

Улучшение безрецидивной выживаемости после радикальной простатэктомии при местно-распространенном раке предстательной железы в зависимости от срока оперативного вмешательства

Е.И. Велиев^{1, 2}, Е.А. Соколов¹, О.Б. Лоран¹

¹ Кафедра урологии и хирургической андрологии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования»; Россия, 123995, Москва, ул. Баррикадная, 2/1;

² ГКБ им. С.П. Боткина; Россия, 125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, 5

Контакты: Егор Андреевич Соколов rtaro@yandex.ru

Цель исследования — сравнительная оценка частоты положительного хирургического края и 5-летней выживаемости без биохимического рецидива у пациентов с местно-распространенным раком предстательной железы в зависимости от времени выполнения позадилобной радикальной простатэктомии.

Материалы и методы. В исследование включены 274 пациента (pT3–4N0–1M0), которые были разделены на 2 группы: 68 больных, оперированных в период с 1997 по 2006 г., и 206 — в период с 2007 по 2012 г. Оперативные вмешательства выполнялись двумя хирургами по стандартизированной методике. Пятилетнюю безрецидивную выживаемость оценивали с помощью метода Каплана—Майера и log-rank-теста. Биохимический рецидив определяли как повышение уровня простатспецифического антигена $\geq 0,2$ нг/мл в 2 последовательных измерениях или как начало адъювантной терапии.

Результаты. Частота обнаружения положительного хирургического края снизилась с 55,9 % в 1997–2006 гг. до 37,9 % в 2007–2012 гг. ($p = 0,01$); безрецидивная выживаемость через 5 лет составила 38,8 % против 66,2 % ($p < 0,001$).

Выводы. Данные изменения, вероятно, могут являться следствием улучшения опыта хирургов и усовершенствования хирургической техники с течением времени.

Ключевые слова: рак предстательной железы, радикальная простатэктомия, биохимический рецидив, хирургический край, безрецидивная выживаемость, высокий риск, время операции, местно-распространенный процесс, стадия T3, простатспецифический антиген

DOI: 10.17650/1726-9776-2016-12-1-69-73

Improvement of recurrence-free survival after radical prostatectomy for locally advanced prostate cancer in relation to the time of surgical intervention

E.I. Veliev^{1,2}, E.A. Sokolov¹, O.B. Loran¹

¹Department of Urology and Operative Andrology, Russian Medical Academy of Postgraduate Education; 2/1, Barrikadnaya St., Moscow, 125995, Russia;

²S.P. Botkin City Clinical Hospital; 5, Second Botkinsky Passage, Moscow, 125284, Russia

Objective: to comparatively estimate the frequency of a positive surgical margin and 5-year biochemical recurrent-free survival (BRFS) rates in patients with locally advanced prostate cancer in relation to the time of radical retropubic prostatectomy.

Subjects and methods. The investigation enrolled 274 patients with prostate cancer (pT3–4N0–1M0) who were divided into 2 groups of 68 and 20 patients operated on in 1997 to 2006 and 2007 to 2012, respectively. Two surgeons made surgical interventions by the standardized procedure. The 5-year BRFS rates were estimated using the Kaplan–Meier method and log-rank test. A biochemical recurrence was defined as a prostate-specific antigen level of ≥ 0.2 ng/ml in 2 consecutive measurements or as the initiation of adjuvant therapy.

Results. The detection rate of a positive surgical margin decreased from 55.9 % in 1997–2006 to 37.9 % in 2007–2012 ($p = 0.01$); the 5-year recurrence-free survival rates were 38.8 % versus 66.2 % ($p < 0.001$).

Conclusion. These changes would probably be a result of surgeons' better experience and improved surgical techniques in the course of time.

Key words: prostate cancer, radical prostatectomy, biochemical recurrence, surgical margin, recurrence-free survival, high risk, surgery time, locally advanced process, stage T3, prostate-specific antigen

Введение

На протяжении нескольких десятилетий позадилоновая радикальная простатэктомия (РПЭ) считается стандартом лечения локализованного рака предстательной железы (РПЖ) [1]. При этом, по данным целого ряда исследований, онкологические результаты РПЭ имеют тенденцию к улучшению с течением времени, выражаясь в увеличении безрецидивной и раковоспецифической выживаемости оперированных в более поздние сроки пациентов, а год оперативного вмешательства может являться независимым прогностическим фактором дальнейшего течения заболевания [2–4].

