

Рак предстательной железы высокого риска: онкологическая эффективность радикальной простатэктомии

Е.И. Велиев¹, Е.А. Соколов¹, О.Б. Лоран¹, С.Б. Петров²

¹ Кафедра урологии и хирургической андрологии ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России, Москва;

² ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова» МЧС России, Санкт-Петербург

Контакты: Егор Андреевич Соколов rtaro@yandex.ru

Больные раком предстательной железы (РПЖ) высокого риска представляют собой неоднородную популяцию с существенно различающейся эффективностью оперативного лечения. Изучены отдаленные онкологические результаты радикальной простатэктомии (РПЭ) у 446 пациентов с РПЖ высокого риска по D'Amico. Общая 5- и 10-летняя безрецидивная выживаемость (БРВ) составила 65 и 62 %, общая 10- и 15-летняя раковоспецифическая выживаемость (РСВ) — 92,6 и 82,6 %. Наибольшую пользу от РПЭ получают пациенты с полностью удаленной, локализованной в гистологическом препарате (ГП) опухолью. В группе с локализованным в ГП и нелокализованным в ГП заболеванием 5-летняя БРВ составила соответственно 79,6 и 32,7 %, 10-летняя РСВ — 100 и 78,6 %. Существенное влияние на исходы оказывает количество предоперационных факторов высокого риска. Пятилетняя БРВ составила 76,7; 39,0 и 35,3 % в группах с 1, 2 и 3 факторами риска, 10-летняя РСВ — соответственно 97,8; 85,4 и 64,2 %.

Ключевые слова: рак предстательной железы, радикальная простатэктомия, высокий риск, биохимический рецидив, выживаемость

High-risk prostate cancer: The oncological efficiency of radical prostatectomy

E.I. Veliyev¹, E.A. Sokolov¹, O.B. Loran¹, S.B. Petrov²

¹ Department of Urology and Surgical Andrology, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia, Moscow;

² A. M. Nikiforov All-Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, Ministry of Emergency Situations of Russia, Saint Petersburg

Patients with high-risk prostate cancer (PC) make up a heterogeneous population who has a substantially varying benefit from surgical treatment. The long-term oncological results of radical prostatectomy (RPE) were studied in 446 high D'Amico-risk PC patients. Overall 5- and 10-year relapse-free survival (RFS) rates were 65 and 62 %; overall 10- and 15-year cancer-specific survival (CSS) rates were 92.6 and 82.6 %. Patients with the completely removed tumor located in the histologic specimen (HS) benefited most greatly from RPE. In the HS located and unlocated tumor groups, 5-year RFS rates were 79.6 and 32.7 %; 10-year CSS rates were equal to 100 and 78.6 %. The number of preoperative high risk factors had a significant impact on outcomes. In the 1, 2, and 3 risk factor groups, 5-year RFS rates were 76.7, 39, and 35.3 % and 10-year CSS rates were equal to 97.8, 85.4, and 64.2 %, respectively.

Key words: prostate cancer, radical prostatectomy, high risk, biochemical recurrence, survival

Введение

В 1998 г. D'Amico и соавт. предложили классификацию рака предстательной железы (РПЖ), в которой к высокой группе риска были отнесены пациенты с уровнем простатспецифического антигена (ПСА) > 20 нг/мл, суммой баллов по шкале Глисона (индекс Глисона) 8–10 или клинической стадией $\geq$ T2c [1]. Валидность данной классификации, рекомендованной Американской урологической ассоциацией [2], доказана в целом ряде исследований [3,4]. Более того, С.Т. Nguyen и соавт. [5] показали, что различные определения высокого риска минимально влияют на безрецидивную выживаемость (БРВ) после лечения.

Исторически мнение о невозможности достичь излечения РПЖ высокого риска с помощью одной радикальной простатэктомии (РПЭ) привело к большей частоте использования других лечебных опций,

таких как гормональная терапия (ГТ) и ее комбинация с лучевой терапией (ЛТ) [6]. Однако недавние исследования продемонстрировали хорошие онкологические результаты РПЭ в данной группе больных [7–10], и в настоящее время клинические рекомендации ведущих ассоциаций определяют РПЭ как возможный метод лечения у отобранных пациентов с РПЖ высокого риска [2,11,12].

