

Прогностические факторы у больных инцидентальным раком предстательной железы

П.В. Глыбочко, А.Н. Понукалин, Т.Н. Попова,
Ю.И. Орлова, А.Ю. Королев, Р.Р. Бикбаев

ГОУ ВПО Саратовский ГМУ Росздрава; НИИ фундаментальной и клинической уронефрологии

PROGNOSTIC FACTORS IN INCIDENTAL PROSTATE CARCINOMA PATIENTS

P.V. Glubochko, A.N. Ponucalin, T.N. Popova, Y.I. Orlova, A.Y. Korolev, R.R. Bigbaev
Saratov state medical university. Department of urology

The long-term outcomes of treatment of 117 patients with prostate cancer revealed during adenectomy were studied. Histological analysis of the adenomatous tissue showed that patients had stage T1a-bNoM0 in 62(52,9%), T2N0M0 in 33(28,2%), T3N0-1M0 in 22(18,8%) cases. G1 adenocarcinoma was identified in 85(72,6%) patients, G2 and G3 adenocarcinoma - in 32(27,4%) patients. Three methods of treatment were used: hormonal therapy, active surveillance and hormonal therapy with radiotherapy. Our results indicate that significant prognostic factors in incidental prostate carcinoma are: age, pT stage, histological grade as well as adjuvant xR- therapy.

Вероятность случайного обнаружения рака предстательной железы (РПЖ) при выполнении аденомэктомии у больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ) колеблется в больших пределах — от 3,2 до 14,3% [1—3]. Она зависит от возраста больного, методики морфологического исследования и опыта морфолога. Так, применение метода ступенчатых срезов позволяет повысить частоту выявления латентного рака с 10 до 53% [4].

Рак, обнаруженный при гистологическом исследовании удаленных аденоматозных узлов, в литературе имеет несколько названий: рак *in situ*, инцидентальный, латентный, оккультный или микроскопический. Основываясь на классификации ВОЗ, В.А. Самсонов [5] выделяет следующие формы карциномы предстательной железы: клиническую, оккультную, инцидентальную (субклиническую) и латентную.

Клиническая карцинома характеризуется как раковая опухоль с клиническими проявлениями, подтвержденная микроскопическим исследованием. К оккультным (скрытым) карциномам относят опухоли, которые проявляются метастазами до выявления их первичной локализации.

Инцидентальная (случайная, субклиническая) карцинома — это опухоль, которая диагностируется при микроскопическом исследовании ткани предстательной железы, удаленной по поводу ДГПЖ. О латентной карциноме обычно говорят в тех случаях, когда незначительное разрастание раковой ткани, протекавшее без клинических проявлений, обнаруживается на аутопсии. Некоторые авторы распространяют этот термин на бессимптомные раковые очаги, обнару-

женные в операционном материале или при биопсии.

По нашему мнению, очень трудно провести грань между латентным и инцидентальным РПЖ. Однако латентный РПЖ относится к клинически незначимым формам. Больные умирают с ним, но не от него. Инцидентальная карцинома характеризуется непредсказуемостью клинического течения.

Некоторые опухоли остаются латентными многие годы, а иные быстро прогрессируют в метастатические заболевания.

В литературе имеются противоречивые мнения по поводу лечения инцидентального РПЖ: от выжидательной тактики до радикальных методов лечения — простатэктомии, лучевой терапии и комбинации их с гормональным лечением. Это связано с тем, что патоморфологическое стадирование инцидентального РПЖ, определение его прогностических факторов представляют трудную и далеко не разрешенную задачу.

Целью исследования было на основании изучения литературных данных и собственных клинических наблюдений определить наиболее значимые прогностические факторы у больных с инцидентальным РПЖ.

Материалы и методы

В клинике урологии СГМУ с 1993 по 1999 г. выполнено 1532 аденомэктомии. При гистологическом исследовании аденоматозной ткани у 117 (7,6%) больных был обнаружен РПЖ. Возраст больных составлял 55—73 года (в среднем 68 лет).

Дооперационное обследование не позволило обнаружить РПЖ. У 72 (61,5%) аденомэктомия производилась экстренно при острой задержке

мочеиспускания, а у 45 (38,5%) — в плановом порядке. У этих 45 больных определяли уровень простатического специфического антигена (ПСА), который не превышал 4 нг/мл. Также выполняли пальцевое ректальное исследование, трансректальное ультразвуковое исследование, но РПЖ заподозрен не был. В то же время при изучении протоколов операций у 22 (18,9%) больных хирурги испытывали трудности при выделении аденоматозных узлов. Отмечались повышенная плотность и неоднородность тканей предстательной железы, а также значительная кровоточивость из ложа удаленных аденоматозных узлов. При гистологическом исследовании аденоматозной ткани у этих 22 больных диагностированы карциномы предстательной железы T3N0—1M0. У 62 (52,9%) больных выявлена T1a—bN0M0 и у 33 (28,2%) — T2N0M0 стадия онкологического процесса. Высокодифференцированная аденокарцинома была обнаружена у 85 (72,6%) больных, а у 32 (27,4%) — средне- и низкодифференцированная. В зависимости от проводимого лечения все больные были разделены на 3 группы. У 58 (49%) пациентов с T1aN0M0 (1-я группа) после аденомэктомии дополнительное лечение не проводилось. Во 2-й группе (34 больных; 29,0%) осуществлены хирургическая кастрация и эстрогенотерапия.

