

*Алексеев Б.Я., Воробьев Н.В., Нюшко К.М., Крашенинников А.А.*

## **Результаты послеоперационного патоморфологического исследования у больных клинически незначимым РПЖ, которым возможно проведение фокальной терапии**

ФГБУ Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П. А. Герцена Минздравсоцразвития России, отделение онкоурологии, г. Москва

*Alekseev B. Ya., Vorobyev N. V., Nyushko K. M., Krasheninnikov A. A.*

## **Results of postoperative patomorphological study in patients with clinically insignificant prostate cancer suitable for focal treatment**

### **Резюме**

Цель исследования: оценка результатов патоморфологического исследования после радикальной простатэктомии в группе больных РПЖ низкого риска с клиническими признаками поражения одной доли, выявление факторов прогноза послеоперационной распространенности опухолевого процесса у данной группы больных. Материалы и методы: В исследование включены 112 больных клинически незначимым РПЖ которым в 2000-2011гг выполнена РПЭ. Средний возраст больных -  $62,3 \pm 6,4$  (47-74) года, средний уровень ПСА  $6,8 \pm 2,2$  (1,1-10,0) нг/мл, средний процент положительных биоптатов -  $18,9 \pm 10,1\%$  (7,7-33,3%). При клиническом стадировании: T1b – 6 (5,3%) у больных, T1c – 59(52,7%), T2a – 47(42,0%). Сумма баллов по шкале Глисона 2-4 выявлена у 41(36,6%) больного, 5-6 баллов – у 48(42,9%) больных. Результаты: Опухолевое поражение предстательной железы выявлено у 104 (92,9%) больных, поражение одной доли – у 26 (23,2%) больных. Изменение стадии опухолевого процесса отмечено у 78 (69,6%) больных, из них билобарное распространение у 63 (56,3%) больных, экстракапсулярный процесс у 12 (10,0%) больных. У 3 (2,7%) больных имело место поражение лимфатических узлов (N1). Изменение дифференцировки опухоли по шкале Глисона в сторону повышения отмечено у 10 (8,9%) больных. При проведении моновариантного и мультивариантного регрессионного анализа не выявлено предикторов, достоверно коррелирующих с изменением стадии процесса по данным патоморфологического исследования операционного материала: клиническая стадия процесса ( $p=0,9$ ), число положительных биоптатов ( $p=0,8$ ), уровень ПСА ( $p=0,5$ ), индекс массы тела (ИМТ) ( $p=0,3$ ), объём ПЖ ( $p=0,2$ ), сумма баллов по шкале Глисона ( $p=0,2$ ). Выводы: В нашем исследовании совпадение клинического и патоморфологического диагноза выявлено лишь у 23,3% больных РПЖ низкого риска с поражением одной доли ПЖ, изменение стадии в сторону ее повышения отмечено у 69,6% больных. Нами не выявлено достоверных предикторов распространенности процесса, которые возможно использовать при планировании фокальной терапии РПЖ.

**Ключевые слова:** рак предстательной железы (РПЖ), клинически незначимый РПЖ, фокальная терапия при РПЖ

### **Summary**

Objective. To assess pathological outcomes after radical prostatectomy (RPE) in pts with unilateral low volume and low grade PCa and evaluate prognostic significance of preoperative clinical parameters regarding postoperative tumor stage and grade. Material and methods: 94 pts were selected for analysis according to preoperative criteria of insignificant PC. Mean age of patients was  $62,3 \pm 6,4$  (47-74) years. PSA level ranged from 1,1 to 10,0 ng/ml (mean –  $6,8 \pm 2,2$ ). Median percent of positive cores was  $18,9 \pm 10,1\%$  (7,7-33,3%). Clinical stage T1b was diagnosed in 6 (5,3%) pts, T1c – in 59(52,7%) pts, T2a – in 47(42,0%) pts. Results. The pathological stage pT0N0 was determined in 8(7,1%). After postoperative morphology 10 (8,9%) pts demonstrated upgrade of GS, upgrade of stage from localized to extracapsular and metastatic (pN+) disease was determined in 12 (10,0%) pts and 3 (2,7%) pts. Bilateral tumor extent was revealed in 63 (56,3%) pts. Clinical stage ( $p=0,9$ ), number of biopsy cores ( $p=0,8$ ), PSA level ( $p=0,5$ ), body mass index ( $p=0,3$ ), prostate volume ( $p=0,2$ ) and biopsy GS ( $p=0,2$ ) didn't significantly correlate with probability of pathological upgrade of PCa. Conclusion. The clinical criteria of low volume and low grade PCa are useful for selection pts for ablative therapy because the rate of stage and grade upgrade after RPE was in our study only 23,3%. On the contrary these parameters are not suitable for prediction of only one lobe involvement (upgrade to bilateral extent was 69,6%) and can't to be used in planning of unilateral ablative therapy.

