале Глисона.

Критериями исключения являлись:

- распространенный РПЖ;
- уровень ПСА крови  $> 10$  нг/мл;
- степень дифференцировки опухолевых клеток  $> 6$  по шкале Глисона.

Возраст пациентов составил 52–71 год (средний –  $63,7 \pm 2,8$  года). Объем ПЖ по данным ТРУЗИ составил 40–82 см<sup>3</sup> (средний –  $62,5 \pm 1,8$  см<sup>3</sup>). Все операции выполнены под эндотрахеальным наркозом. Предпочтение отдавали позадилоному ( $n = 43$ ) и промежностному ( $n = 7$ ) доступам. Все больные оперированы двумя опытными хирургами, выполняющими в течение года не менее 30 РПЭ.

При позадилоном доступе пациент находился в положении Тренделенбурга (угол наклона стола 20°, с приподнятым тазовым концом). Осуществлялся продольный срединный разрез от лобкового симфиза до пупка. После перевязки и пересечения дорсального венозного комплекса пересекали уретру на границе с ПЖ. Далее проводили стандартную ретроградную мобилизацию и удаление ПЖ и семенных пузырьков с обязательным захватыванием в препарат переднего листка фасции Денонвиллье. Анастомоз формировали 6 нитями монокрил 3/0. Длительность операции составляла от 85 до 190 мин (средняя – 116 мин).

При промежностной простатэктомии мы использовали подсфинктерный доступ Белта. При этом в максимально литотомическом положении (промежность находится параллельно поверхности пола с валиком под крестцом, ноги подвешивают на специальных «держалках») U-образным кожным разрезом промежности кнутри от седалищных бугров проникали через подкожную часть наружного анального сфинктера под его поверхностную и глубокую части к собственной фасции прямой кишки. Продолжая выделение вдоль этой фасции, обнажали сухожильный центр промежности и пучки прямокишечно-уретральной мышцы. После пересечения сухожильного центра происходило

обнажение стенки прямой кишки. Далее выделяли дорсальную и латеральную поверхности ПЖ кзади до семенных пузырьков, после чего выделяли и пересекали уретру вблизи верхушки железы. Затем отделяли переднюю поверхность ПЖ от шейки пузыря до его слизистой оболочки. После этого пересекали семявыносящие протоки и удаляли ПЖ с семенными пузырьками. Далее узловыми швами монокрил 3/0 формировали пузырно-уретральный анастомоз. Длительность операции составляла от 95 до 175 мин (средняя — 135 мин).

Промежностный доступ выбирали при небольшом (до 50 см<sup>3</sup>) объеме железы и достаточном (не менее 85 мм) расстоянии между седалищными буграми. Серьезных интраоперационных осложнений при обоих видах операций не отмечено. Уретральный катетер удаляли на 9–10-е сутки после подтверждения состоятельности пузырно-уретрального анастомоза путем ретроградной цистографии. Гистологический пункционный и РПЭ-материал исследовали в одной и той же лаборатории под непосредственным руководством одного из самых квалифицированных патоморфологов России.

### Результаты

Во всех наблюдениях в РПЭ-материале были выявлены опухолевые клетки. Что касается различий в степенях дифференцировки, то мы установили любопытные и заставляющие задуматься факты. У 31 (62 %) из 50 пациентов результаты гистологического исследования пункционного материала и материала РПЭ не совпали. Клетки материала РПЭ оказались в 11 (22 %) наблюдениях более дифференцированными, а в 20 (40 %) — менее дифференцированными. Среди этих 20 больных у 5 (10 % от общего числа пациентов) степень дифференцировки отличалась на 2 балла по шкале Глисона, а у 2 (4 %) пациентов — на 3 и 4 балла. То есть в 2 наблюдениях при степени дифференцировки клеток по результатам пункционной биопсии ПЖ 5 баллов по шкале Глисона в материале РПЭ степень дифференцировки клеток составила 8 и 9 баллов.

Приводим 2 клинических наблюдения.

