

Точность предоперационной оценки степени злокачественности и стадии рака предстательной железы

П.И.Раснер[✉], Д.В.Котенко, К.Б.Колонтарев, Д.Ю.Пушкар

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова» Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Десятская, д. 20, стр. 1

[✉]dr.rasner@gmail.com

Введение. Несмотря на непрерывное совершенствование методов предоперационного обследования, изменения требований к трактовке результатов патоморфологического исследования, частота расхождения в стадировании и оценке степени дифференцировки рака предстательной железы до и после радикальной простатэктомии остается высокой.

Материалы и методы. В ретроспективное клиническое исследование были включены 563 пациента (средний возраст – 61,3 года) с гистологически верифицированным локализованным и местно-распространенным раком предстательной железы. Все больные перенесли трансректальную мультифокальную биопсию простаты под ультразвуковым наведением и далее, в период с января 2012 г. по март 2014 г., роботассистированную (n=490) или позадилодную (n=73) радикальную простатэктомию в клинике урологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова». Процент расхождения показателя злокачественности опухоли и стадии заболевания до и после радикальной простатэктомии рассчитывался с применением таблицы совместного распределения.

Результаты. Частота совпадений баллов по шкале Gleason до и после операции составила: для суммы баллов (3+3)6 – 55,0% (из 285 только в 194 случаях), (3+4)7 – 39,6%, (4+3)7 – 45,6%, 8 – 32,0%, 9 – 57,1% соответственно. Общая частота совпадения балла Gleason до операции и балла Gleason после операции составила 48,7% (в 253 случаях). Снижение балла Gleason регистрировалось у 12,9% пациентов, повышение – у 38,2%. Стадии заболевания – совпадение по T2c составило менее 50%. Почти в 40% случаях при этом диагностировалась более высокая стадия заболевания – pT3a. У 1/4 пациентов клиническая стадия T3a оказывалась pT3b. Совпадение клинической и патоморфологической стадии заболевания зафиксировано лишь у 1/4 больных, участвующих в исследовании.

Выводы. Формирование клинической стадии рака предстательной железы и определение степени злокачественности заболевания в предоперационном периоде не соответствуют послеоперационным примерно в 50% случаев. Необходимо учитывать этот факт при формировании лечебной тактики и проводить работу по дальнейшему совершенствованию методов предоперационного обследования больных раком предстательной железы.

Ключевые слова: рак простаты, радикальная простатэктомия, патоморфологическое исследование простаты.

Для цитирования: Раснер П.И., Котенко Д.В., Колонтарев К.Б., Пушкар Д.Ю. Точность предоперационной оценки степени злокачественности и стадии рака предстательной железы. Consilium Medicum. 2017; 19 (7): 15–19. DOI: 10.26442/2075-1753_19.7.15-19

Original article

Precision of preoperative assessment of malignancy degree and prostate cancer stage

P.I.Rasner[✉], D.V.Kotenko, K.B.Kolontarev, D.Yu.Pushkar

A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127473, Russian Federation, Moscow, ul. Delegatskaia, d. 20, str. 1

[✉]dr.rasner@gmail.com

Abstract

Introduction. Despite the continuous improvement of preoperative examination methods, changes in the requirements for interpretation of the results of pathomorphological examination, the frequency of the difference in staging and evaluation of the degree of differentiation of prostate cancer before and after radical prostatectomy remains high.

Materials and methods. A retrospective clinical study included 563 patients (mean age 61.3 years) with histologically verified localized and locally advanced prostate cancer. All patients underwent transrectal multifocal biopsy of the prostate under ultrasound guidance and then, during the period from January 2012 to March 2014, robot-assisted (n=490) or retropubic (n=73) radical prostatectomy in the urology clinic of A.I.Evdokimov Moscow State University. The percentage of tumor malignancy and disease stage difference before and after radical prostatectomy was calculated using a joint allocation table.

Results. The frequency of Gleason scores before and after surgery was: for the sum of points (3+3) 6 – 55.0% (out of 285 only in 194 cases), (3+4) 7 – 39.6%, (4+3) 7 – 45.6%, 8 – 32.0%, 9 – 57.1%, respectively. The overall frequency of the Gleason score before the operation and the Gleason score after the operation was 48.7% (in 253 cases). Reduction in Gleason score was recorded in 12.9% of patients, increase in 38.2%. The stages of the disease – the T2c coincidence was less than 50%. In almost 40% of cases, a higher stage of the disease, pT3a, was diagnosed. In 1/4 of patients, the clinical stage of T3a was pT3b. The coincidence of the clinical and pathomorphological stage of the disease was recorded in only 1/4 of the patients participating in the study.