**Keywords:** prostate cancer, focal therapy in prostate cancer

## Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) является одним из наиболее распространенных онкологических заболеваний у мужчин. В ряде стран Европы РПЖ занимает первое место в структуре онкологической заболеваемости у мужчин, в США ежегодно регистрируют более 200 тысяч новых случаев РПЖ [1]. В 2010 году в структуре онкологической заболеваемости мужского населения в России РПЖ вышел на второе место с показателем заболеваемости 40,2 на 100000 мужчин. Число новых случаев РПЖ в 2010 году составило 26268. Среднегодовой прирост заболеваемости составил 9,8%, что соответствует первому месту по темпу прироста [2]. Внедрение в широкую клиническую практику скрининговых программ на основе определения уровня простатспецифического антигена (ПСА) позволило увеличить выявляемость локализованных форм РПЖ [3-5]. Так в 2010 году в России локализованный РПЖ диагностирован у 44,8% больных, местно-распространенный и метастатический – у 53,4% пациентов. Стадия заболевания не была установлена у 1,8% больных. В связи с изменением структуры заболеваемости РПЖ все большему количеству больных выполняют радикальное лечение [6]. Актуальной задачей становится разработка альтернативных, малонвазивных методов лечения, позволяющих уменьшить травматизм и улучшить функциональные результаты вмешательства.

Одним из развиваемых направлений лечения РПЖ в последние годы стала фокальная терапия (ФТ). Концепция ФТ основана на определении четких границ опухолевого поражения и последующем локальном воздействии на опухолевые очаги при минимальном повреждении окружающих неизмененных тканей, что по своей сути соответствует органосохранному подходу, применяющемуся в лечении злокачественных опухолей других локализаций [7]. Развитие методик визуализации и дифференциальной диагностики тканевых изменений ПЖ, таких как Гистоскан, сочетание различных режимов МРТ-исследования, выполнение сатурационной картированной биопсии ПЖ позволяет, по мнению ряда авторов, проводить органосохранное лечение без ущерба онкологической радикальности и максимально сохранить качество жизни больных [8-11].

Основными методами ФТ терапии в настоящее время являются:

- криоабляция
- HIFU - абляция (высоко интенсивный фокусированный ультразвук)
- лазерная абляция
- фотодинамическая терапия

Одним из основных вопросов в стратегии ФТ является отбор больных, которым возможно выполнение органосохранного лечения. По результатам ряда исследований, мультифокальные билобарные опухолевые поражения предстательной железы значительно преобладают над монолобарными. По данным Karavitakis et al. частота выявления мультифокальных опухолей варьирует от 56% до 87% по результатам патоморфологического исследования операционного материала после радикальной простатэктомии (РПЭ) [12]. В исследовании

Tareen et al. из 1400 больных, которым была выполнена РПЭ, только у 11% больных определяли РПЖ низкого риска в сочетании с поражением одной доли ПЖ [13]. Также по данным Vott et al. количество больных РПЖ и низким и промежуточным риском в сочетании с монофокальным и монолобарным поражением составило 14% и 13% соответственно [14]. Отсутствие четких критериев отбора больных, которым возможно проведение ФТ, на основании предикторов, определяющих распространенность опухолевого поражения, монолобарный или билобарный его характер является препятствием для дальнейшего развития этого направления.