Очевидно, что группа высокого риска неоднородна по своему составу, а наибольший выигрыш от оперативного лечения могут получить пациенты с полностью удаленной, локализованной в гистологическом препарате (ГП) опухолью [13].

Цель исследования — оценка онкологических результатов РПЭ у пациентов с РПЖ высокого риска с наличием органлокализованного (ОЛ), локализованного в ГП и нелокализованного в ГП заболевания.

Дополнительной целью являлась оценка выживаемости пациентов в зависимости от количества предоперационных факторов высокого риска.

Материалы и методы

В клинике урологии ВМА им. С.П. Кирова в период с 1997 по 2003 г. и клинике урологии и хирургической андрологии РМАПО с 2001 по 2012 г. РПЭ выполнена 576 пациентам, соответствовавшим критериям РПЖ высокого риска по D'Amico [1]. Из них 130 исключены из исследования по причине проведения неадьювантной терапии, периода послеоперационного наблюдения менее 12 мес, а также неполного набора предоперационных характеристик.

Клиническая стадия заболевания определялась согласно классификации TNM 2002; пациенты, оперированные до 2002 г., были рестадированы. Из группы исследования 75 пациентов оперированы до 2006 г. (гистологическая градация опухоли проводилась без учета последней редакции системы Глисона от 2005 г.). Всем пациентам до оперативного вмешательства с целью исключения метастатического процесса выполнялась компьютерная томография/магнитно-резонансная томография малого таза, остеосцинтиграфия. Контроль ПСА после операции проводился каждые 3 мес в течение первого года, затем каждые 6 мес в течение 3 лет и далее ежегодно. Биохимический рецидив определялся при повышении уровня ПСА после оперативного лечения $> 0,2$ нг/мл минимум в 2 последовательных измерениях либо при начале адьювантной терапии. Локализованная в ГП опухоль определялась по данным гистологического исследования как РПЖ pT2–pT3 с отрицательным хирургическим краем (ОХК; R0) и отсутствием поражения лимфатических узлов (ЛУ).

Выживаемость оценивалась по методу Каплана–Майера с использованием log-rank-теста для сравнения групп. Значение $p < 0,05$ считалось достоверным. Тест Вилкоксона использовался для определения различий в группах, χ^2 -тест — для сравнения распределения в обеих группах. Для статистической обработки информации использовалось программное обеспечение WizardPro 1.3.5 (McKinney, TX, USA) и GraphPad-Prism 6 (GraphPadSoftwareInc, LaJolla, CA, USA).

Результаты

Медиана возраста на момент операции составила 63 года (41–78 лет), медиана ПСА 12,9 нг/мл (0,8–100 нг/мл). По данным предоперационного обследования 320 (71,7 %) пациентов имели 1 фактор высокого риска, 109 (24,4 %) — 2 фактора и 17 (3,9 %) — 3 фактора. Локализованная в ГП опухоль выявлена у 308 (69 %) пациентов (см. таблицу).

При медиане послеоперационного наблюдения 50 (12–183) мес биохимический рецидив выявлен у 145 (32,5 %) пациентов, 17 (3,8 %) умерли от РПЖ.

Общая 5- и 10-летняя БРВ составила 65 и 62 %, 10- и 15-летняя раковоспецифическая выживаемость (РСВ) — 92,6 и 82,6 % (рис. 1). Положительный хирургический край (ПХК) обнаружен у 121 (27,1 %) пациента, поражение ЛУ (N+) — у 60 (13,5 %).

В группах с локализованным в ГП и нелокализованным в ГП РПЖ 5-летняя БРВ составила 79,6 и 32,7 % ($p < 0,001$) (рис. 2), 10-летняя РСВ равнялась 100 и 78,6 % соответственно ($p < 0,001$) (рис. 3).