Учитывая низкодифференцированную градацию опухоли и большую вероятность ее перехода в гормонорезистентный рак, у 25 (21,3%) больных 3-й группы кроме хирургической кастрации и эстрогенотерапии в программу лечения была включена дистанционная лучевая терапия (ДЛТ). Она проводилась на аппарате «АГАТ-Р» (источник ионизирующего излучения ^{60}Co). Программу облучения составляли с помощью системы планирования RX-PLAN, совмещенной с магнитно-резонансным томографом «Образ-1». В зону облучения включали ложе удаленной опухоли и тазовые лимфоузлы. Лечение проводили методом односторонней ротации, расщепленным курсом. Разовая очаговая доза (РОД) составила 1,8—2,0 Гр, суммарная очаговая доза — 60—70 Гр. ДЛТ осуществлялась на фоне симптоматического лечения, гемотерапии, иммунокорригирующей терапии. Все больные прошли запланированную программу ДЛТ без выраженных местных и гематологических реакций и осложнений. Осуществляли динамическое наблюдение больных, включающее контроль уровня ПСА, пальцевое и ультразвуковое ректальное исследование.

Результаты и обсуждение

При изучении рекомендаций Европейской ассоциации урологов [6] при РПЖ выбор метода ле-

чения основывается на таких критериях, как возраст и планируемая продолжительность жизни, уровень ПСА, стадии заболевания и гистологической градации опухоли.

К какой же стадии относится инцидентальный РПЖ? Для ответа на этот вопрос обратимся к международной классификации РПЖ. Клинически бессимптомная опухоль относится к интракапсулярным стадиям T1a, T1b, T1c, однако при выполнении радикальной простатэктомии в 30—50% случаев после операции устанавливается внекапсулярная — T3 стадия РПЖ [7].

Важное прогностическое значение имеет гистологическая градация РПЖ. Наибольшую угрозу для жизни представляют низкодифференцированные опухоли (показатель Глисона более 7 баллов). В таких случаях вероятность местного распространения и риск смерти от рака в течение 10 лет равны 75% [8, 9]. М.И. Давыдов [2], проводя сопоставления морфологических процессов РПЖ, обнаруженного у 109 больных после аденомэктомии, пришел к заключению, что при стадии I (T1a) обнаруживается одиночный фокус карциномы до 10 мм, расположенный в толще или центре простаты. В стадии T1b определяется мультифокусно-диффузная карцинома с множественными очагами рака более 10 мм, обнаруживаемыми как в центре, так и на периферии органа.

Установлено, что микродиффузный низкодифференцированный РПЖ стадии T1b характеризуется агрессивным течением, способен к «перескакиванию» к высоким стадиям и у 60% больных в течение трех лет развивается метастазирование [4].

Большое прогностическое значение имеет размер опухоли. Считается общепризнанным, что до тех пор, пока опухоль не достигает 1 см³ (более 0,5% ее объема), она состоит из относительно дифференцированных клеток, остается неактивной и не имеет клинических проявлений. Напротив, при превышении этой практической величины в предстательной железе появляются малодифференцированные клетки, способные к быстрому метастазированию [10].

Учитывая тот факт, что РПЖ, случайно обнаруженный при аденомэктомии или аутопсии, имеет практически одинаковые характеристики, мы проанализировали литературные данные о частоте и размерах РПЖ, обнаруженного при аутопсии в разных возрастных группах. В литературном обзоре М. Ваггу и соавт. [11] представлены данные 1811 аутопсий, которые были получены в восьми последовательных сериях вскрытий с распределением умерших по возрастным группам. Исследования проводили без специального отбора; слу-

чаи, когда предположительный диагноз РПЖ был поставлен при жизни на основании клинических проявлений, исключались. Изучали 3 категории опухолей: интракапсулярные — менее 0,5 см³, интракапсулярные — более 0,5 см³ и экстракапсулярные — более 0,5 см³ (табл. 1).

