

Отдаленные онкологические результаты радикальной простатэктомии у пациентов с максимальным сроком наблюдения до 15 лет, соответствующих критериям активного наблюдения ERSPC (PRIAS)

Е.И. Велиев, О.Б. Лоран, Е.А. Соколов

Кафедра урологии и хирургической андрологии ГБОУ ДПО РМАПО МЗ РФ, Москва

Контакты: Егор Андреевич Соколов egor@yandex.ru

Одним из факторов, ограничивающих широкое принятие активного наблюдения (АН), является отсутствие консенсуса в отношении селекции пациентов. Исследована частота неблагоприятных гистологических находок, отдаленная общая и безрецидивная выживаемость у 152 пациентов, соответствующих критериям АН ERSPC (PRIAS) и перенесших позадилобную радикальную простатэктомию (РПЭ) в период с 1997 по 2010 г. Неблагоприятные гистологические характеристики выявлены у более 10 % пациентов, при медиане послеоперационного наблюдения 67 мес биохимический рецидив развился у 3 (2 %) пациентов. Пяти- и 10-летняя безрецидивная выживаемость составила 97 и 88,2 % соответственно. Гистологические и отдаленные онкологические результаты после РПЭ у пациентов, соответствующих критериям PRIAS, являются субоптимальными. Требуется дополнительные исследования, посвященные безопасности и эффективности применения АН в условиях отечественного здравоохранения.

Ключевые слова: рак предстательной железы, активное наблюдение, радикальная простатэктомия, биохимический рецидив

The long-term oncological results of radical prostatectomy in patients with a maximum follow-up of up to 15 years, who meet the ERSPC (PRIAS) criteria for active surveillance

E.I. Veliev, O.B. Loran, E.A. Sokolov

Department of Urology and Surgical Andrology, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of the Russian, Moscow

No consensus on how to select patients is one of the factors restricting the wide acceptance of active surveillance (AS). The frequency of unfavorable histological findings and long-term overall and relapse-free survival rates were studied in 152 patients who met the ERSPC [European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer] (PRIAS) criteria for AS and had undergone retropubic prostatectomy (RPE) in the period 1997 to 2010. Negative histological characteristics were found in more than 10 % of the patients, with the median postoperative follow-up of 67 months biochemical recurrence developed in 3 (2 %) patients. Five- and ten-year relapse-free survival rates were 97 and 88.2 %, respectively. Histological and long-term oncological results after RPE are suboptimal in the patients meeting the PRIAS criteria. There is a need for additional studies of the safety and efficiency of AS under conditions of Russian public health.

Key words: prostate cancer, active surveillance, radical prostatectomy, biochemical recurrence

Введение

Широкое внедрение скрининга рака предстательной железы (РПЖ) в начале 1990-х годов привело к существенному росту показателей заболеваемости. Так, в Европе РПЖ является наиболее часто встречающимся злокачественным новообразованием у мужчин и в 2-й причиной онкологической смертности [1]. В то же время с наступлением эры простатспецифического антигена (ПСА) число ежегодных смертей от РПЖ в США снизилось практически на 40 % [2]. В России последнее десятилетие ознаменовалось более чем 2-кратным приростом заболеваемости РПЖ с отсутствием тенденции к уменьшению смертности [3]. Скрининг и расширенные схемы биопсии предстательной железы (ПЖ) привели к увеличению числа пациентов с высокодифференцированным локализованным РПЖ малых размеров, потенциально не вы-

игрывающих от активного лечения. Гипердиагностика зачастую ведет к ненужному лечению, потенциально связанному с побочными эффектами, снижением качества жизни и экономическими затратами [4].

Активное наблюдение (АН) — стратегия, являющаяся альтернативой неотложному лечению [5]. Подход заключается в интенсивном мониторинге пациентов (контроль ПСА, динамические биопсии ПЖ) с переходом к лечению при прогрессировании заболевания. Имеющиеся на данный момент исследования демонстрируют удовлетворительные результаты АН без снижения лечебного эффекта последующих методов [6–8].

Факторами, ограничивающими применение АН, являются отсутствие консенсуса в идентификации подходящих кандидатов, невозможность достоверно оценить истинный биологический потенциал опухоли

на момент постановки диагноза, риск упущения преимуществ раннего радикального лечения.

Цель исследования — определение патологических исходов и отдаленных онкологических результатов у перенесших позадилодную радикальную простатэктомию (РПЭ) пациентов, соответствующих критериям АН согласно исследованию PRIAS (Prostate Cancer Research International: Active Surveillance Study) [9].

Материалы и методы

Ретроспективно изучена база данных, включающая предоперационную, периоперационную информацию и результаты наблюдения 1367 пациентов, перенесших позадилодную РПЭ в клиниках урологии ВМА им. С.П. Кирова в период с 1997 по 2003 г. и урологии и хирургической андрологии РМАПО с 2001 по 2010 г.

Критерии ERSPC (PRIAS), предложенные van der Bergh и соавт. [9]: клиническая стадия cT1cN0M0—cT2aN0M0, уровень ПСА ≤ 10 нг/мл, сумма баллов по шкале Глисона (индекс Глисона) $\leq 3+3$, положительных столбиков по данным биопсии (не менее 10 точек) ≤ 2 , плотность ПСА $\leq 0,2$ нг/мл/см³. Сто пятьдесят два пациента, не получавших неoadъювантную терапию и имевших полный набор входных характеристик, соответствовали вышеуказанным критериям и были включены в исследование (табл. 1). Гистологическая оценка после биопсии ПЖ/РПЭ проводилась в ГКБ им. С.П. Боткина либо в МНИОИ им. П.А. Герцена. Отметим, что 42 (27,6 %) из 152 пациентов, включенных в исследование, оперированы до 2006 г., таким образом, гистологическая градация (индекс Глисона) их опухолей проводилась без учета поправок, принятых в 2005 г. на международной конференции урологических патологов (Сан-Антонио, США). Биохимический рецидив определялся как повышение уровня ПСА после оперативного лечения $> 0,2$ нг/мл минимум в 2 последовательных измерениях. Изучалась частота неблагоприятных гистологических находок

Таблица 1. Характеристики пациентов, включенных в исследование

Характеристика	Группа исследования (n = 152)
Медиана возраста на момент операции, лет	64 (IQR 59–69)
Медиана предоперационного уровня ПСА, нг/мл	6 (IQR 4,9–7,2)
Медиана объема ПЖ, см ³	53,4 (IQR 41–67,4)
Медиана плотности ПСА, нг/мл/см ³	0,12 (IQR 0,08–0,15)
Медиана послеоперационного наблюдения, мес	67 (IQR 52–89)

Примечание. IQR — интерквартильный ранг.

после оперативного лечения (экстракапсулярная экстензия, инвазия в семенные пузырьки, положительный хирургический край, поражение лимфатических узлов (ЛУ), повышение индекса Глисона), частота биохимического рецидива. Общая (ОВ) и безрецидивная выживаемость (БРВ) оценивались по методу Каплана–Майера. Для статистической обработки информации использовалось программное обеспечение Wizard Pro 1.3.5 (McKinney, TX, USA) и GraphPad Prism 6 (GraphPad Software Inc, La Jolla, CA, США).

Результаты

Медиана послеоперационного наблюдения составила 67 мес (интерквартильный ранг (IQR) 52–89 мес), максимальный срок наблюдения — 189 мес. Частота неблагоприятных гистологических находок иллюстрирована в табл. 2. Экстракапсулярное распространение опухоли отмечено у 7 (4,6 %) пациентов, инвазия в семенные пузырьки у 2 (1,3 %) пациентов, у 1 (0,7 %) пациента выявлен метастаз в 1 из ЛУ левой запирающей ямки без инвазии в капсулу; также у 1 (0,7 %) пациента не выявлено опухолевого поражения по данным гистологического исследования (pT0) (рис. 1). Увеличение индекса Глисона после операции имело место у 12 (7,9 %) пациентов, причем в 7 (4,6 %) случаях индекс Глисона равнялся 7 (3 + 4), в 3 (2 %) — 7 (4 + 3) и в 2 (1,3 %) ≥ 8 . Положительный хирургический край выявлен у 8 (5,2 %) пациентов. Всего неблагоприятных гистологических находок

Таблица 2. Неблагоприятные гистологические находки

Находка	Число пациентов (%)
Экстракапсулярная экстензия	7 (4,6)
Инвазия в семенные пузырьки	2 (1,3)
Положительный хирургический край	8 (5,2)
Поражение ЛУ	1 (0,7)
Увеличение индекса Глисона	12 (7,9)

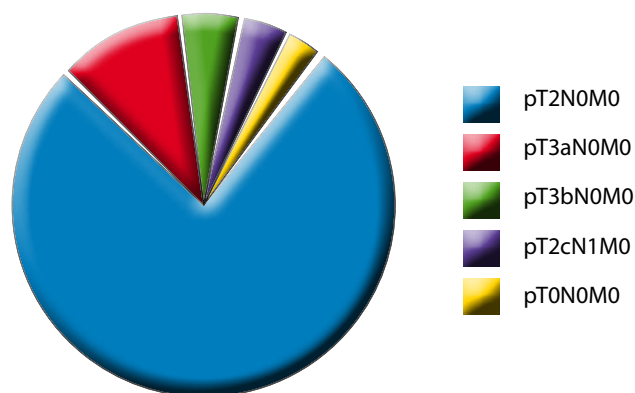


Рис. 1. Распределение пациентов по стадиям (pTNM)

гоприятные гистологические характеристики опухоли обнаружены у 22 (14,5%) пациентов (в 15 случаях — одна, в 6 — две и в 1 случае — три). Примечательно, что при медиане послеоперационного наблюдения 64 мес (IQR 51–74 мес) ни у одного из пациентов с неблагоприятными гистологическими находками после РПЭ не развился биохимический рецидив.

Всего за время наблюдения умерли 9 (5,9 %) пациентов (рис. 2), из них 5 (3,2 %) — от сердечно-сосудистых заболеваний, 3 (2 %) — от другой онкологической патологии, 1 (0,7 %) — в результате травмы; РПЖ не явился причиной смерти ни в одном случае. Десятилетняя ОВ составила 89,5 %, медиана времени до смерти — 76 мес (IQR 26–88 мес). Биохимический рецидив диагностирован у 3 (2 %) пациентов в срок от 20 до 54 мес после оперативного вмешательства (рис. 3). Два пациента из 3 имели стадию pT2bN0M0, 1 — стадию pT2cN0M0; послеоперационный индекс Глисона равнялся 6 (3 + 3), хирургический край был отрицательным у всех пациентов с рецидивом. Отметим, что 2 пациента с развившимся биохимическим рецидивом были оперированы до принятия модифицированной системы Глисона в 2005 г. Отдаленные метастазы не выявлены ни у одного из пациентов. Пятилетняя БРВ составила 97 %, 10-летняя БРВ — 88,2 %.

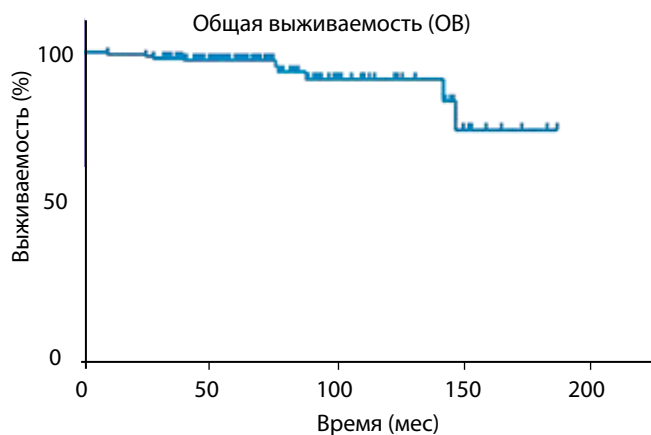


Рис. 2. ОВ в исследуемой группе пациентов



Рис. 3. БРВ в исследуемой группе пациентов

Обсуждение

Одним из негативных последствий эры ПСА-скрининга является тенденция к гипердиагностике индолентного РПЖ очень низкого риска, не требующего неотложного лечения [10]. Так, по данным Shroder и соавт., для предотвращения 1 смерти от РПЖ к 11-летнему сроку наблюдения необходимо обследовать 1055 мужчин и выявить 37 случаев заболевания [11]. АН — стратегия, потенциально способная снизить число пациентов, получающих ненужное, чрезмерное лечение. Одним из факторов, ограничивающих широкое принятие АН, является отсутствие единого мнения в селекции подходящих пациентов. Критерии разнятся от строгих, таких как критерий Johns Hopkins [12] (сT1c, индекс Глисона $\leq 3 + 3$, 2 и менее положительных биоптата, ≤ 50 % поражения 1 биоптата, плотность ПСА $\leq 0,15$ нг/мл/см³), до сравнительно мягких (критерий Royal Marsden Hospital [13]: сT1c–T2a, уровень ПСА ≤ 15 нг/мл, индекс Глисона $\leq 3 + 4$, ≤ 50 % положительных биоптатов). В то же время предшествующие исследования указывают на относительно высокую частоту неблагоприятных гистологических находок у соответствующих критериям PRIAS пациентов после РПЭ (увеличение индекса Глисона от 25,6 до 51,7 %, экстракапсулярная экстензия от 4,5 до 42,4 %, инвазия в семенные пузырьки от 0 до 5 %, поражение ЛУ от 0 до 1 %, положительный хирургический край от 11,5 до 47,5 %) при благоприятном прогнозе в отношении частоты биохимического рецидива (при медиане наблюдения от 32,5 до 43,5 мес 5-летняя БРВ составила от 91,2 до 97 %) [14–16]. Наше исследование характеризуется значительно большей медианой послеоперационного наблюдения, сравнительно низкой частотой неблагоприятных гистологических находок и высокой БРВ.

АН как лечебная стратегия не лишено негативных аспектов, таких как повышенный уровень клинически значимых депрессий и беспокойства пациентов [17, 18], необходимость повторных биопсий с потенциально возможными осложнениями [19], риск недооценки клинически значимой опухоли и др. Частота отрицательных гистологических находок указывает на необходимость более детального обследования и стадирования пациентов перед выбором АН в качестве лечебной стратегии, в том числе возможного применения функциональной магнитно-резонансной томографии [20]. Отсутствие исследований, посвященных безопасности АН в условиях отечественного здравоохранения, является еще одним фактором, ограничивающим его применение.

Заключение

Патологические и онкологические исходы после РПЭ у пациентов, соответствующих критериям ERSPC (PRIAS), являются субоптимальными (неблагоприят-

ные гистологические находки встречаются у более 10 % пациентов, 5- и 10-летняя БРВ составила 97 и 88,2 % соответственно). Требуется дополнительные исследования, посвященные безопасности и эф-

фективности применения активного наблюдения в условиях отечественного здравоохранения. Прецизионное обследование и стадирование опухоли необходимо при селекции пациентов для АН.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Boyle P., Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe 2004. *Ann Oncol* 2005;16:481–8.
2. Jemal A., Siegel R., Xu J. et al. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010;60:277–300.
3. Чиссов В.И., Русаков И.Г. Заболеваемость раком предстательной железы в Российской Федерации. Экспер и клин урол 2011;2–3:6–7.
4. Welch H.G., Black W.C. Overdiagnosis in cancer. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:605–13.
5. Cooperberg M.R., Carroll P.R., Klotz L. Active surveillance for prostate cancer: progress and promise. *J Clin Oncol* 2011;29:3669–76.
6. Tosoian J.J., Trock B.J., Landis P. et al. Active surveillance program for prostate cancer: an update of the Johns Hopkins experience. *J Clin Oncol* 2011;29:2185–90.
7. Cooperberg M.R., Cowan J.E., Hilton J.F. et al. Outcomes of active surveillance for men with intermediate-risk prostate cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:228–34.
8. Satkunasingam R., Kulkarni G.S., Zlotta A.R. et al. Pathological, oncologic and functional outcomes of radical prostatectomy following active surveillance. *J Urol* 2013;190:91–6.
9. van den Bergh R.C., Väsäräinen H., van der Poel H.G. et al. Short-term outcomes of the prospective multicentre 'Prostate Cancer Research International: Active Surveillance' study. *BJU Int* 2010;105:956–62.
10. Draisma G., Boer R., Otto S.J. et al. Lead times and overdiagnosis due to prostate-specific antigen screening: estimates from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:868–78.
11. Schroder F.H., Hugosson J., Roobol M.J. et al. Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. *N Engl J Med* 2012;366:981–90.
12. Tosoian J.J., Trock B.J., Landis P. et al. Active surveillance program for prostate cancer: an update of the Johns Hopkins experience. *J Clin Oncol* 2011;29:2185–90.
13. van As N.J., Norman A.R., Thomas K. et al. Predicting the probability of deferred radical treatment for localised prostate cancer managed by active surveillance. *Eur Urol* 2008;54:1297–305.
14. Pinheiro L., Farinha R., Silva T. et al. Pathological features after radical prostatectomy for low risk prostate cancer candidates to active surveillance. *Eur Urol Suppl* 2007;6(2):279.
15. Mitsuzuka K., Narita S., Koie T. et al. Pathological and biochemical outcomes after radical prostatectomy in men with low-risk prostate cancer meeting the Prostate Cancer International: Active Surveillance criteria. *BJU Int* 2013;111(6):914–20.
16. Suardi N., Capitanio U., Briganti A. et al. Outcome of patients potentially suitable for active surveillance undergoing radical prostatectomy as first treatment choice. *J Urol Suppl* 2010;183(4):673.
17. Watts S.D., Leydon G., Ridout A.J. et al. The prevalence of depression and anxiety in men undergoing active surveillance for prostate cancer. *Eur Urol Suppl* 2013;12:275.
18. Klotz L. Active surveillance, quality of life, and cancer-related anxiety. *Eur Urol* 2013;64:37–40.
19. Fujita K., Landis P., McNeil B.K. et al. Serial prostate biopsies are associated with an increased risk of erectile dysfunction in men with prostate cancer on active surveillance. *J Urol* 2009;182:2664–29.
20. Coffin G., Ploussard G., Cortesse A. et al. Does initial prostate functional MRI impact on treatment choice for patients on active surveillance? *Eur Urol Suppl* 2012;11:e765.