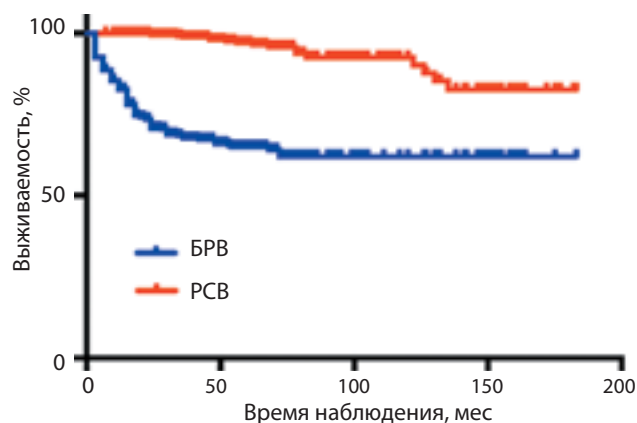


Рис. 1. БРВ и РСВ пациентов с РПЖ высокого риска по D'Amico

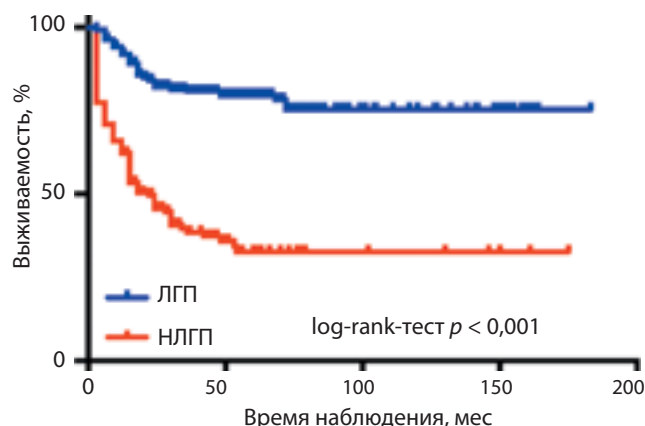


Рис. 2. БРВ больных РПЖ с локализованной в ГП (ЛГП) и нелокализованной в ГП (НЛГП) опухолью

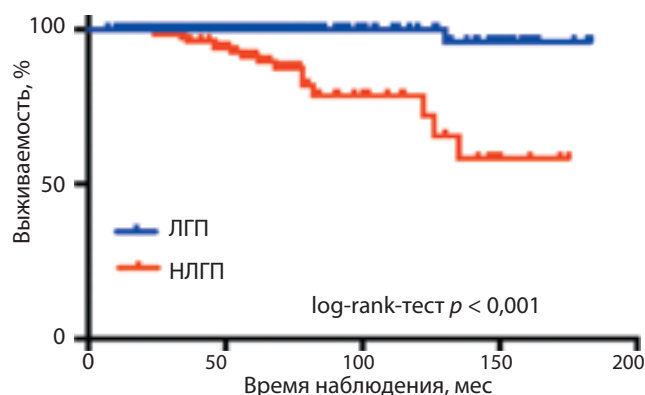


Рис. 3. РСВ больных РПЖ с локализованной в ГП (ЛГП) и нелокализованной в ГП (НЛГП) опухолью

Характеристика включенных в исследование пациентов

Показатель	Группа исследования, n = 446 (100 %)	Локализованная в ГП опухоль, n = 308 (69 %)	Нелокализованная в ГП опухоль, n = 138 (31 %)	p
Возраст, лет (медиана)	63	63	63	0,158
ПСА, нг/мл (медиана)	12,9	11	18	< 0,001
Клиническая стадия: сT1 сT2 сT3	18 (4%) 321 (72%) 107 (24%)	13 (4,2%) 244 (79,2%) 51 (16,6%)	5 (3,6%) 77 (55,8%) 56 (40,6%)	< 0,001
Индекс Глисона (биопсия): ≤ 6 7 (3 + 4) 7 (4 + 3) ≥ 8	250 (56,1%) 85 (19,1%) 47 (10,5%) 64 (14,3%)	193 (62,7%) 53 (17,2%) 26 (8,4%) 36 (11,7%)	57 (41,3%) 32 (23,2%) 21 (15,2%) 28 (20,3%)	< 0,001
Количество факторов высокого риска: 1 2 3	320 (71,7%) 109 (24,4%) 17 (3,9%)	247 (80,2%) 56 (18,2%) 5 (1,6%)	73 (52,9%) 53 (38,4%) 12 (8,7%)	< 0,001