Целью нашего исследования явилось определение возможных предикторов монолобарного поражения ПЖ на основе анализа результатов дооперационного обследования и патоморфологического исследования операционного материала в группе больных РПЖ низкого риска с клиническими признаками поражения одной доли.

## Материалы и методы

Нами исследованы результаты лечения 803 больных локализованным и местно-распространенным РПЖ, которым в 2000-2011 гг. в клинике онкоурологии МНИОИ им. П. А. Герцена выполнена РПЭ. По данным предоперационного исследования к группе низкого риска были отнесены 112 больных. Критериями включения в данную группу являлись: поражение одной доли ПЖ, не более 2 положительных биоптатов по результатам трансректальной биопсии ПЖ, не более 50% опухолевой ткани в биоптате, уровень общего ПСА не более 10 нг/мл, сумма баллов по шкале Глисона не более 6. Также из исследования исключены больные с наличием дифференцировки по шкале Глисона 4 и 5 баллов.

Средний возраст больных в группе составил  $62,3 \pm 6,4$  (47-74) года, средний уровень общего ПСА  $6,8 \pm 2,2$  (1,1-10,0) нг/мл, в среднем при трансректальной биопсии ПЖ получено  $8,5 \pm 3,1$  (6-20) биоптатов, средний процент положительных биоптатов при биопсии –  $18,9 \pm 10,1\%$  (7,7-33,3%), средний объем ПЖ составил  $51,4 \pm 24,4$  (17,0-140,3) см<sup>3</sup>. В зависимости от клинической стадии больные распределялись следующим образом: T1b – 6 (5,3%) больных, T1c – 59 (52,7%), T2a – 47 (42,0%). Сумма баллов по шкале Глисона 2-4 выявлена у 41 (36,6%) больного, 5-6 баллов – у 48 (42,9%) больных, у 23 (20,5%) больных дифференцировка опухоли не определена в связи с малым содержанием клеток опухоли в биоптатах (таблица №1).

План обследования больных на дооперационном этапе включал: определение уровня ПСА, пальцевое ректальное исследование ПЖ, мультифокальную биопсию ПЖ (от 6 до 20 биоптатов), ТРУЗИ, МРТ.

При обработке результатов исследования использована программа Statistica 6.0. Определение предикторов распространения опухолевого поражения по результатам патоморфологического исследования операционного материала и дооперационного стадирования проводилась с использованием корреляционного анализа, моновариантной и мультивариантной регрессии.

## Результаты исследования

При проведении планового морфологического исследования, в зависимости от распространенности опухолевого процесса больные распределены следующим образом: у 8 (7,1%) больных выставлена патоморфологическая стадия pT0 (при морфологическом исследовании материала опухоли не выявлено), следует отметить, что в данной группе больных у 7 из 8 пациентов при трансректальной биопсии опухоль обнаружена лишь в одном биоптате; стадия pT2a установлена у 24 (21,4%) больных, стадия pT2b – у 2 (1,8%) больных; стадия pT2c – у 63 (56,3%) больных; стадия pT3a – у 10 (8,9%) больных; стадия pT3b – у 2 (1,8%) больных, поражение лимфатических узлов (N1) выявлено у 3 (2,7%) больных. При анализе дифференцировки опухоли по шкале Глисона, сумма баллов 2-4 выявлена у 22 (19,6%) больных, сумма баллов 5-6 – у 67 (59,8%) больных, сумма баллов 7 – у 10 (8,9%) больных. У 5 (4,6%) больных дифференцировка опухоли не определена, в связи с проведенным ранее неадекватным лечением. Кроме того у 8 (7,1%) больных не обнаружен опухолевый рост в операционном материале.

Таким образом, опухолевое поражение предстательной железы выявлено у 104 (92,9%) больных, поражение одной доли – у 26 (23,2%) больных. Изменение стадии опухолевого процесса отмечено у 78 (69,6%) больных, из них билобарное распространение опухоли имело место у 63 (56,3%) больных, экстракапсулярное распространение опухоли выявлено у 12 (10,0%) больных. У 3 (2,7%) больных имело место поражение лимфатических узлов (N1) (Таблица №2). Изменение дифференцировки опухоли по шкале Глисона в сторону повышения отмечено у 10 (8,9%) больных.