#### Клиническое наблюдение 1

**Больной С., 68 лет, в течение 2 лет наблюдался у уролога по месту жительства по поводу аденомы предстательной железы. В мае 2015 г. при плановом обследовании в поликлинике по месту жительства выявлено повышение уровня ПСА до 7,32 нг/мл, по поводу чего выполнена биопсия ПЖ — при иммуногистохимическом исследовании выявлена высокодифференцированная аденокарцинома ПЖ 4 (2 + 2) балла по шкале Глисона. Поражено до 10 % биоптатов (рис. 1). Пациент обратился в нашу клинику. Стеклопрепараты пересмотрены, степень дифференцировки подтверждена.**

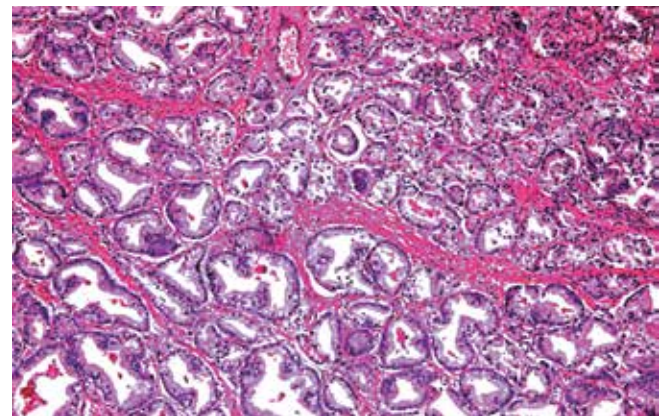
**При пальцевом ректальном исследовании: ПЖ с четкими ровными контурами, не увеличена, плотной конси-**

**стенции, безболезненная, междолевая бороздка сглажена, слизистая оболочка прямой кишки смещается, парапростатическая клетчатка не инфильтрирована. При ТРУЗИ: ПЖ с четкими ровными контурами, неоднородной эхоструктуры за счет единичных гиперэхогенных включений без акустической дорожки в парауретральной зоне. Объем железы 65 см<sup>3</sup>. Семенные пузырьки не расширены, структурно однородные. При цветовом доплеровском картировании: кровотоков в ПЖ распределен равномерно и симметрично, очагов патологической васкуляризации не выявлено.**

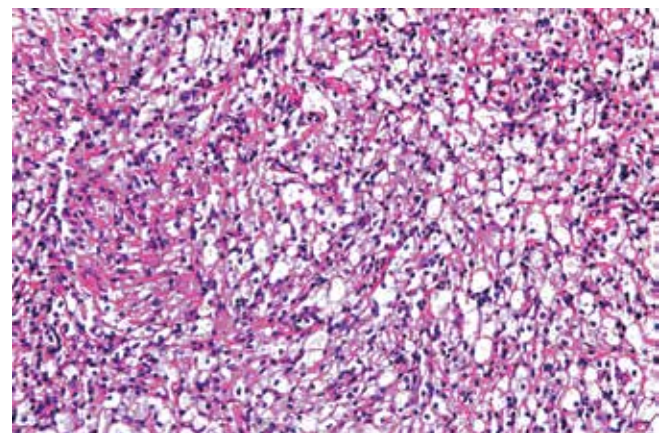
**19.08.2015 выполнена позадилоная РПЭ. Уретральный катетер удален на 10-е сутки после операции. Гистологическое заключение после РПЭ: картина низко-/умеренно дифференцированной аденокарциномы ПЖ 7 (4 + 3) баллов по шкале Глисона (рис. 2).**

#### Клиническое наблюдение 2

**Больной Г., 65 лет, в 2014 г. при плановом обследовании в поликлинике по месту жительства выявлено повы-**



**Рис. 1.** Больной С., 68 лет. Микрофотография биопсийного материала (высокодифференцированная аденокарцинома ПЖ 4 (2 + 2) балла по шкале Глисона)



**Рис. 2.** Больной С., 68 лет. Микрофотография гистологического материала после РПЭ (низко-/умеренно дифференцированная аденокарцинома ПЖ 7 (4 + 3) баллов по шкале Глисона)

шение уровня ПСА до 8 нг/мл, по поводу чего выполнена биопсия ПЖ — данных за РПЖ не получено. В феврале 2015 г. ввиду неудовлетворительного мочеиспускания выполнена трансуретральная резекция (ТУР) железы. В гистологическом материале выявлены очаги аденокарциномы ПЖ 4 (2 + 2) балла по шкале Глисона. Через 3 мес после операции отмечено повышение уровня ПСА до 10 нг/мл. В онкодиспансере по месту жительства проводилась максимальная андрогенная блокада (флутамид, золадекс), на фоне чего уровень ПСА снизился до 5,5 нг/мл. Пациент обратился к нам в клинику. Стеклопрепараты были пересмотрены, установлена умеренно дифференцированная аденокарцинома ПЖ 6 (3 + 3) баллов по шкале Глисона (рис. 3).