Conclusions. The formation of the clinical stage of prostate cancer and the determination of the degree of malignancy of the disease in the preoperative period do not correspond to postoperative in about 50% of cases. It is necessary to take this fact into account when forming therapeutic tactics and to work on further improving the methods of preoperative examination of patients with prostate cancer.

Key words: prostate cancer, radical prostatectomy, pathomorphology.

For citation: Rasner P.I., Kotenko D.V., Kolontarev K.B., Pushkar D.Yu. Precision of preoperative assessment of malignancy degree and prostate cancer stage. Consilium Medicum. 2017; 19 (7): 15–19. DOI: 10.26442/2075-1753_19.7.15-19

Цель – проанализировать точность оценки степени дифференцировки и стадии рака предстательной железы (РПЖ) у пациентов, подвергнутых радикальной простатэктомии в клинике урологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова».

Введение

Степень дифференцировки и стадия заболевания являются показателями, определяющими прогноз его развития, характер используемого метода лечения при любом онкологическом диагнозе.

Несмотря на непрерывное усовершенствование методов предоперационного обследования, изменения требований к трактовке результатов патоморфологического исследования, частота расхождения в стадировании и оценке степени дифференцировки РПЖ до и после простатэктомии остается высокой.

Учитывая определяющее значение этих сведений в выборе тактики лечения, было принято решение провести исследование, основанное на собственном материале клиники урологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова».

Материалы и методы

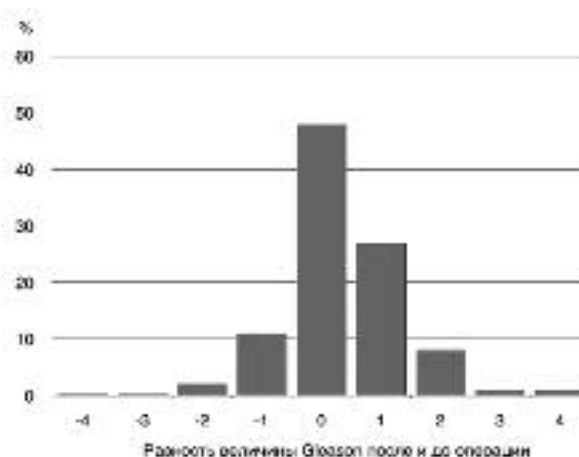
В данное ретроспективное клиническое исследование были включены 563 пациента с гистологически верифицированным локализованным и местно-распространенным РПЖ. Все эти больные перенесли трансректальную мультифокальную биопсию простаты под ультразвуковым наведением и далее, в период с января 2012 г. по март 2014 г., роботассистированную или позадилонную радикальную простатэктомию в нашей клинике.

Исходные клинические и демографические показатели пациентов, включенных в исследование, приведены в табл. 1.

Степень злокачественности опухоли оценивалась в рамках рекомендаций согласительной конференции Международного общества уропатологов (ISUP) 2011 г. Все результаты биопсий, выполненных в других лечебно-профилактических учреждениях, пересмотрены в патоморфологической лаборатории клиники ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова». При оценке точности установления степени дифференцировки опухоли по причине отсутствия пересмотра гистологического материала 44 (7,8%) пациента были исключены из статистического анализа.

Группы сравнения по величине суммы баллов Gleason формировались подобно 5 классам, предложенным Обществом уропатологов в 2014 г. [1, 2]. Первой группе соответствовала опухоль с суммой баллов по шкале Gleason, равной 6, 2-й группе – опухоль с суммой баллов 7, при усло-

Рис. 1. Сравнение значений Gleason до и после операции – частота расхождения.



Примечание. Ось абсцисс – изменение Gleason, сравнение послеоперационного результата с дооперационным; 0 – общая частота совпадений, отрицательные цифры – уменьшение суммы баллов по шкале Gleason, увеличение степени дифференцировки опухоли [-1 – до (3+3)6, -2 – до (3+4)7 и т.д.], положительные цифры – повышение суммы баллов, уменьшение степени дифференцировки опухоли.