При проведении моновариантного и мультивариантного регрессионного анализа не выявлено предикторов, достоверно коррелирующих с изменением стадии процесса по данным патоморфологического исследования операционного материала. Были исследованы такие факторы прогноза, как клиническая стадия процесса ( $p=0,9$ ), число положительных биоптатов ( $p=0,8$ ), уровень ПСА ( $p=0,5$ ), индекс массы тела (ИМТ) ( $p=0,3$ ), объем ПЖ ( $p=0,2$ ), сумма баллов по шкале Глисона ( $p=0,2$ ).

Изменение стадии опухолевого процесса в сторону ее повышения в нашем исследовании отмечено у 69,6% больных. Эти данные согласуются с результатами ряда исследований, в которых оценена корреляция результатов стандартной 12-точковой мультифокальной биопсией с результатами патоморфологического исследования операционного материала после РПЭ. В данные исследования включены больные с поражением одной доли ПЖ по данным биопсии ПЖ. При патоморфологическом исследовании после РПЭ лишь у 26-35% больных отмечено совпадение клинической и патоморфологической стадии процесса [13,15-17]. Подобные результаты получены в исследовании Eggeper et al., в котором 180 больным РПЖ с поражением одной доли ПЖ по данным стандартной биопсии выполняли повторную сатурационную биопсию. При анализе результатов поражение обеих долей ПЖ выявлено у 61% больных, а у 23% - изменение дифференцировки опухоли по шкале Глисона в сторону ее повышения (18). Однако в ряде исследований показано, что объем опухолевой ткани в большинстве (80%) из выявленных вторичных опухолевых очагов не превышает 0,5 см<sup>3</sup>, что соответствует клинически незначимому РПЖ, в связи с чем возможно, что их выявление не оказывает существенного влияния на онкологические результаты лечения [19-23].

Таблица 1. Характеристика больных

	Кол-во (%)
Клиническая стадия	T1b - 6 (5,3%)
	T1c - 59 (52,7%)
	T2a - 47 (42,0%)
Уровень ПСА	6,8±2,2 (1,1-10,0) нг/мл
Возраст	62,3±6,4 (47-74)
Сумма баллов по шкале Глисона	2-4 балла - 41 (36,6%)
	5-6 баллов - 48 (42,9%)
	Не определена - 23 (20,5%)
Кол-во биоптатов	8,5±3,1 (6-20)
Процент положительных биоптатов	18,9±10,1% (7,7-33,3%)
Объем ПЖ	51,4±24,4 (17,0-140,3) см <sup>3</sup>

Таблица 2. Результаты клинического и послеоперационного стадирования у больных исследуемой группы.

Клиническая стадия	Патоморфологическая стадия								Итого
	pT0	pT2a	pT2b	pT2c	pT3a	pT3b	N1		
cT1b	2	3	-	1	-	-	-	6	
cT1c	4	12	2	32	5	1	3	59	
cT2a	2	9	-	30	5	1	-	47	
<b>Итого</b>	<b>8</b>	<b>24</b>	<b>2</b>	<b>63</b>	<b>10</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>112</b>	

Перспективными направлениями дооперационной диагностики у данной группы больных являются трансперинеальная сатурационная биопсия, мультирежимные МРТ исследования ПЖ, позволяющие улучшить качество диагностики. Выполнение трансперинеальной сатурационной биопсии ПЖ значительно повышает диагностическую ценность биопсии, кроме того, методика позволяет картировать небольшие фокусы опухоли. Сравнительный анализ стандартной 12-точковой и сатурационной биопсии ПЖ проведен в работе Onic et al., авторы исследования отметили значительные расхождения результатов стандартной и сатурационной биопсии, большую диагностическую ценность сатурационной биопсии [24]. Однако применение расширенной биопсии сопряжено с большим риском инфекционных и уродинамических осложнений, что обусловлено количеством получаемых биоптатов. В исследовании Eggenet al. среднее количество биоптатов составило более 50 [18]. Кроме того, выполнение трансперинеальной сатурационной биопсии требует оказания анестезиологического пособия. Применение различных режимов МРТ исследования, таких как: эноректальное МРТ, МР спектроскопия, МРТ с динамическим контрастным усилением, диффузно-взвешенное МРТ, биопсия ПЖ с МРТ навигацией позволяет значительно повысить специфичность и чувствительность исследования по сравнению со стандартной методикой МРТ [9-11,25-29].

