

ОНКОЛОГІЧНІ РЕЗУЛЬТАТИ РАДИКАЛЬНОЇ ПРОСТАТЕКТОМІЇ У ХВОРИХ НА КЛІНІЧНО МІСЦЕВО-ПОШИРЕНИЙ РАК ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ

*В.М. Григоренко, М.В. Вікарчук, Р.О. Данилець,
О.О. Банас, Н.В. Бровко, С.С. Волков*

ДУ «Інститут урології НАМН України»

Вступ. Рак передміхурової залози (РПЗ) є найбільш розповсюдженим злоякісним новоутворенням серед чоловіків більшості економічно розвинених країн, при чому захворюваність у багатьох регіонах світу постійно зростає [1]. Прогноз даного захворювання безпосередньо пов'язаний зі стадією процесу на момент встановлення діагнозу і обраною тактикою лікування. Більшість вперше діагностованих випадків РПЗ належать до локалізованої стадії та виявляються у чоловіків віком 60–70 років. Лише в деяких випадках локалізований РПЗ прогресує до симптоматичного або метастатичного протягом життя хворого. Але, за оцінками, у світі, у 12–35% випадків вперше виявлений РПЗ все ще діагностується на стадії місцево-розповсюдженого процесу [2].

Тактика лікування місцево-поширеного РПЗ – одне із найбільш неоднозначних питань сучасної онкології. За відсутності рандомізованих клінічних досліджень порівняння ефективності радикальної простатектомії (РПЕ), променевої терапії (ПТ), гормональної терапії (ГТ) або комбінації цих методів, важко визначити оптимальну тактику лікування для даної категорії хворих. РПЕ із розширеною тазовою лімфаденектомією – один із методів вибору лікування хворих місцево-поширеним РПЗ, прийнятий міжнародними стандартами [3]. Переваги РПЕ полягають у досягненні максимальної редукції пухлинної тканини, а подальше патоморфологічне дослідження дозволяє відібрати хворих, що потребують проведення ад'ювантного лікування. Проспективні дослідження, проведені в цьому напрямку, дозволяють окреслити лише загальні підходи у лікуванні даної групи хворих [4, 5].

Слід зазначити, що в останні роки частота виявлення РПЗ на III стадії істотно знизилась, що пов'язано, в першу чергу, із покращенням ранньої діагностики завдяки широкому застосуванню простат-специфічного антигену (ПСА)

в якості онкомаркера та тонкогілкової мультифокальної біопсії передміхурової залози (ПЗ). Зокрема, у 2003 р., в Україні частка III стадії складала 31,1%, а в 2013 – вже 23,1%, серед хворих, у яких було вперше діагностовано РПЗ [6].

Результати лікування пацієнтів з клінічно місцево-поширеним РПЗ не широко висвітлені в світовій літературі. У даній роботі продемонстровано онкологічні результати РПЕ у таких хворих та вплив мультимодального підходу в їх лікуванні.

Мета дослідження: провести оцінку онкологічних результатів радикальної простатектомії у хворих на клінічно місцево-поширений РПЗ.

Матеріали і методи дослідження. За період із серпня 2002 до червня 2015 р., на базі ДУ «Інститут урології НАМН України» РПЕ була проведена 419 хворим. Об'єктом дослідження стали 106 (25,3%) хворих, що мали доопераційну стадію РПЗ $cT_3N_0M_0$ або $cT_4N_0M_0$.

Діагноз РПЗ було верифіковано шляхом виконання трансректальної мультифокальної біопсії ПЗ щонайменше із 6 точок. В усіх випадках визначався рівень ПСА перед проведенням пальцевого ректального дослідження або трансректального УЗД. Усім хворим було виконано остеосцинтиграфію, КТ або МРТ органів малого таза. За наявності ознак регіонарних або віддалених метастазів, пацієнти виключались із дослідження. Клінічна стадія була встановлена згідно з класифікацією Міжнародного протираккового союзу за системою TNM 7-го видання (2010) [7]. Клінічна стадія cT_{3a} встановлювалась за наявності ознак пухлинної інвазії за межі капсули ПЗ, без інвазії в сім'яні міхурці, cT_{3b} – за наявності МРТ- або КТ-ознак інвазії пухлини в сім'яні міхурці, cT_4 – при ознаках розповсюдження пухлини на суміжні органи, крім сім'яних міхурців.