ви, что первичный балл 3, вторичный – 4, 3-й – также 7, но с первичным баллом 4, 4-я – объединила разную комбинацию слагаемых из баллов, в сумме составляющую 8, 5-й группе – 9, 10 баллов.

Стадии РПЖ устанавливались согласно общепринятой классификации TNM.

Статистический анализ данных проводился с помощью программы SPSS Statistics. Процент расхождения значений степени злокачественности опухоли и стадии между результатами заключений каждого пациента, установленных до и после простатэктомии соответственно, рассчитывался с применением таблицы совместного распределения. Для поиска связей между объемом простаты и уровнем простат-специфического антигена (ПСА) с патоморфологической стадией и послеоперационной величиной Gleason использовалась ранговая корреляция Спирмена. Статистически достоверными (статистически значимыми) считались корреляционные связи рангов с $p < 0,05$.

Результаты

Частота совпадений по значению шкалы баллов Gleason до и после операции составила: для суммы баллов (3+3)6 – 55,0% (из 285 только в 194 случаях), (3+4)7 –

Показатели	Значения
Роботассистированная радикальная простатэктомия, n	490
Радикальная позадилонная простатэктомия, n	73
Возраст, лет, mean±SD	61,3±5,9
Объем предстательной железы (трансректальное ультразвуковое исследование), см ³ , median [25%; 75%]1	36,2 [27–51]
ПСА общий, нг/мл, median (min-max)	8,2 (0,9–46)
Шкала Gleason, n (%): (3+3)6/(3+4)7/(4+3)7/8/9	285(54,9%)/134(25,8%)/68(13,1%)/25(4,8%)/7(1,4%)
Клиническая стадия РПЖ, n (%): T1c/T2a/T2b/T2c/T3a/T3b	162 (28,8%)/127 (22,5%)/41 (7,3%)/174 (30,9%)/26 (4,6%)/33 (5,9%)
Шкала Gleason после операции, n (%): (3+3)6/(3+4)7/(4+3)7/8/9	194 (37,4%)/168 (32,4%)/106 (20,4%)/30 (5,8%)/21 (4,0%)
Патоморфологическая стадия РПЖ, n (%): T2a/T2b/T2c/T3a/T3b/T4	40 (7,1%)/47 (8,3%)/266 (47,2%)/150 (26,7%)/58 (10,3%)/2 (0,4%)

Примечание. Mean – среднее, SD – стандартное отклонение, median – медиана, min-max – минимум-максимум, n – количество случаев/пациентов.

Таблица 2. Таблица сопряженности значений балла Gleason после биопсии и значений балла Gleason после радикальной простатэктомии

		Gleason (операционный материал)					Всего
		(3+3)6	(3+4)7	(4+3)7	8	(4+5)9/(5+4)9	
Gleason (биопсия)	(3+3)6	157 (55,0%)	94 (33,0%)	28 (9,8%)	5 (1,8%)	1 (0,4%)	285
	(3+4)7	33 (24,6%)	53 (39,6%)	38 (28,4%)	7 (5,2%)	3 (2,2%)	134
	(4+3)7	3 (4,4%)	17 (25,0%)	31 (45,6%)	9 (13,3%)	8 (11,7%)	68
	8	1 (4,0%)	4 (16,0%)	7 (28,0%)	8 (32,0%)	5 (20,0%)	25
	(4+5)9/(5+4)9	0	0	2 (28,6%)	1 (14,3%)	4 (57,1%)	7
Всего		194	168	106	30	21	519

Примечание. Цветом выделены совпадающие значения Gleason.

Таблица 3. Таблица сопряженности значений клинической и патоморфологической стадий РПЖ

		Стадия pT						Всего
		T2a	T2b	T2c	T3a	T3b	T4	
Стадия T	T1c	16 (9,9%)	15 (9,2%)	89 (55,0%)	31 (19,1%)	11 (6,8%)	0	162
	T2a	19 (15,0%)	17 (13,4%)	64 (50,4%)	21 (16,5%)	6 (4,7%)	0	127
	T2b	2 (4,9%)	3 (7,3%)	21 (51,2%)	10 (24,4%)	5 (12,2%)	0	41
	T2c	2 (1,1%)	10 (5,7%)	82 (47,2%)	66 (38,0%)	14 (8,0%)	0	174
	T3a	0	1 (3,9%)	2 (7,7%)	16 (61,5%)	7 (26,9%)	0	26
	T3b	1 (3,0%)	1 (3,0%)	8 (24,2%)	6 (18,2%)	15 (45,5%)	2 (6,1%)	33
Всего		40	47	266	150	58	2	563

Примечание. T – клиническая стадия, pT – патоморфологическая; цветом выделены совпадающие значения.