В последнее время активно обсуждается вопрос эффективности РПЭ при местно-распространенном РПЖ. Приоритетной и наиболее широко принятой тактикой лечения таких пациентов длительное время считалась комбинация лучевой терапии с андрогенной депривацией, однако имеющиеся удовлетворительные отдаленные результаты хирургического лечения местно-распространенного РПЖ позволяют прогнозировать дальнейшее увеличение его роли как в режиме монотерапии, так и в качестве этапа мультимодальной терапии [5]. Вселяют оптимизм и появляющиеся сравнительные исследования, указывающие на более высокую выживаемость больных РПЖ после РПЭ в сравнении с лучевой терапией [6]. При этом интересно отметить, что уже сейчас РПЭ является наиболее популярным методом лечения пациентов с РПЖ высокого риска (уровень ПСА ≥ 20 нг/мл, клиническая стадия Т3, сумма баллов по шкале Глисона (индекс Глисона) ≥ 8), достигая в некоторых регионах Европы 60–70 % [7].

Потенциально, как и в случае с локализованным РПЖ, эффективность РПЭ может изменяться и при местно-распространенном процессе. **Цель исследования** — определение различий в частоте выявления положительного хирургического края (ПХК) и в безрецидивной выживаемости (БРВ) пациентов в зависимости от срока выполнения позадилоновой РПЭ.

Материалы и методы

Данное исследование (ретроспективный анализ) основано на результатах обследования и лечения 1859 больных РПЖ, перенесших позадилоновую РПЭ в период с 1997 по 2012 г. Оперативные вмешательства выполнялись двумя хирургами по стандартизированной методике (на базе клиники урологии ВМА им. С.П. Кирова в период с 1997 по 2002 г. и клиники урологии и хирургической андрологии РМАПО с 2000 по 2012 г.). Критериями включения являлись: полный набор клинических и гистологических характеристик РПЖ, период наблюдения после операции ≥ 12 мес, гистологически подтвержденный местно-распространенный РПЖ, отсутствие неоадьювантной и немед-

ленной адьювантной терапии (до первого контроля ПСА).

Окончательную группу исследования составили 274 пациента с патологически местно-распространенным процессом (pT3–4N0–1M0). У 194 (70,8 %) из них по данным предоперационного обследования имел место клинически локализованный РПЖ (наличие экстракапсулярной экстензии и/или инвазии семенных пузырьков у этих пациентов выявлено интраоперационно и подтверждено результатами гистологического исследования удаленного препарата). Медиана уровня ПСА до операции составила 13,9 (8,2–22) нг/мл, медиана объема предстательной железы — 40,5 (30–64) см³. Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от времени выполнения РПЭ (68 оперированы в период с 1997 по 2006 г., 206 — в период с 2007 по 2012 г.). Разница в медиане послеоперационного наблюдения (90,5 и 40 мес соответственно, $p < 0,001$) не влияла на оценку конечных точек нашего исследования (частота ПХК и 5-летняя БРВ). Из 68 пациентов, оперированных в период с 1997 по 2006 г., только у 17 удалось выполнить пересмотр гистологических препаратов после РПЭ, при этом в 4 случаях отмечено увеличение индекса Глисона с ≤ 6 до ≥ 7 . Данные о наличии ПХК оценивались путем ретроспективного изучения историй болезни и заключений гистологического исследования (таким образом, отсутствует информация о протоколах выполнения гистологического исследования в двух разных учреждениях в разные периоды времени).

Для статистической обработки информации использовалось программное обеспечение GraphPad Prism 6 (США) и WizardPro 1.3.17 (США). Пятилетняя БРВ оценивалась с помощью метода Каплана — Майера и log-rank-теста. Биохимический рецидив определяли как повышение уровня ПСА $\geq 0,2$ нг/мл в 2 последовательных измерениях, или как начало адьювантной терапии. Анализ и статистическая обработка результатов выполнена в апреле 2015 г.