Доопераційна клінічна характеристика хворих продемонстрована в табл.1.

Доопераційні характеристики хворих, які увійшли в дослідження

Характеристика	Показники
Середній вік, роки	62,2±0,6 (40–74)
Час спостереження, місяці	55,7±3,2 (12–129)
Середній ПСА, нг/мл	29,4±1,3 (2,5–150)
ПСА<10 нг/мл, n (%)	8 (7,5%)
ПСА=10–20 нг/мл, n (%)	31 (29,2%)
ПСА>20 нг/мл, n (%)	67 (63,2%)
Середній показник Глісона в біопсійному матеріалі	6,7±0,4 (2–9)
≤ 6, n (%)	49 (46,2%)
7, n (%)	36 (34,0%)
8–10, n (%)	21 (19,8%)
Стадія cT _{3a} , n (%)	55 (51,9%)
Стадія cT _{3b} , n (%)	50 (47,2%)
Стадія cT ₄ , n (%)	1 (0,9%)

Усім хворим виконано відкриту або лапароскопічну РПЕ з білатеральною розширеною тазовою лімфаденектомією. Після оперативного втручання проводилось патоморфологічне дослідження видаленої ПЗ із сім'яними міхурцями та лімфатичними вузлами з визначенням ступеня диференціації пухлини за Глісоном та оцінкою стану хірургічного краю. Гістологічні післяопераційні макропрепарати розрізали на 5 мм аксіальні зрізи, фіксувалися формаліном і консервувалися парафіном. Фарбування здійснювалось гематоксиліном і еозином.

Контрольне післяопераційне обстеження включало визначення рівня сироваткового ПСА та пальцеве ректальне дослідження спочатку через 1 місяць після операції, потім кожні 3 місяці протягом перших трьох років після операції та кожні 6 місяців у подальшому. Наявність біохімічного рецидиву визначалась, як підвищення рівня загального ПСА до 0,2 нг/мл і вище. За показаннями виконувались остеосцинтиграфія, КТ або МРТ. Ад'ювантне лікування розпочинали не пізніше, ніж через 3 місяці після оперативного втручання, за наявності несприятливих морфологічних факторів ризику (позитивний хірургічний край, периневральна інвазія, метастази в регіонарні лімфатичні вузли). Паліативне лікування проводилось хворим із констатованим біохімічним рецидивом або клінічною прогресією.

Характеристику пацієнтів, передопераційну, інтраопераційну та післяопераційну інформацію було занесено в захищену базу даних та ретроспективно оцінено. Для статистичної обробки всі дані про хворих були внесені в електронні таблиці EXCEL.

Вивчалася частота несприятливих гістологічних знахідок після оперативного лікування (пато-

морфологічна стадія, периневральна інвазія пухлини, позитивний хірургічний край, ураження лімфатичних вузлів, підвищення індексу Глісона), частота біохімічного рецидиву. Загальна, канцер-специфічна та безрецидивна виживаність оцінювалися за методом Каплана-Мейєра. Статистичний аналіз отриманих результатів проводили з використанням статистичних програм SPSS 18.0 for Windows. Для оцінки взаємозв'язку 2 ознак проводили кореляційний аналіз за критерієм Кендалла або будували таблиці спряженості. Тривалість життя оцінювали від першого дня операції (РПЕ) до останнього дня спостереження або смерті. Різниця приймалась вірогідною при значенні $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення. Патоморфологічне дослідження видаленого після РПЕ матеріалу внесло корективи у визначення заключної стадії захворювання. Розподіл хворих за категоріями TNM, уточненими після гістологічного дослідження видаленого препарату продемонстровано на рис. 1.