В возрасте от 50 до 70 лет частота инцидентального рака составляет 37%. Клинически значимая опухоль обнаруживается у 14,8% мужчин, а у 4% опухоль выходит за пределы капсулы. Если все случайно обнаруженные на аутопсии карциномы предстательной железы у мужчин в возрасте 50—70 лет принять за 100%, то опухоли менее 0,5 см³ составляют 60%, а клинически значимые опухоли более 0,5 см³ составляют 40%. При этом у 30% опухоль будет локализованной (внутрикапсулярной), а у 10% — внекапсулярной (Т3—4). Анализ патологоанатомических исследований позволяет с большой вероятностью предположить возможную формулу инцидентального РПЖ Т1—3N0—1G₁₋₃.

Несмотря на то что инцидентальный рак не диагностируется до операции, вероятность его диагностики можно установить, проанализировав результаты скрининга, т.е. выявление РПЖ на профилактических осмотрах здоровых мужчин без симптоматики. Скрининг направлен на выявление клинически значимого РПЖ. Суммарно его информативность равна 4% (пальцевое ректальное исследование — 2%, ПСА — 3,8%, трансректальное УЗИ — 6%, трансректальная биопсия — 4%) [8, 11]. Таким образом, если даже использовать все методы скрининга, в 94—96% случаев инцидентальный РПЖ не может быть диагностирован до аденомэктомии. Основными критериями установки стадии заболевания являются морфологические данные: распространенность опухолевого процесса и гистологическая градация опухоли. Следует обратить внимание еще на один клинический признак — насколько легко выделяются аденоматозные узлы. При раке, растущем из периферии органа с прорастанием капсулы, отмечаются значительные трудности выделения аденоматозных узлов. Это является косвенным признаком РПЖ.

В литературе отсутствует единая точка зрения на лечение инцидентального рака. Одни авторы рекомендуют динамическое наблюдение, так как очаги рака микроскопические [12—14]. Другие авторы считают, что инцидентальный РПЖ представляет реальную угрозу для жизни

больного [1, 8, 15]. Поэтому независимо от стадии и гистологической градации карциномы после аденомэктомии сразу начинают гормональную терапию в объеме максимальной андрогенной блокады (МАО).

Н.Ф. Сергиенко и соавт. [16] в послеоперационном периоде всем больным с инцидентальным РПЖ проводят гормональное лечение и лучевую терапию, но без кастрации. И.А. Абоян и соавт. [17] после аденомэктомии или трансуретральной резекции предстательной железы выполняют орхиэктомию и проводят эстрогенотерапию в течение 2—3 мес, затем выполняют радикальную простатэктомию. Такая тактика предусмотрена только при высокодифференцированной аденокарциноме. R. Colombo и соавт. [18] указывают на значительные трудности и повышение частоты осложнений после радикальной простатэктомии у больных с предшествующими хирургическими вмешательствами на предстательной железе.

М.И. Давыдов [2] применяет дифференцированный подход к лечению больных с инцидентальным РПЖ. Если в отдаленных аденоматозных узлах имеется карцинома до 10 мм в диаметре, то за больным проводится только наблюдение. В тех случаях, когда имеются множественные очаги карциномы более 10 мм, больным проводится лечение по программе МАО.

В первой группе (табл. 2) 5 и более лет живы 50 (86,2%) пациентов, во второй — 17 (50%), в третьей — 19 (76%). В течение пяти лет после аденомэктомии умерли 32 (27,3%) пациента. Причиной смерти 25 (21,3%) больных явилось прогрессирование онкологического процесса, а 7 (5,9%) — сопутствующая патология. В общем из 117 больных с инцидентальным РПЖ живы 5 и более лет 85 (72,6%) пациентов. Изучение отдаленных результатов показало, что 5-летняя выживаемость при локализованном РПЖ в стадии Т1—2N0M0 значительно выше, чем при местно-распространенном Т3N0—1M0, и составила 83 и 41% соответственно.

Таблица 1. Частота случайных находок РПЖ при аутопсии [11]

Возраст, годы	общая	Распространенность РПЖ, % объем опухоли, см ³		
		<0,5	>0,5	>0,5 экстракапсулярные
40—49	12	7,2	3,5	1,3
50—59	15	9,0	4,4	1,6
60—69	22	13,2	6,4	2,4
70—79	39	23,4	11,4	4,2
80 и старше	43	25,8	12,6	4,6

Таблица 2. *Выживаемость больных инцидентальным РПЖ в зависимости от метода лечения*

Вид лечения	Число больных (%)	Умерли		Живы более 5 лет (%)
		1 год	3 года	
Аденомэктомия + наблюдение	58 (49,6)	4	4	50 (86,2)
Аденомэктомия + кастрация и гормонотерапия	34 (29,0)	7	10	17 (50)
Аденомэктомия + кастрация + лучевая терапия	25 (21,4)	2	4	19 (76)
Всего	117	13	18	86 (73,4)

На выживаемость больных с инцидентальным РПЖ достоверно влияла гистологическая градация опухоли. При G₁ 5-летняя выживаемость составила 82,4%, а при G₂₋₃ — только 50%.