Результаты

На протяжении 15 лет (1997–2012 гг.) доля местно-распространенного РПЖ (pT3–4) в нашей серии оставалась стабильной и находилась в пределах 25–28 %. Общая БРВ включенных в исследование пациентов через 5 лет после операции составила 50,2 % (рис. 1).

ПХК выявлен у 116 (42,3 %) из 274 пациентов. Наиболее частой локализацией являлась зона апекса предстательной железы — 35 (30,2 %) пациентов. У 30 (25,9 %) пациентов ПХК был отмечен в зоне шейки мочевого пузыря, у 17 (14,6 %) — в боковых отделах, у 11 (9,5 %) — в базальных отделах предстательной железы. У 23 (19,8 %) пациентов имел место мультифокальный ПХК. Поражение лимфатических узлов (pN1) наблюдалось у 58 (21,2 %) больных. Сравни-

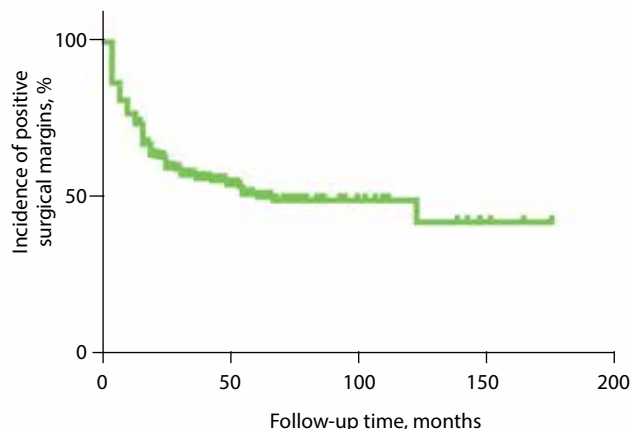


Fig. 1. PFS of patients with locally advanced PC after RPE

тельные характеристики обеих групп представлены в табл. 1.

Частота рецидивов среди пациентов, оперированных в период с 2007 по 2012 г., оказалась значимо ниже в сравнении с оперированными в период с 1997 по 2006 г.: 33,8 % против 61,2 % ($p < 0,001$).

В результате дальнейшего статистического анализа выявлено, что частота ПХК снизилась с 55,9 % в период с 1997 по 2006 г. до 37,9 % в период с 2007 по 2012 г. ($p = 0,01$) (рис. 2), а 5-летняя БРВ оказалась

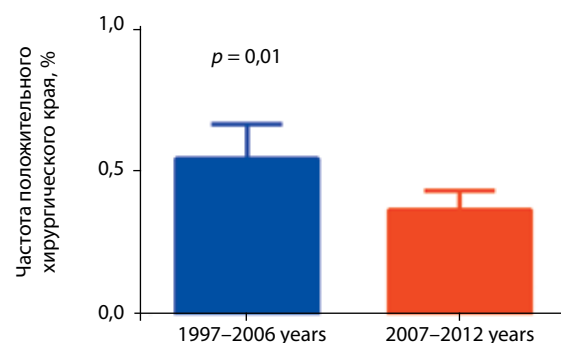


Fig. 2. Incidence of PSM in patients with locally advanced PC according to the time of RPE

существенно выше в группе более позднего вмешательства и составила 66,2 % против 38,8 % в раннем периоде ($p = 0,007$) (рис. 3).

Обсуждение

Высокая эффективность РПЭ при местно-распространенном РПЖ была продемонстрирована многими исследовательскими группами. Так, С. R. Mitchell и соавт. представили опыт клиники Mayo (Рочестер, США) в лечении пациентов с клинической стадией Т3 [8]. В общей сложности были изучены отдаленные результаты оперативного лечения 843 мужчин, перенесших РПЭ в период с 1987 по 1997 г. По данным авторов,