При пальцевом ректальном исследовании: ПЖ с четкими ровными контурами, не увеличена, плотной консистенции, правая доля уплотнена, безболезненна, междолевая бороздка слажена, слизистая оболочка прямой кишки смещается, парапростатическая клетчатка не инфильтрирована. При ТРУЗИ: ПЖ с четкими ровными контурами, неоднородной эхоструктуры. Парауретрально лоцируются гиперэхогенные включения без акустической дорожки. Отмечается ТУР-дефект конической формы шириной до 0,9 см. Объем железы 8,5 см<sup>3</sup>. Семенные пузырьки не расширены, структурно однородны. При цветовом доплеровском картировании: кровоток в ПЖ распределен равномерно и симметрично, очагов патологической васкуляризации не выявлено. Магнитно-резонансная томография органов малого таза: ПЖ деформирована, контуры неровные, четкие. Размеры: высота до 26 мм, переднезадний размер до 21 мм, ширина 30 мм. На T2-изображениях в периферической зоне, преимущественно справа, определяется гипоинтенсивное образование с неровными, нечеткими контурами, неоднородной структуры, размером 11 × 18 мм, с признаками инвазии в капсулу. При остеосцинтиграфии данных за метастазы в кости скелета нет.

20.08.2015 выполнена позадилоная РПЭ с расширенной тазовой лимфаденэктомией. Во время операции выявлен выраженный склеротический процесс в области апекса ПЖ и шейки мочевого пузыря. Уретральный катетер удален на 10-е сутки после операции. Гистологическое заключение после РПЭ: низкодифференцированная аденокарцинома ПЖ (8 (4 + 4) баллов по шкале Глисона) с поражением обеих долей (pT2c), очагами перинеурального роста с прорастанием в капсулу (R1), поражением семенных пузырьков. В лимфатических узлах опухолевого роста не выявлено. Хирургический край со стороны уретры и мочевого пузыря без признаков опухолевого роста (рис. 4).

#### Выводы

Однозначного ответа на вопрос о причинах столь значимых несоответствий нет. Возможно, речь идет

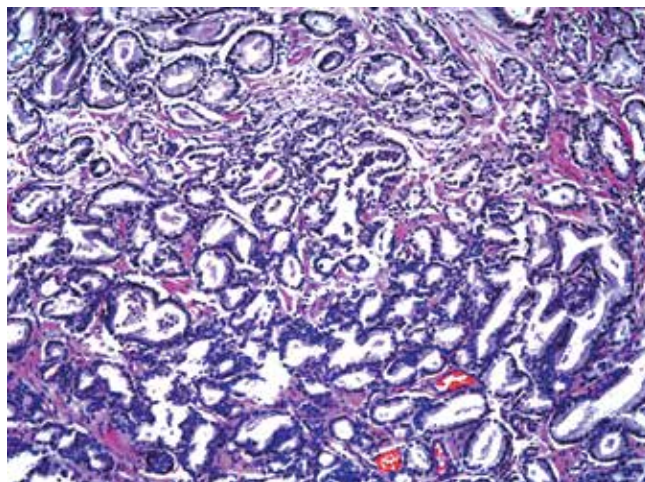


Рис. 3. Больной Г., 65 лет. Микрофотография биопсийного материала (умеренно дифференцированная аденокарцинома ПЖ 6 (3 + 3) баллов по шкале Глисона)