Включение в программу лечения инцидентального РПЖ ДЛТ увеличило выживаемость с 50 до 76% (T > 2) по сравнению с только гормональной терапией (см. табл. 2).

татам сопоставима с радикальными методами лечения. Поэтому эти больные не нуждаются в дополнительной терапии.

4. Во всех остальных стадиях инцидентального РПЖ T1b—3N0—1M0G₁₋₃ лечение должно быть комбинированным и состоять из МАБ и дистанционной лучевой терапии.

Выводы

1. Частота выявления инцидентального РПЖ составляет 7,6%, опухоли соответствуют стадиям T1—3N0—1M0G₁₋₃.

2. Прогностически значимыми факторами у больных с инцидентальным РПЖ являются возраст, стадия и гистологическая градация опухоли, а также метод послеоперационного лечения.

3. Аденомэктомия, выполненная в T1aN0M0G₁ стадии инцидентального РПЖ, по резуль-

Литература

1. Переверзев А.С., Устинов А.Т., Шамседдин М.С. и др. Тактика лечения больных раком предстательной железы, выявленным при аденомэктомии. В кн.: Современные проблемы урологии: материалы VI международного конгресса урологов, посвященного 75-летию Харьковского института усовершенствования врачей. Под ред. проф. А.С. Переверзева. Харьков, Факт; 1998. с. 306—7.
2. Давыдов М.И. Латентная карцинома простаты. В кн.: Онкологическая урология: от научных исследований к клинической практике (Современные возможности диагностики и лечения опухолей предстательной железы, мочевого пузыря и почек). М.; 2004. с. 60—1.
3. Ильин К.А., Франк А.Г., Магер О.В., Усс А.Г. Инцидентальный рак предстательной железы. В кн.: Материалы VI научно-практической конференции «Актуальные вопросы лечения онкоурологических заболеваний». ГУ ГОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва, МРНЦ РАМН, Обнинск. 4—5 октября 2005. с. 89—90.
4. Портной А.С., Бегунов А.В. Рак предстательной железы (биология, гормонально-метаболические аспекты, диагностика). М.; 1997. с. 25—32.
5. Самсонов В.А. Опухоли

- и опухолеподобные образования предстательной железы (патологическая анатомия и гистологическая диагностика). М., Медицина; 1985. с. 17—8.
6. Лечение рака предстательной железы (версия для специалистов). Вместе против рака. Врачам всех специальностей 2007;(1—2):90—127.
7. Пушкарь Д.Ю. Радикальная простатэктомия. М., МЕДпресс-информ; 2004.
8. Матвеев Б.П. Клиническая онкоурология. М.; 2003. с. 482—91.
9. Переверзев А.С., Коган М.И. Рак предстательной железы; Харьков, Факт; 2004. с. 107—10.
10. Цыб А.Ф., Гришин Г.Н., Нестайко Г.В. Ультразвуковая томография и прицельная биопсия в диагностике опухолей таза. М., Кабур; 1994. с. 103—4.
11. Coley C.M., Barry M.J., Fleming C., Mulley A.G. Early detection of prostate cancer. Part: prior probability and effectiveness of test. The American College of Physicians. Ann Intern Med 1997;126:394—406.
12. Zoung-Kanyi J., Sow M., Affane Z.E. Afr Med 1990;29(288):411—4.
13. Jonson J.E. Naturlicher krankheitsverlauf beim unberndelten fruhnen Prostatakarczinom — die ovestrostudie. Praxis 2001;90:1507—14.
14. Дунаевский Я.Л., Дубов С.В.

Особенности лечения рака, выявленного при аденомэктомии. Тез. докл. пленума Всероссийского общества урологов. Саратов; 1994. с.156—7.

15. Красулин В.В., Серебряков С.М., Терентьев Ю.М. и др. Хирургическая тактика при раке предстательной железы, выявленном после аденомэктомии. Пленум Правления Российского общества урологов. Омск, 22—24 сентября 1999. с. 230—1.
16. Сергиенко Н.Ф., Шаплыгин Л.В., Романов К.Е. и др. Рак и аденома предстательной железы. В кн.: Актуальные вопросы лечения онкоурологических заболеваний: материалы 3-й Всероссийской конференции с участием стран СНГ. М., РОНЦ им. Н. Н.Блохина РАМН; 1999. с. 116—7.
17. Абоян И.А., Левин Э.Г., Павлов С.В. и др. Тактика лечения больных раком простаты клинической стадии А, С, гистологически верифицированным диагнозом после трансуретральной резекции простаты. Пленум Правления Российского общества урологов. Омск, 22—24 сентября 1999. с. 208—9.
18. Colombo R., Naspro R., Salonia A. et al. Radical prostatectomy after surgical treatment of prostate disease: clinical and functional. J Urol 2006;176(6):2459—63.