Table 1. Baseline characteristics of patients enrolled in study

Characteristic	1 st group (1997–2006 years, $n = 68$)	2 nd group (2007–2012 years, $n = 206$)	p
Median age, years	63,7 $\pm$ 0,8	62,7 $\pm$ 0,6	0,57
Median PSA level, ng/ml	17,9 $\pm$ 0,74	12,6 $\pm$ 0,53	0,01
Clinical staging, n (%):			
cT1	5 (7,4)	17 (8,3)	0,25
cT2	39 (57,3)	133 (64,5)	
cT3	24 (35,3)	56 (27,2)	
Risk group (to the D'Amico risk classification system), n (%):			
low	4 (5,9)	14 (6,8)	0,95
intermediate	15 (22)	42 (20,4)	
high	49 (72,1)	150 (72,8)	
Gleason score after RPE, n (%):			
6	43 (63,2)	128 (62,1)	0,45
≥ 7	25 (36,8)	78 (37,9)	
Pelvic lymphadenectomy, n (%):			
standard	47 (69,1)	89 (43,2)	< 0,001
extended	21 (30,9)	117 (56,8)	
Pathologic staging, n (%):			
pT3a	29 (42,6)	128 (62,1)	0,005
pT3b	35 (51,5)	71 (34,5)	
pT4	4 (5,9)	7 (3,4)	
pN			
pN0	51 (75)	165 (80,1)	0,39
pN1	17 (25)	41 (19,9)	

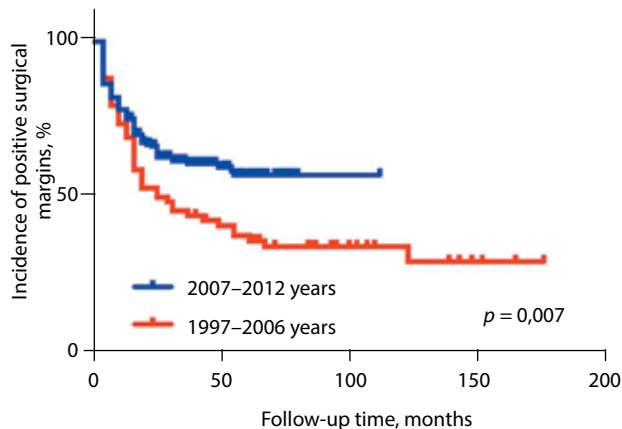


Fig. 3. PFS of patients with locally advanced PC according to the time of RPE

биохимический рецидив при медиане наблюдения, равной 14 годам, развился у 59 % больных, при этом выживаемость без системной и локальной прогрессии через 20 лет после РПЭ составила 72 %. В то же время необходимо отметить существенное ограничение данного исследования: чуть больше половины (53,7 %) пациентов получили тот или иной вариант адъювантной терапии, вследствие чего достаточно трудно оценить изолированную эффективность оперативного вмешательства.

Более достоверную информацию представляет серия Р.С. Walsh (4569 РПЭ, выполненных одним хирургом с 1982 по 2011 г.), из анализа которой исключены получившие адъювантную терапию пациенты [9]. По данным авторов исследования, 10-летняя БРВ при местно-распространенном процессе существенно различалась в зависимости от гистологических характеристик РПЖ и составила от 17 % при инвазии семенных пузырьков (стадия pT3b) и высоком индексе Глисона ($\geq 4+3$) до 90 % при стадии pT3a, отрицательном хирургическом крае и индексе Глисона 6. При этом БРВ после РПЭ при РПЖ высокого риска оказалась значимо выше у пациентов, оперированных в так называемую эру ПСА (т.е. начиная с 1992 г. и далее), в сравнении с теми, кто был оперирован ранее — 68 и 47 % соответственно ($p < 0,001$).

Работа А.С. Fairey и соавт. также продемонстрировала улучшение онкологических результатов РПЭ с течением времени: пациенты с подтвержденной инва-

зией семенных пузырьков (стадия pT3bN0M0), оперированные с 1998 по 2008 г., имели лучшую 10-летнюю БРВ и выживаемость без клинической прогрессии в сравнении с перенесшими РПЭ в период с 1987 по 1997 г. (73 и 65 %, $p = 0,05$; 95 и 73 %, $p < 0,001$) [10].