39,6%, (4+3)7 – 45,6%, 8 – 32,0%, 9 – 57,1% соответственно. Общая частота совпадения балла Gleason до операции и балла Gleason после операции составила 48,7% (в 253 случаях). Снижение балла Gleason регистрировалось у 12,9% пациентов, повышение – 38,2%. Данные представлены в табл. 2.

Следует отметить, что переход на одну группу в направлении снижения степени дифференцировки опухоли (увеличения Gleason) регистрировался у 146 (28,1%) пациентов, на 2 группы – менее чем у 10%, на 3 и 4 – не более чем у 2%. Частота расхождения результатов гистологических заключений до и после операции отражена на рис. 1.

Данные расхождения (в абсолютных числах и процентах) между значениями клинической и патоморфологической стадий заболевания представлены в табл. 3 (рис. 2).

По результатам гистологического исследования операционного материала совпадение по T2c составило менее 50%, почти в 40% случаев при этом диагностировалась более высокая стадия заболевания – pT3a. У 1/4 пациентов клиническая стадия T3a оказывалась pT3b. Клинический диагноз T3b у 1/3 пациентов менялся на pT2. Обращает на себя внимание совпадение клинической и патоморфологической стадий лишь у 1/4 пациентов, участвующих в исследовании.

При исключении из расчетов случаев с T1c повышение на одну стадию заболевания после сравнения результатов патоморфологического заключения с данными предоперационного обследования регистрировалось у 113 (20,7%) пациентов, на две – 88 (15,6%); снижение на одну стадию – у 20 (3,6%), на две – у 11 (2%), а частота совпадения увеличилась до 33,7%.

Мы выполнили поиск корреляционных связей между объемом простаты, уровнем ПСА с послеоперационным значением Gleason и патоморфологической стадией. Статистически достоверных связей между ПСА и результата-

ми гистологического исследования операционного материала – степенью дифференцировки опухоли и стадией заболевания найдено не было. В свою очередь, корреляционные связи объема предстательной железы с обоими показателями были значимы.

Линейная зависимость значения патоморфологической стадии со средней величиной объема простаты отображена на рис. 3. При среднем объеме предстательной железы 55 см³ (доверительный интервал – ДИ 52,6–62,1 см³) достоверно чаще регистрируются опухоли с суммой баллов по шкале Gleason (3+3)6, а при среднем объеме 38 см³ (ДИ 35,9–42,8 см³) – Gleason 8.

Вероятность диагностики более высокого балла Gleason при меньшем объеме предстательной железы иллюстрирует рис. 4. При объеме предстательной железы, превышающем 40 см³, опухоль низкой степени злокачественности выявляется чаще, чем при объеме предстательной железы менее 40 см³.

Обсуждение

До настоящего времени не теряет своей актуальности проблема точности предоперационного обследования больных РПЖ. Трансректальная биопсия под ультразвуковым наведением и магнитно-резонансная томография (МРТ) остаются наиболее часто используемыми методами, сообщающими сведения о степени дифференцировки опухоли и клинической стадии заболевания соответственно. По данным зарубежной литературы, результаты МРТ коррелируют с патоморфологической стадией менее чем в 50% случаях [3]. Очевидно, что МРТ оказывает существенное влияние на формулировку стадии, поскольку является единственным методом предоперационной оценки пространственности опухолевого процесса. Вместе с тем большой процент расхождений в стадировании свидетельствует об ограниченной информативности этого метода;

Рис. 2. Сравнение патоморфологической и клинической стадий – частота расхождений.