## Выводы

Несмотря на привлекательность концепции ФТ у больных РПЖ, позволяющей минимизировать травматич-

ность лечения, обеспечивающей относительную сохранность качества жизни, сокращающей время лечения и реабилитации больных, а также общую стоимость лечения, определение показаний к проведению данного лечения проблематично. В настоящее время отсутствуют достоверные клинические критерии отбора больных. В нашем исследовании совпадение клинического и патоморфологического диагноза выявлено лишь у 23,3% больных РПЖ низкого риска с поражением одной доли ПЖ, что согласуется с данными зарубежной литературы. Предложенные в настоящее время методики уточняющей диагностики либо носят инвазивный, травматичный характер, либо значительно повышают стоимость и снижают доступность диагностического этапа, что фактически сводит на нет преимущества органосохранного лечения. ■

*Алексеев Б.Я.* – г. Москва, ФГБУ Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П. А. Герцена Минздравообразования России, отделение онкоурологии; *Воробьев Н.В.* – г. Москва, ФГБУ Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П. А. Герцена Минздравообразования России, отделение онкоурологии; *Нюшко К.М.* – г. Москва, ФГБУ Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П. А. Герцена Минздравообразования России, отделение онкоурологии; *Крашенинников А.А.* – г. Москва, ФГБУ Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П. А. Герцена Минздравообразования России, отделение онкоурологии.

## Литература:

1. Altekruse, S.F., Kosary, C.L., Krapcho, M., Neyman, N., Aminou, R., Waldron, W. et al. (2010) SEER Cancer Statistics Review, 1975–2007. ( 13 March 2011)
2. В. И. Чиссов, В. В. Старинский Состояние онкологической помощи населению России в 2010 году. Москва, 2011. стр. 106.
- 3.
4. Berg CD, Andriole GL, Crawford ED, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. The New England Journal of Medicine. 2009;360(13):1310–1319.
5. Schruder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. The New England Journal of Medicine. 2009;360(13):1320–1328.
6. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level  $\leq 4.0$  ng per milliliter. The New England Journal of Medicine. 2004;350(22):2239–2321.
7. Polascik TJ, Mayes JM, Sun L, Madden JF, Moul JW, Mouraviev V. Pathologic stage T2a and T2b prostate cancer in the recent prostate-specific antigen era: implications for unilateral ablative therapy. Prostate. 2008;68(13):1380–1386.
8. Scardino PT, Abenham LL. Focal therapy for prostate cancer: analysis by an international panel. Urology. 2008;72(6):S1–S2
9. Furuno T, Demura T, Kaneta T, et al. Difference of cancer core distribution between first and repeat biopsy: in patients diagnosed by extensive transperineal ultrasound guided template prostate biopsy. Prostate. 2004;58(1):76–81.
10. Kurhanewicz J, Vigneron D, Carroll P, Coakley F. Multiparametric magnetic resonance imaging in prostate cancer: present and future. Current Opinion in Urology. 2008;18(1):71–77.
11. Fütterer JJ, Heijmink SWTPJ, Scheenen TWJ, et al. Prostate cancer localization with dynamic contrast-enhanced MR imaging and proton MR spectroscopic imaging. Radiology. 2006;241(2):449–458.
12. Girouin N, Mège-Lechevallier F, Tonina Senes A, et al. Prostate dynamic contrast-enhanced MRI with simple visual diagnostic criteria: is it reasonable? European Radiology. 2007;17(6):1498–150.
13. Karavitakis M, Ahmed HU, Abel PD, Hazell S, Winkler MH. Tumor focality in prostate cancer: implications for focal therapy. Nat Rev Clin Oncol 8(1):48–55, 2011.
14. Tareen B, Sankin A., Godoy G., Temkin S., Lepor H., Taneja S.S. (2009) Appropriate candidates for hemiablatable focal therapy are infrequently encountered among men selected for radical prostatectomy in contemporary cohort. Urology 73: 351–354; discussion 354–355