Полученные нами результаты указывают на схожие тенденции. В то же время остается открытым вопрос о причинах и факторах, обуславливающих улучшение выживаемости без биохимического рецидива после РПЭ. Безусловно, данные позитивные изменения можно объяснить имеющимися различиями между группами, что является ограничением настоящего исследования. Однако в целом различия в характеристиках обеих групп не оказались значительными и нашли отражение лишь в снижении медианы ПСА и уменьшении доли пациентов с инвазией семенных пузырьков, поэтому вряд ли могут быть единственным фактором, объясняющим улучшение БРВ пациентов. Возможной представляется гипотеза об увеличении опыта хирургов и эволюции хирургической техники. Множество работ указывают на принципиальное влияние фактора оперирующего хирурга как на онкологические, так и на функциональные результаты РПЭ [11, 12]. Таким образом, увеличение оперативного опыта в совокупности с разработкой и внедрением таких технических аспектов, как высокое освобождение сосудистых ножек краниальнее верхушек семенных пузырьков, широкое иссечение сосудисто-нервных пучков, резекция шейки мочевого пузыря и расширенная тазовая лимфаденэктомия, могут потенциально объяснить данную положительную динамику.

Заключение

При сравнении патоморфологических результатов радикальной простатэктомии, а также частоты биохимического рецидива в 2 относительно однородных группах пациентов, оперированных в разные временные периоды двумя хирургами, отмечено снижение частоты встречаемости ПХК и биохимического рецидива РПЖ. Причина данных позитивных изменений окончательно не ясна и требует дальнейшего изучения. Однако, по нашему мнению, данная тенденция может являться следствием увеличения опыта хирургов и усовершенствования хирургической техники с течением времени.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Heidenreich A., Bastian P.J., Bellmunt J. et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: Screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-update 2013. Eur Urol 2014;65(1):124–37.
2. Mitchell R.E.I., Shah J.B., Olsson C.A. et al. Does year of radical prostatectomy independently predict outcome in prostate cancer? Urology. 2006;67(2): 368–72.
3. Kulkarni J.N., Singh D.P., Bansal S. et al. Retropubic radical prostatectomy: Clinicopathological observations and outcome analysis of 428 consecutive patients. Indian J Urol 2011;27(3):337–44.

4. Desireddi N.V., Roehl K.A., Loeb S. et al. Improved stage and grade-specific progression-free survival rates after radical prostatectomy in the PSA era. *Urology* 2007;70(5): 950–5.
5. Faria E.F., Chapin B.F., Muller L.R. et al. Radical prostatectomy for locally advanced prostate cancer: current status. *Urology* 2015;86(1):10–5.
6. Sooriakumaran P., Nyberg T., Akre O. et al. Comparative effectiveness of radical prostatectomy and radiotherapy in prostate cancer: observational study of mortality outcomes. *BMJ* 2014;26:348:1502.
7. Surcel C.L., Sooriakumaran P., Briganti A. et al. Preferences in the management of high-risk prostate cancer among urologists in Europe: results of a web-based survey. *BJU Int* 2015;115(4):571–9.
8. Mitchell C.R., Boorjian S.A., Umbreit E.C. et al. 20-Year survival after radical prostatectomy as initial treatment for cT3 prostate cancer. *BJU Int* 2012;110(11):1709–13.
9. Mullins J.K., Feng Z., Trock B.J. et al. The impact of anatomical radical retropubic prostatectomy on cancer control: The 30-year anniversary. *J Urol* 2012;188: 2219–24.
10. Fairey A.S., Daneshmand S., Skinner E.C. et al. Long-term cancer control after radical prostatectomy and bilateral pelvic lymph node dissection for pT3bN0M0 prostate cancer in the prostate-specific antigen era. *Urol Oncol* 2014;32(2):85–91.
11. Park J., Yoo D.S., Song C. et al. Comparison of oncological outcomes between retropubic radical prostatectomy and robot-assisted radical prostatectomy: an analysis stratified by surgical experience. *World J Urol* 2014;32(1):193–9.
12. Hartz A., He T., Stroe S. et al. Surgeon variation in patient quality of life after radical prostatectomy. *J Urol* 2013;189(4):1295–301.