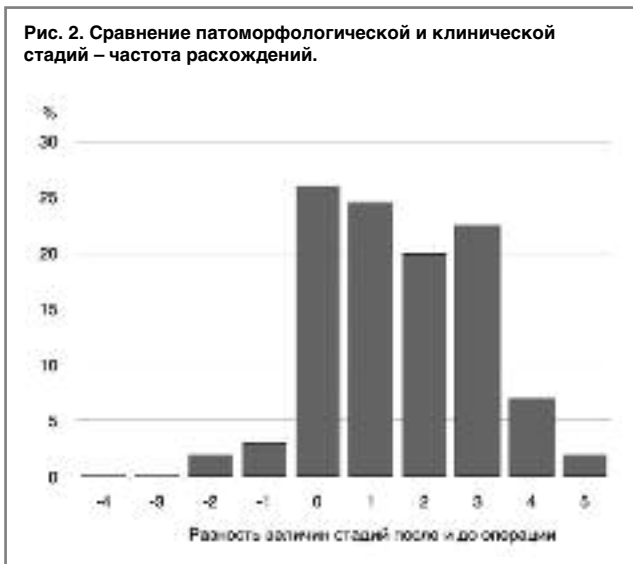


Рис. 3. Зависимость патоморфологической стадии от средней величины объема предстательной железы (корреляционные связи рангов достоверны с $p=0,002$).



1,5 Тл (Tesla) МРТ обладает хорошей специфичностью, но низкой чувствительностью для обнаружения стадий Т3. Данные крупного метаанализа, посвященного оценке чувствительности и специфичности МРТ при выявлении экстрапростатической инвазии (ЭПИ), инвазии в семенные пузырьки и определения стадии Т3, показали следующие значения чувствительности и специфичности: 0,57 (95% ДИ 0,49–0,64) и 0,91 (95% ДИ 0,88–0,93), 0,58 (95% ДИ 0,47–0,68) и 0,96 (95% ДИ 0,95–0,97), 0,61 (95% ДИ 0,54–0,67) и 0,88 (95% ДИ 0,85–0,91) соответственно [4]. В другом исследовании чувствительность, специфичность и диагностическая точность МРТ при определении стадии pT3 составили 40, 95 и 76% соответственно для фокальной ЭПИ и 62, 95 и 88% – для распространенной ЭПИ [5].

Из-за недостаточной чувствительности МРТ не достигается клинически приемлемой диагностической точности для обнаружения фокальной ЭПИ. Учитывая низкую чувствительность к фокальной ЭПИ, МРТ не рекомендуется для определения клинической стадии у пациентов с низким риском [6, 7].

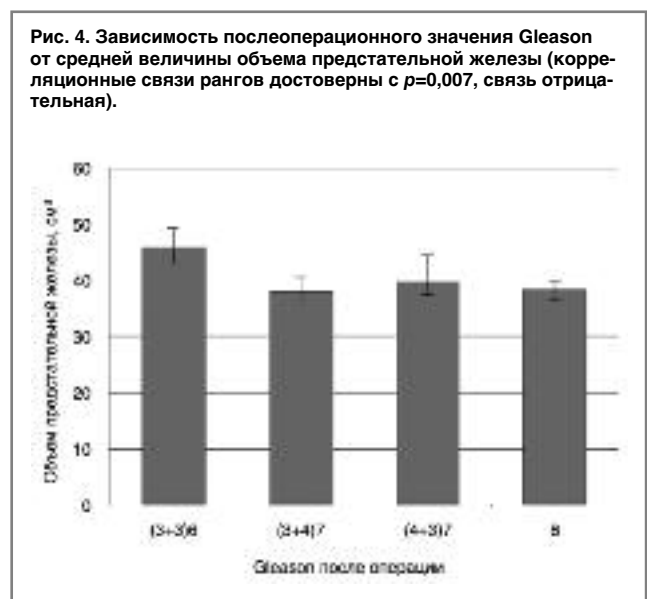
Следует отметить, что наши результаты по точности предоперационной оценки степени злокачественности РПЖ были близки к результатам большинства зарубежных публикаций, выполненных с похожим методологическим подходом. Так, по данным коллектива бразильских авторов под руководством N.DeLima, частота совпадения значений Gleason, полученных до и после операции, составила 56 и 44% при ПСА < 10 нг/мл и ПСА ≥ 10 нг/мл соответственно, недооценка – 30 и 46%, переоценка – 14% против 10% соответственно [8].

О.Тария и соавт. в своей работе публикуют данные о 68% совпадений результатов биопсии и простатэктомии, выше сумма баллов диагностировалась у 27% биопсий, ниже – у 10% [9].

Таким образом, по данным разных источников, частота совпадений установленного до операции балла Gleason с данными патоморфологического исследования операционного материала находится в границах 55–65%. Следует отметить дефицит подобных исследований в отечественной литературе.