15. Bott S.R., Ahmed H.U., Hindley R.G., Abdul-Rahman A., Freeman A., Emberton M. (2010) The index lesion and focal therapy: An analysis of the pathological characteristics of prostate cancer. *BJU Int* 106: 1607–1611.
16. Quann P., Jarrard D.F., Huang W. Current prostate biopsy protocols cannot reliably identify patients for focal therapy: Correlation of low-risk prostate cancer on biopsy with radical prostatectomy findings. *Int J Clin Exp Pathol* 3: 401–407.
17. Scales C.D., Jr, Presti J.C., Jr, Kane C.J., Terris M.K., Aronson W.J., Amling C.L., et al. (2007) Predicting unilateral prostate cancer based on biopsy features: Implications for focal ablative therapy—results from the search database. *J Urol* 178: 1249–1252.
18. Wise A.M., Stamey T.A., McNeal J.E., Clayton J.L. (2002) Morphologic and clinical significance of multifocal prostate cancers in radical prostatectomy specimens. *Urology* 60: 264–269.
19. Eggener S. (2010) Ablative focal therapy for primary treatment of prostate cancer. *AUA Update Series* 29(lesson 3): 22–31.
20. Villers A., McNeal J.E., Freiha F.S., Stamey T.A. Multiple cancers in the prostate: morphologic features of clinically recognized versus incidental tumors. *Cancer* 1992;70(9):2313–2318.
21. Rukstalis D.B., Goldknopf J.L., Crowley E.M., Garcia F.U. Prostate cryoablation: a scientific rationale for future modifications. *Urology* 2002;60(2):19–25.
22. Arora R., Koch M.O., Eble J.N., Ulbright T.M., Li L., Cheng L. (2004) Heterogeneity of Gleason grade in multifocal adenocarcinoma of the prostate. *Cancer* 100: 2362–2366.
23. Stamey T.A., Freiha F.S., McNeal J.E., Redwine E.A., Whittemore A.S., Schmid H.P. Localized prostate cancer: relationship of tumor volume to clinical significance for treatment of prostate cancer. *Cancer* 1993;71(3):933–938.
24. Liu W., Laitinen S., Khan S., et al. Copy number analysis indicates monoclonal origin of lethal metastatic prostate cancer. *Nature Medicine* 2009;15(5):559–565.
25. Onik G., Miessau M., Bostwick D.G. (2009) Three-dimensional prostate mapping biopsy has a potentially significant impact on prostate cancer management. *J Clin Oncol* 27: 4321–4326.
26. Puech P., Potiron E., Lemaitre L., Leroy X., Haber G.P., Crouzet S., et al. (2009) Dynamic contrast-enhanced-magnetic resonance imaging evaluation of intraprostatic prostate cancer: Correlation with radical prostatectomy specimens. *Urology* 74: 1094–1099.
27. Turkbey B., Pinto P.A., Mani H., Bernardo M., Pang Y., McKinney Y.L., et al. (2010) Prostate cancer: value of multiparametric MR imaging at 3 T for detection—histopathologic correlation. *Radiology* 255: 89–99.
28. Roethke M., Anastasiadis A.G., Lichy M., Werner M., Wagner P., Kruck S. et al. (2011) MRI-guided prostate biopsy detects clinically significant cancer: Analysis of a cohort of 100 patients after previous negative TRUS biopsy. *World J Urol*, in press.
29. Girouin N., Mege-Lechevallier F., Tonina Senes A., Bissery A., Rabilloud M., Marechal J.M., et al. (2007) Prostate dynamic contrast-enhanced MRI with simple visual diagnostic criteria: Is it reasonable? *Eur Radiol* 17: 1498–1509.
30. Dickinson L., Ahmed H.U., Allen C., Barentsz J.O., Carey B., Futterer J.J., et al. (2011) Magnetic resonance imaging for the detection, localisation, and characterisation of prostate cancer: Recommendations from a European consensus meeting. *Eur Urol* 59: 477–494.