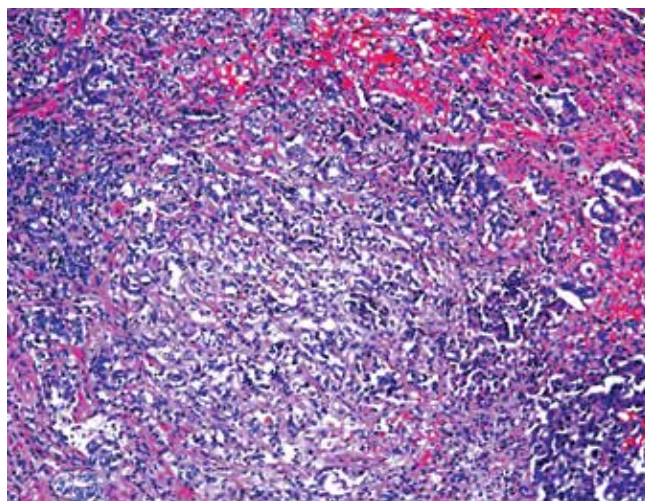


Рис. 4. Больной Г., 65 лет. Микрофотография гистологического материала после РПЭ (низкодифференцированная аденокарцинома ПЖ 8 (4 + 4) баллов по шкале Глисона)

о характерном для опухолей ПЖ клеточном полиморфизме, возможно — ту или иную роль следует отвести субъективному (человеческому) фактору. Может, есть и иные объяснения. Тем не менее бесспорным является то, что большая степень расхождения биопсийного и РПЭ-материала, причем, как правило, в сторону худшего прогноза, не позволяет безапелляционно отказываться в хирургическом лечении больным с предполагаемой низкой степенью онкологического риска. Ну а в случае выбора активного наблюдения необходим тщательный мониторинг (контроль времени удвоения ПСА, повторные, в том числе и сатурационные, биопсии), чтобы при необходимости начинать лечение на заранее выявленных этапах прогрессирования рака.



Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Quinn M., Babb P. Patterns and trends in prostate cancer incidence, survival, prevalence and mortality. Part I: international comparisons. *BJU Int* 2002;90(2):162–73.
2. Ries L.A.G., Kosary C.L., Hankey B.F. et al. *SEER Cancer Statistics Review 1973–1995*. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 1998.
3. Чиссов В.И., Русаков И.Г. Заболеваемость раком предстательной железы в Российской Федерации. *Экспериментальная и клиническая урология* 2011; (2–3):6–7. [Chissov V.I., Rusakov I.G. Prostate cancer rate in the Russian Federation. *Экспериментальная и клиническая урология* = Experimental and Clinical Urology 2011;(2–3):6–7. (In Russ.)].
4. Parkin D.M., Pisani P., Ferlay J. Estimates of worldwide incidence of eighteen major cancers in 1985. *Int J Cancer* 1993;54(4):594–606.
5. Catalona W.J., Richie J.P., Ahmann F.R. et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of multicenter clinical trial of 6630 men. *J Urol* 1994;151(5):1283–90.
6. Billis A., Guimaraes M.S., Freitas L.L. et al. The impact of the 2005 International Society of Urological Pathology consensus conference on standard Gleason grading of prostatic carcinoma in needle biopsies. *J Urol* 2008;180 (2):548–52.
7. Bill-Axelsson A., Holmberg L., Filen F. et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in localized prostate cancer: the Scandinavian prostate cancer group – 4 randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2008;100(16):1144–54.
8. Tewari A., Johnson C.C., Divine G. et al. Long-term survival probability in men with clinically localized prostate cancer: a case-control, propensity modeling study stratified by race, age, treatment and comorbidities. *J Urol* 2004;171(4):1513–9.
9. Djavan B., Kadesky K., Klopukh B. et al. Gleason scores from prostate biopsies obtained with 18-gauge biopsy needles poorly predict Gleason scores of radical prostatectomy specimens. *Eur Urol* 1998;33(3):261–70.
10. Gleason D. Classification of prostate carcinomas. *Cancer Chemother Rep* 1966;50(3):125–28.
11. Baillar J., Mellinger G., Gleason D. Survival rates of patients with prostatic cancer, tumor stage and differentiation. *Cancer Chemother Rep* 1966;50:129–36.
12. Gleason D.F., Mellinger G.T. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *J Urol* 1974;111(1):58–64.
13. Gleason D.F. Histological grading and clinical staging of prostatic carcinoma. In: *Urologic pathology: The prostate*. Philadelphia, 1977. Pp. 171–97.