При оценке выживаемости по группам заболевания — ОЛ (pT2N0R0), локализованное в ГП с наличием экстракапсулярной экстензии (ЭКЭ; pT3N0R0), нелокализованное в ГП (pT2–3N0R1) и поражения ЛУ (N+) — 5-летняя БРВ составила соответственно 84,8; 67,2; 47,2 и 15,4 % ($p < 0,001$) (рис. 4). Существенные различия в БРВ пациентов с ОЛ и локализованным в ГП процессом могут объясняться как самостоятельной прогностической значимостью ЭКЭ или метастазированием в ЛУ, не удаленные при РПЭ, так и недостаточно качественными результатами гистологического исследования, не определяющего вероятно-го наличия ПХК.

Наличие более одного предоперационного фактора РПЖ высокого риска являлось значимым неблагоприятным прогностическим признаком в отношении развития биохимического рецидива (отношение рисков (ОР) 2,916 (95 % доверительный интервал (ДИ) 1,739–6,51, $p < 0,001$). Так, 5-летняя БРВ составила 76,7; 39,0 и 35,3 % в группах с 1, 2 и 3 факторами риска (ПСА > 20 нг/мл, $\geq$ сT2с, индекс Глисона после биопсии 8–10) (рис. 5). Десятилетняя РСВ равнялась 97,8; 85,4 и 64,2 % соответственно (рис. 6).

Обсуждение

Оптимальное лечение РПЖ высокого риска в настоящее время остается вопросом открытой дискуссии. С момента публикации исследования М. Volla и соавт. [14] в 1997 г. стандартом считалась комбинированная ЛТ и ГТ, показавшая лучшие результаты в сравнении с ЛТ. Однако длительная ГТ связана со значительным количеством побочных эффектов, включающих остеопороз, приливы, снижение когнитивной функции, импотенцию, снижение либидо,

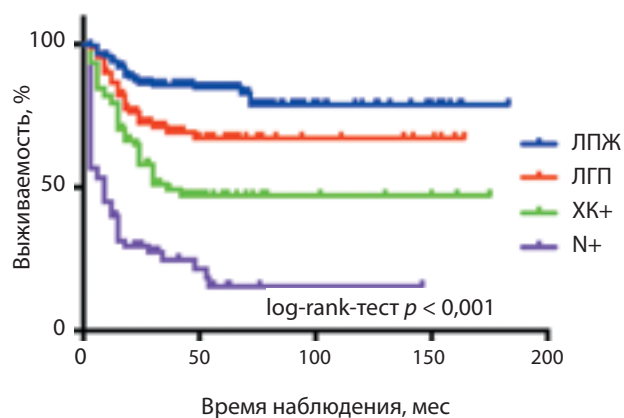


Рис. 4. БРВ больных РПЖ с опухолью, локализованной в предстательной железе (ЛПЖ), в локализованной в гистологическом препарате (ЛПП), наличием положительного хирургического края (ХК+) и поражением лимфатических узлов (N+)

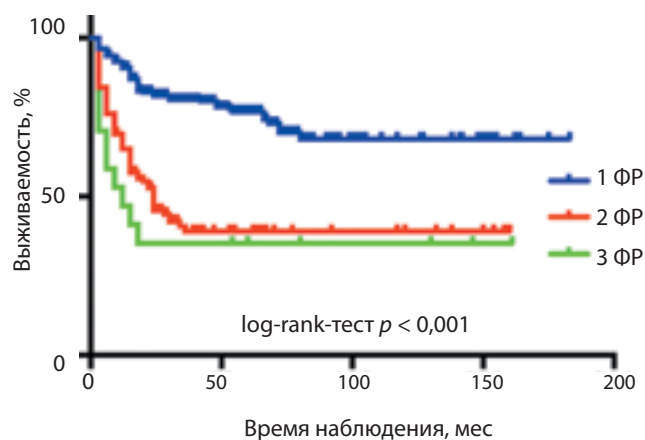


Рис. 5. БРВ в зависимости от количества предоперационных факторов риска (ФР)