В результатах представленного нами исследования уровень ПСА не оказывал статистически достоверного влияния на балл Gleason и патоморфологическую стадию. Следует отметить, что ряд зарубежных публикаций сообщает о наличии положительной корреляционной зависимости значения ПСА и стадии РПЖ [10]. А.Partin (и далее J.Eifler) в своих публикациях и предложенной им авторской номограмме доказывает, что совокупность значений трех показателей – ПСА, Gleason и Т-стадии яв-

Рис. 4. Зависимость послеоперационного значения Gleason от средней величины объема предстательной железы (корреляционные связи рангов достоверны с $p=0,007$, связь отрицательная).



ляется более информативной, чем каждый из них по отдельности [11, 12].

Выводы

Общая частота совпадения Gleason до и после простатэктомии составила 48,7%. Завышение балла Gleason регистрировалось в 12,9% случаев, занижение – в 38,2%. Совпадение клинической и патоморфологической стадии РПЖ зафиксировано у 26,5% пациентов.

Считаем целесообразным относить больных с клинической стадией Т1с к категории недообследованных. Таких пациентов среди нуждающихся в радикальной простатэктомии быть не должно в связи с низкой информативностью данной классификационной единицы. Применение минимального объема дооперационного обследования, включающего выполнение мультипараметрической МРТ по протоколу PiRADS 2.0 (рутинно используется в клинике урологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова»), позволяет существенно повысить точность формулировки диагноза и отказаться от использования стадии Т1с.

Между объемом предстательной железы, послеоперационным значением балла Gleason и стадией РПЖ имеются достоверные отрицательные корреляционные связи: чем больше объем предстательной железы, тем ниже стадия заболевания и меньше сумма баллов по шкале Gleason.

Учитывая полученные нами результаты и данные анализа литературы, можно сделать вывод, что формирование

стадии РПЖ и прогноза течения заболевания на основании одного из описанных прогностических факторов увеличивает вероятность ошибки. Наиболее объективный выбор тактики лечения и прогноза РПЖ возможен только при оценке совокупности признаков, характеризующих онкологический процесс.

Работа выполнена при поддержке гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых МК-5594.2016.7 «Разработка концепции оперативного лечения локализованных форм рака предстательной железы и определение факторов прогноза успешного результата».

Литература/References

- Mottet N, Bellmunt J, Bolla M et al. Guidelines on Prostate Cancer 2017. European Association of Urology.
- Epstein JI et al. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. Am J Surg Pathol 2015.
- Spigelman SS et al. Rectal examination in volume determination of carcinoma of the prostate: clinical and anatomical correlations. J Urol 1986; 136: 1228.
- De Rooij M et al. Accuracy of Magnetic Resonance Imaging for Local Staging of Prostate Cancer: A Diagnostic Meta-analysis. Eur Urol 2016; 70: 233.
- Cornud F et al. Extraprostatic spread of clinically localized prostate cancer: factors predictive of pT3 tumor and of positive endorectal MR imaging examination results. Radiology 2002; 224: 203.
- Wang L et al. Prostate cancer: incremental value of endorectal MR imaging findings for prediction of extracapsular extension. Radiology 2004; 232: 133.
- Futterer JJ, Briganti A, De Visschere P et al. Can Clinically Significant Prostate Cancer Be Detected with Multiparametric Magnetic Resonance Imaging? A Systematic Review of the Literature. Eur Urol 2015; 68: 1045–53.
- De Lima NG et al. Importance of prostate-specific antigen (PSA) as a predictive factor for concordance between the Gleason scores of prostate biopsies and radical prostatectomy specimens. Clinics (Sao Paulo) 2013; 68 (6): 820–4.
- Tapia O, Bellolio E, Roa JC et al. Concordance between Gleason scores of trans rectal biopsies and the surgical piece of radical prostatectomy. Rev Med Chil 2011; 39 (2): 171–6.
- Partin AW 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.
- Partin AW et al. Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium. Urology 2001; 58: 843.
- Eifler JB et al. An updated prostate cancer staging nomogram (Partin tables) based on cases from 2006 to 2011. BJU Int 2013; 111: 22.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Раснер Павел Ильич – д-р мед. наук, проф. каф. урологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова». E-mail: dr.rasner@gmail.com

Котенко Дмитрий Викторович – канд. мед. наук, ассистент каф. урологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова»

Колонтарев Константин Борисович – д-р мед. наук, доц. каф. урологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова»

Пушкарь Дмитрий Юрьевич – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. урологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова»