

# Оценка факторов гетерогенности рака предстательной железы низкой степени злокачественности у пациентов до и после радикальной простатэктомии

Е.И. Велиев<sup>1,2</sup>, Д.А. Гончарук<sup>1</sup>, Е.А. Соколов<sup>1,2</sup>, Е.В. Ивкин<sup>2</sup>, О.В. Паклина<sup>2</sup>, Г.Р. Сетдикова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

<sup>2</sup>ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 5

Контакты: Дмитрий Александрович Гончарук gonch.urology@yandex.ru

**Цель исследования** – определить степень гетерогенности рака предстательной железы с суммой баллов по шкале Глисона (индекс Глисона) 6 (3 + 3) путем оценки отдаленных онкологических результатов, несовпадения до- и послеоперационной степени агрессивности заболевания, дооперационной клинической составляющей.

**Материалы и методы.** В исследование были включены 528 пациентов с клинически локализованным раком предстательной железы и дооперационным индексом Глисона 6 (3 + 3). Все пациенты были распределены на 3 группы: 1-я группа (n = 151) – больные с плотностью простатического специфического антигена (ПСА) <0,15 нг/мл/см<sup>3</sup>, ≤4 положительных биоптата, <50 % поражения биопсийных столбиков; 2-я группа (n = 229) – больные с уровнем ПСА <10 нг/мл; 3-я группа (n = 148) – больные с уровнем ПСА >10 нг/мл.

**Результаты.** Статистически значимые различия между 1-й и 2-й группами наблюдались только при оценке скорости прироста уровня ПСА (p <0,017). Медиана времени до развития биохимического рецидива (БХР) в популяции исследования составила 12 (3–77) мес. БХР в 1-й группе отмечен у 1,98 % пациентов, во 2-й и 3-й группах – у 7,86 и 14,19 % пациентов соответственно. Статистически значимые различия во времени наступления БХР в течение 2 лет после операции обнаружены между 1-й и 2-й группами (p = 0,002) и 1-й и 3-й группами (p = 0,0001). Увеличение степени злокачественности после операции в 1-й группе определялось только у 13 % пациентов, во 2-й – у 27 %, в 3-й – у 43 %. Вклад большей послеоперационной степени злокачественности рака предстательной железы в развитие БХР в 1-й группе составил 1,32 % (2 из 3 пациентов). Таким образом в 1-й группе в случае истинного индекса Глисона 6 (3 + 3) вероятность БХР составила 0,66 %.

**Заключение.** Скорость прироста ПСА до операции показала статистические различия между 1-й и 2-й группами. На основании отдаленных онкологических результатов после операции среди групп исследования прослеживается гетерогенное «поведение» опухоли. Наименьшие частоту повышения индекса Глисона и вероятность развития БХР после операции продемонстрировала 1-я группа по сравнению со 2-й и 3-й группами. Эти результаты могут быть полезны в разработке индивидуального плана лечения пациента.

**Ключевые слова:** рак предстательной железы, кинетика простатического специфического антигена, биопсия предстательной железы, биохимический рецидив

**Для цитирования:** Велиев Е.И., Гончарук Д.А., Соколов Е.А. и др. Оценка факторов гетерогенности рака предстательной железы низкой степени злокачественности у пациентов до и после радикальной простатэктомии. Онкоурология 2020;16(3):70–9.

DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-3-70-79



## Evaluation of heterogeneous factors of low-grade prostate cancer in patients before and after radical prostatectomy

E.I. Veliev<sup>1,2</sup>, D.A. Goncharuk<sup>1</sup>, E.A. Sokolov<sup>1,2</sup>, E.V. Ivkin<sup>2</sup>, O.V. Paklina<sup>2</sup>, G.R. Setdikova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia;

<sup>2</sup>S.P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department; 52<sup>nd</sup> Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia

**Objective:** to determine the degree of heterogeneity of prostate cancer Gleason 6 (3 + 3) by assessing: long-term oncological results, mismatch of pre- and postoperative degree of prostate cancer aggressiveness, preoperative clinical component.

**Materials and methods.** 528 patients with clinically localized prostate cancer and Gleason's preoperative score of 6 (3 + 3). All patients were divided into 3 groups: group 1 (n = 151) – Gleason 6, prostate specific antigen (PSA) density <0.15 ng/ml/cm<sup>3</sup>, ≤4 positive biopsy cores, <50 % lesion of the biopsy cores, group 2 (n = 229) – Gleason 6, PSA <10 ng/ml and group 3 (n = 148) – Gleason 6, PSA >10 ng/ml.

**Results.** Statistically significant differences between group 1 and group 2 were observed only when assessing PSA velocity (p <0.017). The median time to the development of biochemical relapse (BCR) in the study population was 12 (3–77) months. BCR in group 1 was observed

in 1.98 % of patients, in group 2 and 3 — 7.86 and 14.19 %, respectively. Statistically significant differences in the time of onset of BCR within 2 years after surgery were found between groups 1 and 2 ( $p = 0.002$ ) and group 1 and 3 ( $p = 0.0001$ ). An increase in the degree of malignancy after surgery in group 1 was determined only in 13 % of patients, in group 2 in 27 %, in group 3 in 43 % of patients. The contribution of a greater postoperative degree of malignancy of prostate cancer to the development of BCR in group 1 was 1.32 % (2 out of 3 patients). Thus, in group 1 in the case of true Gleason 6 (3 + 3), the probability of BCR was 0.66 %.

**Conclusion.** PSA velocity before surgery showed a statistical difference between groups 1 and 2. Based on long-term oncological results after surgery, heterogeneous behavior of the tumor is observed among the study groups. Group 1 in comparison with group 2 and 3 showed the lowest frequency of increase in the Gleason score and the likelihood of developing BCR after surgery. These results may be useful in planning an individual patient treatment plan.

**Key words:** prostate cancer, prostate specific antigen kinetics, prostate biopsy, biochemical recurrence

**For citation:** Veliev E.I., Goncharuk D.A., Sokolov E.A. et al. Evaluation of heterogeneous factors of low-grade prostate cancer in patients before and after radical prostatectomy. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2020;16(3):70–9. (In Russ.).

## Введение

В рутинной урологической практике диагностика рака предстательной железы (РПЖ) заключается в выполнении биопсии предстательной железы (ПЖ) при повышении уровня общего простатического специфического антигена (ПСА) и/или наличии подозрительных изменений при пальцевом ректальном исследовании. Главным недостатком ПСА является низкая специфичность в отношении РПЖ, что может приводить к ненужным биопсиям. Для улучшения характеристик ПСА ранее были разработаны наиболее доступные и не затратные биохимические маркеры: плотность ПСА, производные кинетики ПСА — скорость прироста уровня ПСА (ПСАС) и время удвоения ПСА (ПСАВУ).

Клиническая стадия, сумма баллов по шкале Глисона (индекс Глисона) и уровень ПСА — самые значимые предикторы агрессивности РПЖ [1]. Однако индекс Глисона при биопсии выставляется по потенциально гетерогенному участку опухоли и не позволяет оценить весь объем и агрессивность очага поражения по сравнению с исследованием всего макропрепарата после операции [2]. Таким образом, биопсия не может дать точную оценку анатомическим, функциональным и физиологическим характеристикам РПЖ, особенно таким как размер, локализация и морфология опухолевого поражения. По данным некоторых исследований, увеличение индекса Глисона 6 (3 + 3) после операции может достигать 59 % [3–5]. По этим причинам для более точного выявления нуждающихся в активном лечении пациентов необходимы новые прогностические предикторы и маркеры.

В целом раннее выявление РПЖ и правильная стратификация риска с наименьшей вероятностью ошибки выборки являются краеугольным камнем успешной диагностики. Ключевой вопрос, который возникает в рутинной урологической практике при наличии у пациента РПЖ с индексом Глисона 6, — лечить или не лечить пациента. Для этого важно соблюсти баланс между приоритетными целями лече-

ния и возможными послеоперационными осложнениями.

Понятие ПСА-рецидива (биохимического рецидива, БХР) широко используется в качестве промежуточного исхода после радикальной простатэктомии (РПЭ) при наблюдении за пациентами после оперативного вмешательства. Большинство БХР развиваются в первые несколько лет после оперативного лечения, до 94 % всех БХР возникают в первые 5 лет после РПЭ [6].

Установлено, что индекс Глисона имеет фундаментальное значение для прогнозирования течения РПЖ и оценки результатов его лечения. Доля компонента Глисона 4 в удаленной ПЖ все чаще рассматривается как фактор прогнозирования БХР и раковоспецифической смертности. Согласно текущей классификации Глисона индекс 6 (3 + 3) несет в себе минимальный долгосрочный риск прогрессирования или смерти от РПЖ. Риск БХР и раковоспецифической смертности возрастает с увеличением пропорций компонента Глисона 4 в удаленном препарате от индекса Глисона 6 (3 + 3) с третичным компонентом 4 (т.е. менее 5 % компонента 4) до индекса Глисона 7 (3 + 4), 7 (4 + 3), 8 (4 + 4) и 9 (5 + 4). Увеличение количества компонента Глисона 4 может быть обусловлено как появлением клеток-клонов Глисона 4, так и эволюцией компонента раковых клеток из компонента Глисона 3 в компонент Глисона 4 [7]. Наличие или преобладание компонента Глисона 4 имеет большую клиническую значимость ввиду худших онкологических результатов. Соответственно, предсказание истинной степени агрессивности заболевания на долечебном этапе считается лучшим контролем РПЖ. Кроме этого, есть предположение, что компонент Глисона 4 растет в объеме с большей скоростью, чем компонент Глисона 3 [7], что может иметь большую тенденцию к местно-распространенному процессу и метастазированию (см. рисунок).

В 1992 г. Н.В. Carter и соавт. ввели в рутинную урологическую практику ПСАС и сообщили, что у мужчин с уровнем ПСА 4–10 нг/мл ПСАС >0,75 нг/мл/год

является значимым предиктором обнаружения РПЖ с чувствительностью и специфичностью 72 и 95 % соответственно [8]. В 2006 г. в другом исследовании Н.В. Carter и соавт. показали, что у 980 мужчин (124 мужчины с РПЖ) с ПСАС >0,35 нг/мл/год за 10–15 лет до верификации риск смерти от РПЖ был значительно выше, чем при ПСАС <0,35 нг/мл/год (относительный риск 4,7; 95 % доверительный интервал 1,3–16,5;  $p = 0,02$ ) [9]. В исследовании 2013 г. сообщалось, что долговременное определение ПСАС вместе с оценкой исходного уровня ПСА может улучшить классификацию риска РПЖ и смертности от него [10].

При системном обзоре применения ПСАС до начала лечения А.А. Vickers и соавт. в 2009 г. заключили, что во многих исследованиях существуют недостатки и ограничения. Кроме этого, ПСАС у не леченых мужчин дает больше предсказательной информации по сравнению с ПСА [11]. При раннем выявлении РПЖ Национальная всеобщая онкологическая сеть (NCCN) рекомендует определять ПСАС. Мужчинам с высокой ПСАС (>0,35 нг/мл/год) рекомендуется проведение биопсии ПЖ даже при отсутствии других показаний. В 2011 г. А.А. Vickers и соавт. пересмотрели рекомендации и снова не обнаружили подтверждающие результаты [12]. В большой когорте активного наблюдения (PRIAS) ПСАВУ <3 лет стал одним из показаний для начала активного лечения [13]. По данным других исследований это пороговое значение также является оптимальным [14, 15]. С учетом гипотезы о гетерогенности РПЖ с клинической градацией по шкале Глисона 6 (3 + 3) мы выполнили анализ, целью которого было выявить и определить степень данной гетерогенности внутри этой группы пациентов на основании отдаленных онкологических результатов и дооперационной кинетики биохимических показателей крови.

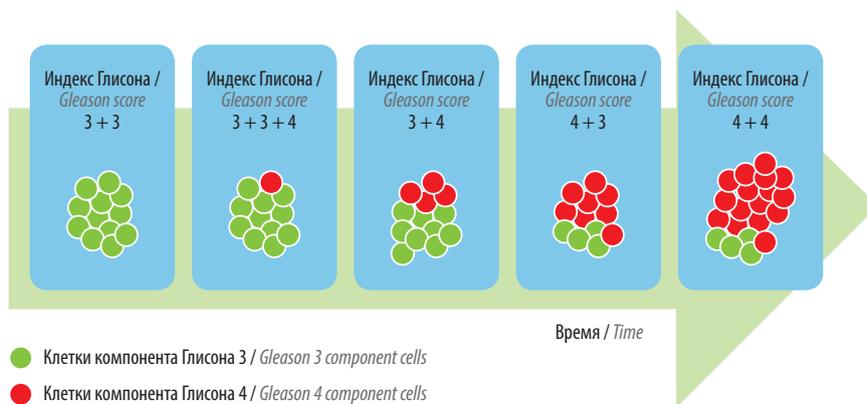
**Цель исследования** – определить степень гетерогенности РПЖ с индексом Глисона 6 (3 + 3) путем оценки отдаленных онкологических результатов, несовпадения до- и послеоперационной степени агрессивности РПЖ, дооперационной клинической составляющей.

**Материалы и методы**

Среди 1000 пациентов с РПЖ, подвергнутых РПЭ в период с января 2012 г. по декабрь 2017 г., выделили 528 пациентов с клинически локализованным РПЖ и дооперационным индексом Глисона 6 (3 + 3). Все пациенты были распределены на 3 группы: 1-я группа ( $n = 151$ ) – больные с плотностью ПСА <0,15 нг/мл/см<sup>3</sup>, ≤4 положительных биоптата, <50 % поражения биопсийных столбиков; 2-я группа ( $n = 229$ ) – больные с уровнем ПСА <10 нг/мл; 3-я группа ( $n = 148$ ) – больные с уровнем ПСА >10 нг/мл (табл. 1). Сбор информации о до- и послеоперационной динамике уровня ПСА осуществляли незаинтересованной стороной. Были оценены данные кинетики дооперационного уровня ПСА во всей популяции пациентов. Дооперационную динамику уровня ПСА определяли у 30 пациентов 1-й группы, у 75 – 2-й и у 48 – 3-й.

**Результаты**

**Биохимический рецидив и безрецидивная выживаемость.** Медиана послеоперационного наблюдения для общей группы пациентов составила 34 мес (максимальный срок наблюдения 83 мес). БХР определяли как повышение уровня ПСА после оперативного лечения >0,2 нг/мл минимум в 2 последовательных измерениях [16]. Медиана времени до развития БХР в популяции исследования составила 12 (3–77) мес. В наших предыдущих исследованиях было установлено, что подавляющее большинство БХР выявлено



Преобладание компонента Глисона 4 у клеток рака предстательной железы с течением времени за счет более активной пролиферации злокачественных клеток и увеличения общего объема опухоли по сравнению с клетками рака предстательной железы компонента Глисона 3. Индекс Глисона – сумма баллов по шкале Глисона  
 Increasing proportion of the Gleason 4 component in prostate cancer cells due to more active proliferation of malignant cells and an increase in the total volume of the tumor compared to Gleason 3 component. Gleason score – sum of Gleason grades

Таблица 1. Характеристика пациентов, оценка послеоперационной активности РПЖ

Table 1. Patient characteristics and assessment of PCa postoperative activity

Характеристика Characteristic	1-я группа 1 <sup>st</sup> group	2-я группа 2 <sup>nd</sup> group	3-я группа 3 <sup>rd</sup> group
Критерии групп Grouping criteria	Плотность ПСА <0,15 нг/мл/см <sup>3</sup> ; ≤4 положительных биоптатов; <50 % положительных биоптатов PSA density <0.15 ng/mL/cm <sup>3</sup> ; ≤4 positive biopsies; <50 % positive biopsies	Уровень ПСА <10 нг/мл PSA level <10 ng/mL	Уровень ПСА ≥10 нг/мл PSA level ≥10 ng/mL
Число пациентов, <i>n</i> (%) Number of patients, <i>n</i> (%)	151 (28,6)	229 (43,4)	148 (28,0)
Индекс Глисона по данным биопсии Biopsy Gleason score	6 (3 + 3)		
Медиана уровня ПСА (диапазон), нг/мл Median PSA level (range), ng/mL	5,7 (1,1–21,27)	7 (2,9–9,7)	14 (10–76)
БХР, <i>n</i> (%) BCR, <i>n</i> (%)	3 (2,0)	20 (8,7)	24 (16,2)
БХР в течение первых 2 лет наблюдения, <i>n</i> (%) BCR within the first 2 years of follow-up, <i>n</i> (%)	2 (1,3)	18 (7,9)	21 (14,2)
Метастазирование в течение 2 лет после операции, <i>n</i> Metastasis within 2 years after surgery, <i>n</i>	0	1	1
Смерть от РПЖ в течение 2 лет после операции, <i>n</i> Death due to PCa within 2 years after surgery, <i>n</i>	0	0	1
Медиана безрецидивной выживаемости у пациентов с БХР в течение 2 лет после операции (диапазон), мес Median relapse-free survival in patients who developed BCR within 2 years after surgery (range), months	18 (12–24)	12 (6–24)	6 (3–24)

**Примечание.** РПЖ – рак предстательной железы; ПСА – простатический специфический антиген; БХР – биохимический рецидив.

**Note.** PCa – prostate cancer; PSA – prostate-specific antigen; BCR – biochemical recurrence.

в первые 2 года после РПЭ, а рецидив в течение первого года сопровождался наибольшей частотой клинической прогрессии, метастазирования и смерти от РПЖ [17]. Из общего числа прооперированных пациентов БХР наблюдался у 47 пациентов, у 43 (89 %) из которых он развился в течение первых 2 лет с момента операции. Наименьшее количество БХР отмечалось в 1-й группе – 1,3 %, в 2-й и 3-й группах – 7,86 и 14,19 % соответственно. Показатели безрецидивной выживаемости в течение 2 лет после операции также различались между группами (см. табл. 1).

По критерию Манна–Уитни обнаружены статистические различия во времени наступления БХР между 1-й и 2-й группами ( $p = 0,002$ ), 1-й и 3-й группами ( $p = 0,0001$ ); между 2-й и 3-й группами статистических различий не выявлено ( $p = 0,031$ ) (табл. 2).

С клинической точки зрения идентификация различий между 1-й и 3-й группами не сильно важна, так как уровень ПСА >10 нг/мл уже определяется как промежуточный или высокий риск РПЖ. Определение различий между 1-й и 2-й группами имеет большее значение. В течение 2 лет наблюдения после операции в 1-й группе не зафиксировано ни метастатического поражения, ни смерти от РПЖ.

Таким образом на основании онкологических результатов между исследуемыми группами прослеживается гетерогенное «поведение» РПЖ с индексом Глисона 6 (3 + 3). С учетом статистических различий в отдаленных онкологических результатах среди групп дальнейший анализ гетерогенности РПЖ низкой степени злокачественности основывается на выделении 1-й группы.

**Таблица 2.** Оценка статистических различий во времени наступления БХР между группами по критерию Манна–Уитни

**Table 2.** Differences in the time to BCR between the groups evaluated by the Mann–Whitney U-test

Показатель Characteristic	p		
	между 1-й и 2-й группами between 1 <sup>st</sup> and 2 <sup>nd</sup> groups	между 1-й и 3-й группами between 1 <sup>st</sup> and 3 <sup>rd</sup> groups	между 2-й и 3-й группами between 2 <sup>nd</sup> and 3 <sup>rd</sup> groups
Время наступления БХР в течение 2 лет Time to BCR within 2 years	0,002*	0,0001*	0,031

\*Значимые результаты  $p < 0,017$ .

\* Significant differences  $p < 0.017$ .

**Примечание.** БХР – биохимический рецидив.

**Note.** BCR – biochemical recurrence.

**Степень агрессивности РПЖ до и после операции.**

Средний возраст пациентов составил 62,8 года (медиана 63 (44–79) года). Средний уровень ПСА в 1-й группе – 6,37 (1,29–21,27) нг/мл, во 2-й – 7,04 (1,6–9,7) нг/мл, в 3-й – 16,97 (10–76,18) нг/мл. Медиана объема ПЖ по данным ультразвукового исследования/магнитно-резонансной томографии составила 42 см<sup>3</sup>. Среднее количество биопсийных столбиков – 12,9 (табл. 3).

Статистически достоверных различий в возрасте, количестве точек при биопсии не выявлено. Среднее число пораженных биоптатов различалось только в 1-й группе (см. табл. 3). Объем ПЖ различался в группах исследования. В 1-й группе только у 20 (13,24 %) пациентов зафиксировано повышение индекса Глисона при послеопера-

ционном гистологическом исследовании. Важно отметить, что увеличение степени злокачественности после операции в 1-й группе определялось только до индекса Глисона 7, при этом компонент 3 преобладал у 19 пациентов, компонент 4 – у 1; повышение до индексов Глисона 8, 9 или 10 не зарегистрировано. Во 2-й группе увеличение индекса Глисона при итоговом гистологическом исследовании наблюдалось в 62 (27 %) случаях, что в 2 раза выше, чем в 1-й группе. Повышение во 2-й группе индекса Глисона до 3 + 4 имело место у 52 (22,7 %) пациентов, компонент 4 преобладал у 7 (3 %) пациентов, индекс Глисона 8 (4 + 4) зафиксирован у 2 (0,87 %) пациентов, 9 (4 + 5) – у 1 (0,43 %). Повышение агрессивности после операции в 3-й группе отмечено у 64 (43 %) пациентов, что является

**Таблица 3.** Характеристика пациентов, степень агрессивности до и после операции

**Table 3.** Patient characteristics and cancer aggressiveness before and after surgery

Характеристика Characteristic	1-я группа 1 <sup>st</sup> group	2-я группа 2 <sup>nd</sup> group	3-я группа 3 <sup>rd</sup> group
Медиана возраста, лет Median age, years	64	63	63
Медиана индекса массы тела, кг/м <sup>2</sup> Median body mass index, kg/m <sup>2</sup>	27,44	27,11	27,68
Медиана уровня ПСА (диапазон), нг/мл Median PSA level (range), ng/mL	5,7 (1,29–21,27)	7 (1,6–9,7)	14 (10–76,18)
Средний уровень ПСА, нг/мл Mean PSA level, ng/mL	6,37 (1,29–21,27)	7,04 (1,6–9,7)	16,97 (10–76,18)
Медиана объема предстательной железы, см <sup>3</sup> Median prostate volume, cm <sup>3</sup>	42		
	55	36,8	39,5
Среднее число биопсийных столбиков, n Mean number of biopsy samples, n	12,9		
	13,6	12,5	12,6
Среднее число положительных биопсийных столбиков, n Mean number of positive biopsy samples, n	3,5		
	2	4	4
Индекс Глисона по данным биопсии Biopsy Gleason score	3 + 3		

Характеристика Characteristic	1-я группа 1 <sup>st</sup> group	2-я группа 2 <sup>nd</sup> group	3-я группа 3 <sup>rd</sup> group
Увеличение индекса Глисона после радикальной простатэктомии, n (%): Increase in the Gleason score after radical prostatectomy, n (%):	146 (27,65)		
до 3 + 4 up to 3 + 4	20 (13,24)	62 (27)	64 (43,24)
до 4 + 3 up to 4 + 3	19 (12,6)	52 (22,7)	49 (33,1)
до 4 + 4 up to 4 + 4	1 (0,64)	7 (3)	8 (5,4)
до 5 + 4 up to 5 + 4	—	2 (0,87)	5 (3,38)
до 5 + 4 up to 5 + 4	—	1 (0,43)	2 (1,35)
БХР, n (%) BCR, n (%)	3 (1,98)	20 (8,73)	24 (16,21)
БХР у пациентов с индексом Глисона >6 после операции, n (%) BCR in patients with Gleason score >6 after surgery, n (%)	2 (1,32)	7 (3,05)	12 (8,1)
БХР у пациентов с истинным (послеоперационным) индексом Глисона 6, n (%) BCR in patients with true (postoperative) Gleason score 6, n (%)	1 (0,66)	13 (5,67)	12 (8,1)

**Примечание.** ПСА – простатический специфический антиген; индекс Глисона – сумма баллов по шкале Глисона; БХР – биохимический рецидив.

**Note.** PSA – prostate-specific antigen; Gleason score – sum of Gleason grades; BCR – biochemical recurrence.

самым высоким показателем среди всех групп с клиническим/биопсийным индексом Глисона 6 (3 + 3). Увеличение индекса Глисона в 3-й группе до 3 + 4 наблюдалось в 49 (33,1 %) случаях, компонент 4 преобладал у 8 (5,4 %) пациентов, индекс Глисона 8 (4 + 4) отмечен у 5 (3,38 %) пациентов, 9 (5 + 4) – у 2 (1,35 %).

Самым важным моментом считается оценка вклада большей послеоперационной агрессивности РПЖ в развитие БХР. Так, в 1-й группе из 3 (1,98 %) пациентов с БХР

и индексом Глисона 6 по данным биопсии увеличение степени агрессивности после операции наблюдалось у 2 (1,32 %) больных и только у 1 (0,66 %) пациента с послеоперационным истинным компонентом Глисона 3. Таким образом, 1-й группе в случае истинного индекса Глисона 6 (3 + 3) вероятность БХР составила 0,66 %.

**Кинетика уровня ПСА.** Дооперационная динамика уровня ПСА в 1-й группе определялась у 30 пациентов, во 2-й группе – у 75, в 3-й группе – у 48 (табл. 4).

**Таблица 4.** Характеристика пациентов, дооперационная кинетика уровня ПСА

**Table 4.** Patient characteristics and preoperative changes in PSA levels

Характеристика Characteristic	1-я группа 1 <sup>st</sup> group	2-я группа 2 <sup>nd</sup> group	3-я группа 3 <sup>rd</sup> group
Медиана ПСАВУ по месяцам (диапазон), мес Median PSADT (range), months	18,4 (7,1–86,3)	18,7 (4,9–81,6)	11,3 (2,7–56,2)
Медиана ПСАС по месяцам (диапазон), нг/мл/мес Median monthly PSAV (range), ng/mL/month	0,2 (0,1–0,7)	0,2 (0,1–2,2)	0,7 (0,2–5,3)
Медиана ПСАВУ по годам (диапазон), годы Median PSADT (range), years	1,5 (0,2–5,3)	1,6 (0,4–7,1)	1,1 (0,2–4,7)
Медиана ПСАС по годам (диапазон), нг/мл/год Median yearly PSAV (range), ng/mL/year	2 (0,3–8)	2 (0,4–8)	8 (2–63,9)
Медиана ПСАС только в течение года до операции (диапазон), нг/мл/год Median PSAV only during the year before surgery (range), ng/mL/year	1 (0,2–9,27)	1,74 (0,5–5)	5,1 (0,5–32,2)

**Примечание.** Здесь и в табл. 5: ПСА – простатический специфический антиген; ПСАВУ – время удвоения уровня ПСА; ПСАС – скорость ПСА.

**Note.** Here and in the table 5: PSA – prostate-specific antigen; PSADT – PSA doubling time; PSAV – PSA velocity.

Оценка статистических различий в кинетике дооперационного уровня ПСА между группами представлена в табл. 5.

**Таблица 5.** Оценка статистических различий в дооперационной кинетике ПСА между группами по критерию Манна–Уитни с поправкой Бонферрони

**Table 5.** Differences in the preoperative dynamics of PSA levels between the groups evaluated by the Mann–Whitney U-test with Bonferroni correction

Показатель Characteristic	1-я группа vs 2-я группа 1 <sup>st</sup> group vs 2 <sup>nd</sup> group
ПСАВУ по месяцам PSADT, months	(7,1–86,3) vs (4,9–81,6) $p = 0,017$
ПСАС по месяцам, нг/мл/мес Monthly PSAV, ng/mL/month	(0,1–0,7) vs (0,1–2,2) $p = 0,003^*$
ПСАВУ по годам PSADT, years	(0,2–5,3) vs (0,4–7,1) $p = 0,017$
ПСАС по годам, нг/мл/год Yearly PSAV, ng/mL/year	(0,3–8) vs (0,4–8) $p = 0,004^*$
ПСАС только в течение года до операции, нг/мл/год PSAV only during the year before surgery, ng/mL/year	(0,2–9,27) vs (0,5–5) $p = 0,004^*$

\*Значимые результаты  $p < 0,017$ .

\*Significant differences  $p < 0.017$ .

ПСАС по месяцам и по годам показала статистически значимые различия между всеми группами ( $p < 0,017$ ). ПСАВУ по месяцам и по годам не продемонстрировало статистических различий между 1-й и 2-й группами ( $p = 0,017$ ). ПСАС только в течение года до операции показала статистические различия между всеми группами ( $p = 0,0001$ ). Кроме этого, стоит отметить, что во всех группах медиана ПСАВУ была меньше 3 лет. Статистически значимые различия между 1-й и 2-й группами наблюдались только при оценке ПСАС ( $p < 0,017$ ).

### Обсуждение

Во всем мире между урологами, патоморфологами, а также самими пациентами активно обсуждается вопрос, стоит ли считать аденокарциному ПЖ (индекс Глисона 6 (3 + 3)) раком. Обсуждения основываются на клинических данных и субъективных профессиональных мнениях [18–22]. С одной стороны, РПЖ с градацией по шкале Глисона 6 имеет схожие с более высокими степенями агрессивности молекулярные и цитологические изменения и потенциал к экстракапсулярной экстензии и метастазированию [19]. С другой стороны, по имеющимся данным, при наблюдении РПЖ низкого риска в течение 10–15 лет раковоспецифическая смертность составляет менее

3 % вне зависимости от выбора тактики лечения [23]. Также есть данные о том, что при более тщательном пересмотре срезов удаленной ПЖ и лимфатических узлов РПЖ имеет очаги большей степени агрессивности [24]. Гетерогенность РПЖ обуславливает сложность его изучения и лечения. Эта гетерогенность проявляется на нескольких уровнях: анатомическом, когда множество независимых очагов поражения образуются в разных частях ПЖ; гистологическом, когда существует множество патологических степеней агрессивности; клиническом, когда РПЖ может быть как незначимым, так и быстро и агрессивно манифестирующим, метастатическим и приводящим к смерти пациента. Недавние геномные исследования добавили еще один уровень – генетический, подтверждающий основные черты этого заболевания и обеспечивающий возможность более взвешенного подхода для выбора тактики лечения. Наиболее актуальный вопрос в исследовании РПЖ звучит достаточно просто: у скольких пациентов с клинически локализованным поражением на самом деле агрессивный, летальный РПЖ. При более глубоком изучении гетерогенности и мультифокальной природы РПЖ можно добавить еще один вопрос: какой очаг РПЖ окажется летальным у того или иного пациента. Ответ на этот вопрос очень важен ввиду возрастающего интереса к фокальной терапии. В докладе М.С. Haffner и соавт. элегантно представлена модель молекулярного исследования летального и метастатического РПЖ. Спустя годы после РПЭ и секвенирования генома нескольких метастатических очагов были выделены характеристики летального клона с последующим таргетным изучением мультифокальных очагов поражения в целях реконструкции эволюционного пути метастатического РПЖ [25]. Отслеживание последовательности геномных повреждений при РПЖ позволит выстроить временную линию и выделить молекулярные штампы прогрессирования заболевания, что невозможно на анатомическом или гистологическом уровне. Такие штампы будут бесценны при определении риска заболевания и тактики терапии во многих случаях от начала лечения пациентов в рамках активного наблюдения до назначения адъювантной терапии пациентам с высоким риском после РПЭ. Молекулярная диагностика РПЖ позволит идентифицировать очаг с наибольшей степенью агрессивности на всех уровнях исследования: анатомическом, гистологическом и молекулярном.

Несмотря на то что вся популяция нашего исследования имеет изначальный индекс Глисона 6 (3 + 3), на основании степени агрессивности до и после операции и отдаленных онкологических результатов между группами прослеживается гетерогенность в биологическом поведении опухоли. Из 528 пациентов с БХР в течение 2 лет наблюдения после операции 3 (1,98 %) больных относились к 1-й группе,

20 (8,3 %) – ко 2-й и 24 (16,21 %) – к 3-й. В 1-й группе 2 из 3 пациентов с БХР после операции имели увеличение индекса Глисона до 7 (3 + 4). Таким образом, вклад в развитие БХР истинного (послеоперационного) РПЖ с индексом Глисона 6 (3 + 3) в 1-й группе составил всего 0,66 %. Общее увеличение индекса Глисона после операции в популяции исследования составило 27 %, что порядком меньше, чем в других подобных анализах [3–5], но, тем не менее, затрагивает значительную часть пациентов. Увеличение индекса Глисона после операции в 1-й группе составило 13 %, в то время как во 2-й и 3-й – 27 и 43 % соответственно. Среди пациентов 1-й группы ( $n = 151$ ) увеличение степени злокачественности РПЖ наблюдалось лишь до индекса Глисона 7: (3 + 4) – у 19 пациентов, (4 + 3) – у 1.

Увеличение количества компонента Глисона 4 может быть обусловлено 2 причинными путями: делением клеток с компонентом 4 и постепенным превращением компонента 3 в компонент 4 [7]. Каждый из этих путей может по-разному влиять на скорость прогрессирования заболевания. С позиции активного наблюдения большим потенциалом отслеживания этих путей и прогрессирования заболевания обладают молекулярные тесты (Oncotype Dx, Prolaris, ProMark, PTEN). К сожалению, данные тесты еще предстоит проспективно оценить в больших популяциях активного наблюдения. Однако на основании имеющихся данных, полученных из когорт консервативного лечения, применение молекулярных тестов при активном наблюдении выглядит и разумным, и биологически возможным [26].

Метастазирование и смерть от РПЖ в 1-й группе за время наблюдения не зарегистрированы. Однако возможным ограничением исследования является период наблюдения (2 года после операции). Тем не менее R.A. Godtman и соавт. [27] за 6 лет активного наблюдения 224 пациентов с очень низким риском РПЖ (близкого по критериям включения к 1-й группе в нашем исследовании) не зафиксировали ни метастатического поражения, ни раковоспецифической смертности. С клинической точки зрения, определение различий между 1-й и 3-й группами не столь важно, так как зачастую уровень ПСА  $>10$  нг/мл уже определяется как промежуточный или высокий риск РПЖ. Определение различий между 1-й и 2-й группами несет куда большее значение. При исследовании времени наступления БХР в течение 2 лет после операции между 1-й и 2-й группами выявлены статистически значимые различия ( $p = 0,002$ ). В рутинной урологической

практике рекомендовано рассматривать активное лечение при ПСАВУ  $<3$  лет [14, 15] или при ПСАС  $>2$  нг/мл/год [28, 29]. В нашем исследовании медиана ПСАВУ по годам  $<3$  лет во всех исследуемых группах. Медиана ПСАС в 1-й группе – 2 (0,3–8) нг/мл/год, во 2-й – 2 (0,4–8) нг/мл/год, 3-й – 8 (2–63,9) нг/мл/год. ПСАС по месяцам и по годам показала статистически значимые различия между всеми группами. ПСАВУ по месяцам и по годам не продемонстрировало статистических различий между 1-й и 2-й группами ( $p = 0,017$ ). ПСАС только в течение года до операции показала статистические различия между всеми группами ( $p = 0,0001$ ). Однако в последнее время для лучшей стратификации рисков кинетику ПСА не рассматривают изолировано и, как правило, чаще используют для решения вопроса о проведении повторных биопсий. Снижение частоты положительного хирургического края после РПЭ и связанных с этим БХР может являться следствием увеличения опыта хирургов и усовершенствования хирургической техники с течением времени [30].

### Заключение

На основании отдаленных онкологических результатов и частоты увеличения индекса Глисона после операции среди групп исследования прослеживается гетерогенное «поведение» опухоли. Увеличение степени злокачественности после операции 1-я группа демонстрирует лишь в 13,24 % случаев, 2-я и 3-я группы – в 27 и 43,24 % соответственно. ПСАС до операции также показала статистические различия между всеми группами ( $p < 0,017$ ). С точки зрения хирурга, для достижения лучших послеоперационных онкологических результатов пациенты с РПЖ очень низкого риска (1-й группа) являются идеальными кандидатами. В то же время агрессивная оперативная тактика у пациентов 1-й группы может привести к нежелательным последствиям в виде эректильной дисфункции или недержания мочи.

Ввиду всех «за» и «против» активного наблюдения с учетом возможных ошибок выборок наиболее злокачественного компонента опухоли при биопсии ПЖ существует острая необходимость в разработке и внедрении в урологическую практику новых инструментов, способных обеспечить лучшую стратификацию рисков РПЖ. На сегодняшний день наиболее востребованным инструментом является мультипараметрическая магнитно-резонансная томография, а наиболее перспективным – молекулярное тестирование.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Partin A.W., Kattan M.W., Subong E.N. et al. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multiinstitutional update. *JAMA* 1997;277(18):1445–51.
2. Sved P.D., Gomez P., Manoharan M. et al. Limitations of biopsy Gleason grade: implications for counseling patients with biopsy Gleason score 6 prostate cancer. *J Urol* 2004;172(1):98–102. DOI: 10.1097/01.ju.0000132135.18093.d6.
3. Tavangar S.M., Raz A., Mashayekhi R. Correlation between prostate needle biopsy and radical prostatectomy Gleason gradings of 111 cases with prostatic adenocarcinoma. *Urol J* 2004;1(4):246–9.
4. Shen B.Y., Tsui K.H., Chang P.L. et al. Correlation between the Gleason scores of needle biopsies and radical prostatectomy specimens. *Chang Gung Med J* 2003;26(12):919–24.
5. Henderickx M.M.E.L., Brits T., Mulwijk T. et al. Localized prostate cancer and robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy: a retrospective, comparative study between pre- and post-operative Gleason scores. *Acta Chir Belg* 2018;118(1):15–20. DOI: 10.1080/00015458.2017.1353234.
6. Amling C.L., Blute M.L., Bergstralh E.J. et al. Long-term hazard of progression after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: continued risk of biochemical failure after 5 years. *J Urol* 2000;164(1):101–5.
7. Lavery H.J., Droller M.J. Do Gleason patterns 3 and 4 prostate cancer represent separate disease states? *J Urol* 2012;188(5):1667–75. DOI: 10.1016/j.juro.2012.07.055.
8. Carter H.B., Pearson J.D., Metter E.J. et al. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. *JAMA* 1992;267(16):2215–20.
9. Carter H.B., Ferrucci L., Kettermann A. et al. Detection of lifethreatening prostate cancer with prostate-specific antigen velocity during a window of curability. *J Natl Cancer Inst* 2006;98(21):1521–7. DOI: 10.1093/jnci/djj410.
10. Orsted D.D., Bojesen S.E., Kamstrup P.R., Nordestgaard B.G. Long-term prostate-specific antigen velocity in improved classification of prostate cancer risk and mortality. *Eur Urol* 2013;64(3):384–93. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.01.028.
11. Vickers A.J., Savage C., O'Brien M.F., Lilja H. Systematic review of pretreatment prostate-specific antigen velocity and doubling time as predictors for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(3):398–403. DOI: 10.1200/JCO.2008.18.1685.
12. Vickers A.J., Till C., Tangen C.M. et al. An empirical evaluation of guidelines on prostate-specific antigen velocity in prostate cancer detection. *J Natl Cancer Inst* 2011;103(6):462–9. DOI: 10.1093/jnci/djr028.
13. Bul M., Zhu X., Valdagni R. et al. Active surveillance for low-risk prostate cancer worldwide: the PRIAS study. *Eur Urol* 2013;63(4):597–603. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.11.005.
14. Klotz L., Zhang L., Lam A. et al. Clinical results of long-term follow-up of a large, active surveillance cohort with localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(1):126–31. DOI: 10.1200/JCO.2009.24.2180.
15. Egawa S., Arai Y., Tobisu K. et al. Use of pretreatment prostate-specific antigen doubling time to predict outcome after radical prostatectomy. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2000;3(S1):269–74. DOI: 10.1038/sj.pcan.4500435.
16. Freedland S.J., Sutter M.E., Dorey F., Aronson W.J. Defining the ideal cutpoint for determining PSA recurrence after radical prostatectomy. Prostate-specific antigen. *Urology* 2003;61(2):365–9. DOI: 10.1016/s0090-4295(02)02268-9.
17. Велиев Е.И., Соколов Е.А., Лоран О.Б. др. Время до развития биохимического рецидива после радикальной простатэктомии – значимый предиктор клинической прогрессии, отдаленного метастазирования и раковоспецифической смертности. *Онкоурология* 2014; (4):59–63. [Veliev E.I., Sokolov E.A., Loran O.B. et al. Time to biochemical recurrence after radical prostatectomy is an important predictor of clinical progression distant metastases and cancer-specific death. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2014;(4):59–63. (In Russ.)].
18. Berman D.M., Epstein J.I. When is prostate cancer really cancer? *Urol Clin North Am* 2014;41(2):339–46. DOI: 10.1016/j.ucl.2014.01.006.
19. Carter H.B., Partin A.W., Walsh P.C. et al. Gleason score 6 adenocarcinoma: should it be labeled as cancer? *J Clin Oncol* 2012;30(35):4294–6. DOI: 10.1200/JCO.2012.44.0586.
20. Esserman L.J., Thompson I.M. Jr, Reid B. Overdiagnosis and overtreatment in cancer: an opportunity for improvement. *JAMA* 2013;310(8):797–8. DOI: 10.1001/jama.2013.108415.
21. Nickel J.C., Speakman M. Should we really consider Gleason 6 prostate cancer? *BJU Int* 2012;109(5):645–6. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2011.10854.x.
22. Soloway M.S.R. Overdiagnosis and overtreatment in cancer: an opportunity for improvement. *Eur Urol* 2014;65(1):249–50. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.10.023.
23. Mohler J.L. The 2010 NCCN clinical practice guidelines in oncology on prostate cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2010;8(2):145. DOI: 10.6004/jnccn.2010.0010.
24. Ross H.M., Kryvenko O.N., Cowan J.E. et al. Do adenocarcinomas of the prostate with Gleason score (GS) ≤6 have the potential to metastasize to lymph nodes? *Am J Surg Pathol* 2012;36(9):1346–52. DOI: 10.1097/PAS.0b013e3182556dcd.
25. Haffner M.C., Mosbruger T., Esopi D.M. et al. Tracking the clonal origin of lethal prostate cancer. *J Clin Invest* 2013;123(11):4918–22. DOI: 10.1172/JCI70354.
26. Ross A.E., D'Amico A.V., Freedland S.J. Which, when and why? Rational use of tissue-based molecular testing in localized prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2016;19(1):1–6. DOI: 10.1038/pcan.2015.31.
27. Godtman R.A., Holmberg E., Khatami A. et al. Outcome following active surveillance of men with screen-detected prostate cancer. Results from the Goteborg randomised population-based prostate cancer screening trial. *Eur Urol* 2013;63(1):101–7. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.08.066.
28. D'Amico A.V., Chen M.H., Catalona W.J. et al. Prostate cancer-specific mortality after radical prostatectomy or external beam radiation therapy in men with 1 or more high-risk factors. *Cancer* 2007;110(1):56–61. DOI: 10.1002/cncr.22737.
29. D'Amico A.V., Chen M.H., Roehl K.A., Catalona W.J. Preoperative PSA velocity and the risk of death from prostate cancer after radical prostatectomy. *N Engl J Med* 2004;351(2):125–35. DOI: 10.1056/NEJMoa032975.
30. Велиев Е.И., Соколов Е.А., Лоран О.Б. Улучшение безрецидивной выживаемости после радикальной простатэктомии при местно-распространенном раке предстательной железы в зависимости от срока оперативного вмешательства. *Онкоурология* 2016; 12(1):69–73. DOI: 10.17650/1726-9776-2016-12-1-69-73. [Veliev E.I., Sokolov E.A., Loran O.B. Improvement of recurrence-free survival after radical prostatectomy for locally advanced prostate cancer in relation to the time of surgical intervention. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2016; 12(1):69–73. (In Russ.)].

#### Вклад авторов

Е.И. Велиев: формирование целей и задач исследования, разработка дизайна исследования, выполнение радикальной простатэктомии;  
Д.А. Гончарук: разработка дизайна исследования, поиск и анализ научной литературы, статистический анализ, написание статьи;  
Е.А. Соколов: создание базы данных, разработка дизайна исследования;  
Е.В. Ивкин: выполнение биопсии предстательной железы;  
О.В. Паклина, Г.Р. Сетдикова: выполнение патоморфологической оценки препаратов радикальной простатэктомии.

#### Authors' contributions

E.I. Veliev: formation of goals and objectives of the study, the development of the study design, implementation of radical prostatectomy;  
D.A. Goncharuk: research design development, scientific literature search and analysis, statistical analysis, article writing;  
E.A. Sokolov: database creation, research design development;  
E.V. Ivkin: performing a prostate biopsy;  
O.V. Paklina, G.R. Setdikova: performing pathological evaluation of radical prostatectomy drugs.

#### ORCID авторов / ORCID of authors

Е.И. Велиев / E.I. Veliev: <https://orcid.org/0000-0002-1249-7224>  
Д.А. Гончарук / D.A. Goncharuk: <https://orcid.org/0000-0002-3499-0597>  
Е.А. Соколов / E.A. Sokolov: <https://orcid.org/0000-0002-8887-5789>  
Е.В. Ивкин / E.V. Ivkin: <https://orcid.org/0000-0003-4568-9561>  
О.В. Паклина / O.V. Paklina: <https://orcid.org/0000-0001-6373-1888>  
Г.Р. Сетдикова / G.R. Setdikova: <https://orcid.org/0000-0002-5262-4953>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.  
**Financing.** The study was performed without external funding.

#### Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. Протокол № 4 от 25.04.2017.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

#### Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia. Protocol No. 4 dated 25.04.2017.

All patients gave written informed consent to participate in the study.

**Статья поступила:** 14.07.2020. **Принята к публикации:** 06.08.2020.  
**Article submitted:** 14.07.2020. **Accepted for publication:** 06.08.2020.