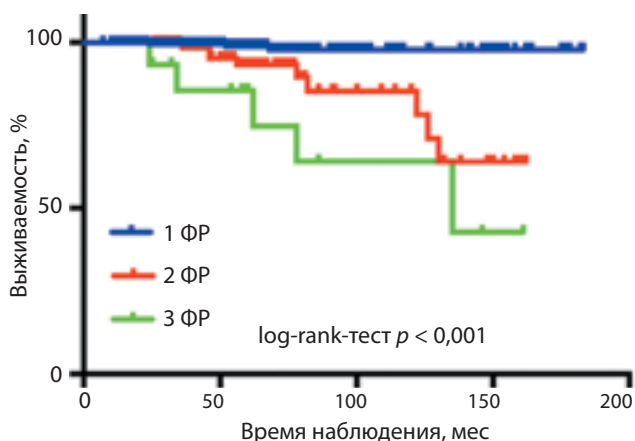


Рис. 6. PCV в зависимости от количества предоперационных факторов риска (ФР)

гинекомастию и увеличение риска сердечно-сосудистых осложнений [15,16]. Естественно, альтернатива в виде хирургического лечения является привлекательной опцией для пациентов с РПЖ высокого риска, особенно молодого возраста.

РПЭ — онкологически эффективный метод лечения больных РПЖ высокого риска. Так, по данным S.A. Boorjian и соавт. [17] (1513 пациентов высокого риска по D'Amico, опыт клиники Mayo), 10-летняя БРВ, выживаемость без системной прогрессии и PCV составили 55; 89 и 95 %. Согласно результатам исследования S. Loeb и соавт. [10] (175 пациентов высокого риска по D'Amico, клиника Johns Hopkins University) 10-летняя БРВ, выживаемость без отдаленных метастазов и PCV равнялись 68, 74 и 92 % соответственно.

В то же время пациенты с РПЖ высокого риска представляют собой гетерогенную группу, слабо поддающуюся единому прогнозу. G. Ploussard и соавт. [18] продемонстрировали значительное влияние количества предоперационных факторов высокого риска на развитие рецидива после оперативного лечения: 5-летняя БРВ составила 76, 66,7 и 48,5 % у пациентов с 1, 2 и 3 факторами риска соответственно.

Крайне важным является радикальное удаление опухолевого процесса. По результатам исследования A. Briganti и соавт. [19] 10-летняя БРВ составила 65,6 и 47,4 % в группах с локализованной в ГП и нелокализованной в ГП опухолью. Десятилетняя PCV равнялась 98,2 и 87,6 % соответственно. Стоит отметить, что данные группы также неоднородны. Так, РПЭ в нашей работе показала максимальную эффективность при ОЛ заболевании, в то время как при наличии поражения ЛУ рецидив имел место у подавляющего большинства пациентов.

Результаты нашего исследования могут быть полезны для индивидуального подхода к пациентам с РПЖ высокого риска, формируя адекватные ожидания относительно онкологических исходов после РПЭ. Субстратификация данных пациентов в настоящее время кажется абсолютно необходимой, а прогностические системы, основанные на отдельной оценке факторов риска, имеют преимущества в сравнении с групповыми классификациями [18, 20]. Необходимо отметить, что РПЭ в группе высокого риска требует прецизионной хирургической техники, цель которой — максимально возможное удаление опухолевого процесса. Отсутствие качественно спланированных проспективных исследований, посвященных сравнительному анализу эффективности различных лечебных опций РПЖ высокого риска, затрудняет и без того нелегкий выбор оптимального лечения в каждом конкретном случае.

Выводы

РПЭ в качестве единственного метода лечения демонстрирует хорошие отдаленные онкологические результаты в группе пациентов с РПЖ высокого риска. Наличие локализованной в ГП опухоли (радикальная операция) обеспечивает наиболее высокую БРВ и PCV после оперативного вмешательства. Существенное влияние на исходы оказывает количество предоперационных факторов высокого риска. Так, наличие более 2 факторов риска значимо ухудшает прогноз после РПЭ.

ЛИТЕРАТУРА

1. D'Amico A.V., Whittington R., Malkowicz B.S. et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. JAMA 1998;280:969–74.
2. Thompson I., Thrasher J.B., Aus G. et al. Guideline for the management of clinically localized prostate cancer: 2007 update. J Urol 2007;177:2106–31.
3. D'Amico A.V., Whittington R., Malkowicz S.B. et al. Predicting prostate specific antigen outcome preoperatively in the prostate specific antigen era. J Urol 2001;166:2185–8.
4. Велиев Е.И., Петров С.Б., Лоран О.Б. и др. Радикальная позадилонная простатэктомия: первый российский опыт 15-летнего наблюдения после операции. Онкоурология 2013;2:57–62.
5. Nguyen C.T., Reuther A.M., Stephenson A. et al. The specific definition of high risk prostate cancer has minimal impact on biochemical relapse-free survival. J Urol 2009;181:75–80.
6. Hamilton A.S., Albertsen P.C., Johnson T.K. et al. Trends in the treatment of localized prostate cancer using supplemented cancer registry data. BJU Int 2011; 107:576–84.

7. Boorjian S.A., Karnes R.J., Viterbo R. et al. Long-term survival after radical prostatectomy versus external-beam radiotherapy for patients with high-risk prostate cancer. *Cancer* 2011;117:2883–91.
8. Miocinovic R., Berglund R.K., Stephenson A.J. et al. Avoiding androgen deprivation therapy in men with high-risk prostate cancer: the role of radical prostatectomy as initial treatment. *Urology* 2011;77:946–50.
9. Лоран О.Б., Велиев Е.И., Котов С.В. Онкологические результаты радикального хирургического лечения пациентов с местно-распространенным раком предстательной железы. *Онкоурология* 2009;3:29–34.
10. Loeb S., Schaeffer E.M., Trock B.J. et al. What are the outcomes of radical prostatectomy for high-risk prostate cancer? *Urology* 2010;76:710–14.
11. Heidenreich A., Bellmunt J., Bolla M. et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and treatment of clinically localized disease. *Eur Urol* 2011;59:61–71.
12. NCCN Guidelines version 4.2013. Prostate cancer. National Comprehensive Cancer Network. 2013. URL: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf.
13. Wälz J., Joniau S., Chun F.K. et al. Pathological results and rates of treatment failure in high-risk prostate cancer patients after radical prostatectomy. *BJU Int* 2011;107:765–70.
14. Bolla M., Gonzalez D., Warde P. et al. Improved survival in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and goserelin. *N Engl J Med* 1997;337:295–300.
15. Kumar R.J., Barqawi A., Crawford E.D. Preventing and treating the complications of hormone therapy. *Curr Urol Rep* 2005; 6:217–23.
16. D'Amico A.V., Denham J.W., Crook J. et al. Influence of androgen suppression therapy for prostate cancer on the frequency and timing of fatal myocardial infarctions. *J Clin Oncol* 2007;109:1273–8.
17. Boorjian S.A., Karnes R.J., Rangel L.J. et al. Mayo Clinic validation of the D'Amico risk group classification for predicting survival following radical prostatectomy. *J Urol* 2008;179:1354–60.
18. Ploussard G., Masson-Lecomte A., Beauval J.B. et al. Radical prostatectomy for high-risk prostate cancer defined by preoperative criteria: oncologic follow-up in national multicenter study in 813 patients and assessment of easy-to-use prognostic substratification. *Urology* 2011;78:607–13.
19. Briganti A., Joniau S., Gontero P. et al. Identifying the best candidate for radical prostatectomy among patients with high-risk prostate cancer. *Eur Urol* 2012;61:584–92.
20. Yoshida T., Nakayama M., Matsuzaki K. et al. Validation of the prostate cancer risk index (PRIX): A simple scoring system to predict risk of biochemical relapse after radical prostatectomy for prostate cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2011;41:1271–6.