Як видно на рисунку, лише трохи більше половини хворих не мали зміни стадії захворювання після патоморфологічного дослідження видаленої ПЗ із сім'яними міхурцями та лімфатичними вузлами. У 17,9% хворих було виявлено локалізований характер росту РПЗ, у 5,7% – розповсюдження на прилеглі тканини, а у 19,8% – розповсюдження на лімфатичні вузли. Такі значні коливання, як у бік зниження, так і завищення клінічної стадії, свідчать про недосконалість існуючих методів доопераційної діагностики при встановленні стадії захворювання, а отже, виборі оптимальної стратегії лікування.

Після хірургічного втручання, показник суми балів за Глісоном серед усіх хворих коливався від 5 до 10 балів, складаючи в середньому

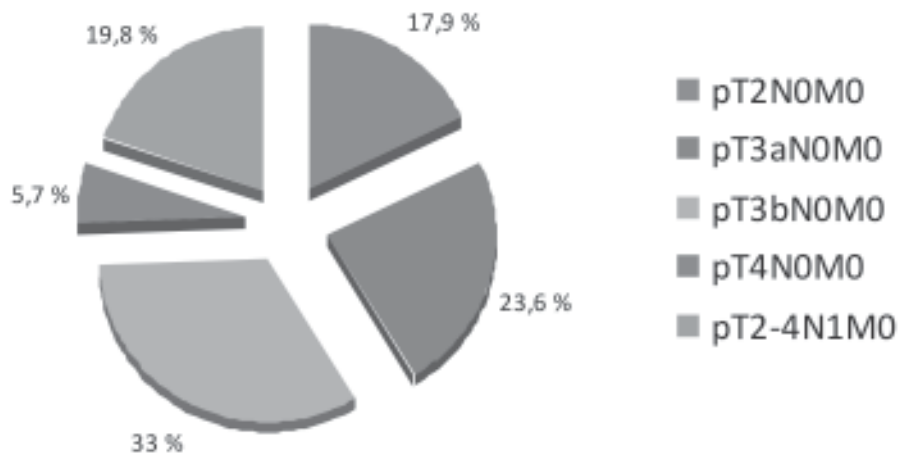


Рис. 1. Розподіл хворих з клінічно місцево-поширеним раком передміхурової залози за патоморфологічними стадіями

7,0. Показник Глісона ≤ 6 був у 32 (30,2%), 7 – у 47 (44,3%), ≥ 8 – у 27 (25,5%) хворих. Для порівняння показник Глісона за даними біопсії ПЗ коливався від 5 до 9 балів та в середньому складав 6,7, у тому числі: ≤ 6 – у 49 (46,2%); 7 – у 36 (34,0%), ≥ 8 – у 21 (19,8%). Збільшення ступеня диференціації пухлини за Глісоном після операції, порівняно із даними біопсії, мало місце у 40 (37,7%) хворих, серед них у 19 (17,9%) випадків індекс Глісона дорівнював 8–10.

Серед інших несприятливих патоморфологічних ознак, позитивний хірургічний край (ПХК) виявлено у 37 (34,9%), периневральна інвазія пухлини (ПНІ) – у 52 (49,1%) хворих.

Загалом, ту чи іншу несприятливу гістологічну характеристику пухлини (показник Глісона ≥ 8 , наявність ПХК, ПНІ або метастазів у регіонарні лімфатичні вузли), мав 71 (67,0%) хворий (в 27 (25,5%) випадках одна, у 25 (23,6%) – дві, в 14 (13,2%) – три, в 5 (4,7%) – чотири).

Медіана післяопераційного спостереження 106 хворих клінічно місцево-поширеним РПЗ склала 48,9 міс., максимальний термін спостереження – 167 міс., а 45 (42,5%) хворих мали час спостереження більше 5 років.

Протягом періоду спостереження безрецидивний перебіг відмічено у 51 (48,1%) хворого, у 55 (51,9%) виявлено прогресування пухлинного процесу: у 28 (26,4%) – лише біохімічне, у 19 (17,9%) – генералізація та у 8 (7,5%) – локальний рецидив. Таким чином, клінічна прогресія виявлена у 27 (25,5%) хворих, відсутність місцевого рецидиву та віддалених метастазів – у 79 (74,5%) хворих.

Серед 19 хворих, у яких було виявлено генералізацію пухлинного процесу, у 9 (57,9%) діагностовано метастази в кістках скелета, у 6 – в тазових та/або заочеревинних лімфатичних вузлах, у 4 – метастази кількох локалізацій.

Оскільки у всіх хворих із об'єктивним прогресуванням також спостерігали і біохімічний рецидив, то виживаність хворих без біохімічного рецидиву розглядали, як, власне, безрецидивну виживаність. За період спостереження вона склала 47,7%. Графік безрецидивної виживаності в досліджуваній групі хворих представлено на рис. 2.

Як видно із графіка безрецидивної виживаності, більшість випадків біохімічної прогресії – 49 (89,1%) – виявлено протягом першого року після РПЕ, у 5 (9,1%) – протягом другого року і лише у 1 (0,9%) – на третьому році спостереження. Слід зазначити, що у 21 (38,2%) хворого рецидив було констатовано уже протягом перших трьох місяців спостереження. Середній час до настання рецидиву склав $5,1 \pm 0,8$ міс. 5-річна безрецидивна виживаність, розрахована методом Каплана-Майєра склала $47,7 \pm 4,9\%$.

Як самостійний метод лікування, РПЕ була ефективна у 43 (40,6%) хворих, відповідно мультиmodalне лікування проведено 63 (59,4%) хворим. Ад'ювантна променева терапія в комбінації із гормональною була призначена 30 (28,3%), ад'ювантна гормональна – 20 (18,9%), ад'ювантна променева – 2 (1,9%) хворим. Паліативної терапії, яка призначалась у випадку констатованого біохімічного рецидиву, потребували 16 (15,1%) хворих. Гормональна терапія в паліативному режимі проведена всім вказаним хворим, у комбінації з променевою – 8 (7,5%).

Всього за час спостереження померли 18 (17,0%) хворих. Із них причиною смерті був РПЗ та його ускладнення у 16 (15,1%), серцево-судинні захворювання – у 2 (1,9%). Графіки загальної та канцерспецифічної виживаності представлені відповідно на рис. 3 та 4.

Серед 16 хворих, які померли від РПЗ та його ускладнень, лише 2 (12,5%) померли про-

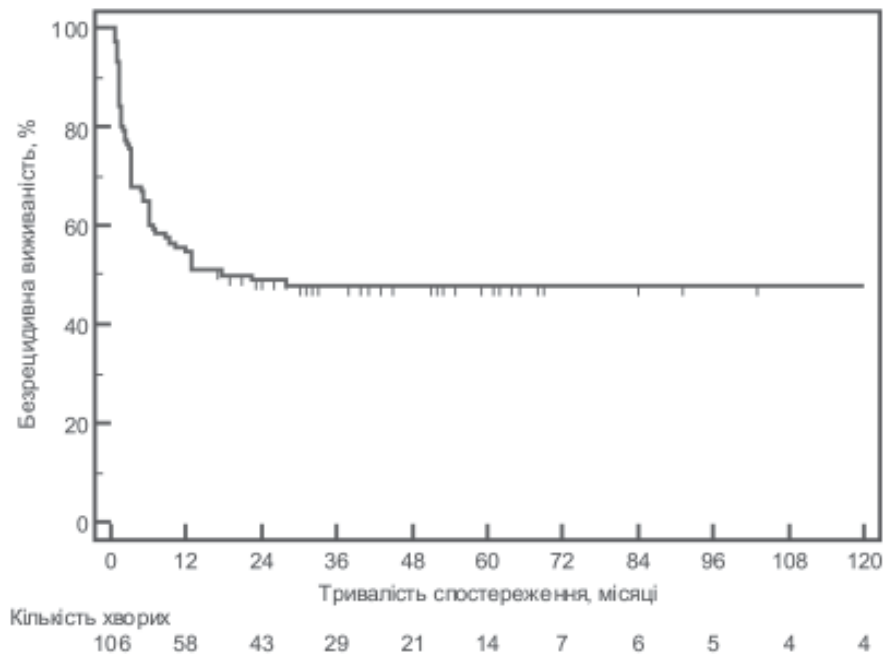


Рис. 2. Безрецидивна виживаність хворих клінічно місцево-поширеним раком передміхурової залози після радикальної простатектомії

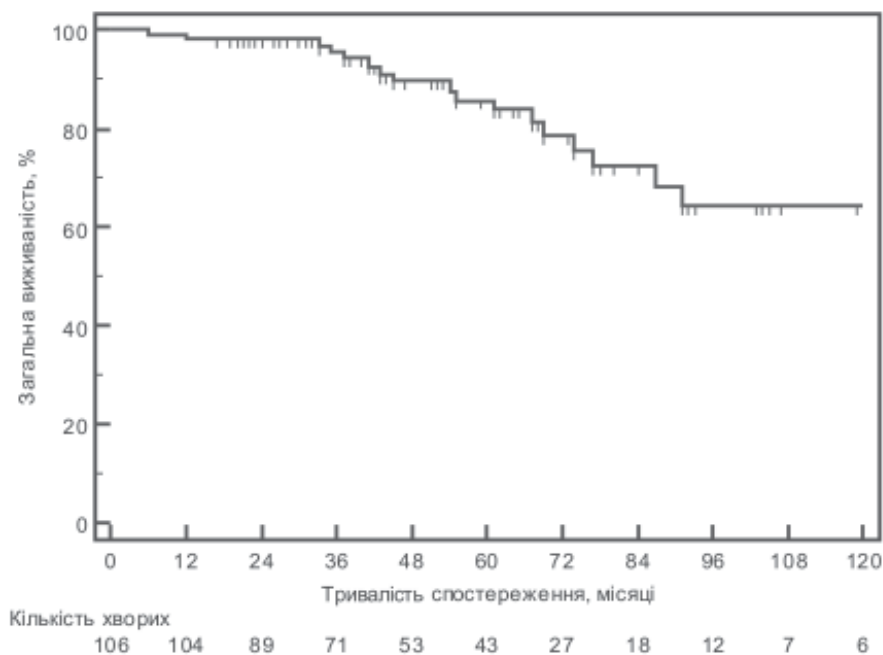


Рис. 3. Загальна виживаність хворих клінічно місцево-поширеним раком передміхурової залози після радикальної простатектомії

тягом перших двох років, 8 (50,0%) – протягом 3–5 років і решта 6 (37,5%) – після 5 років спостереження. Оскільки обидва хворих, що померли від супутньої патології, мали час спостереження більше 5 років, 5-річна загальна та 5-річна канцерспецифічна виживаність мали однакову величину і склали $85,8 \pm 4,3\%$. Медіана часу до смерті складала 54 міс.

Протягом останнього десятиліття дискусія щодо доцільності проведення РПЕ хворим на місцево-поширеній РПЗ стала особливо жвавою. Раніше лікування таких хворих, пе-

реважною більшістю, було прерогативою радіологів [8]. Така дискусія стала можливою з кількох причин: задовільних онкологічних результатів у хворих місцево-поширеним РПЗ шляхом ПТ в монорежимі, можна досягнути, лише використовуючи високі дози опромінення (74–80 Гр), що супроводжується високою частотою ускладнень. З іншого боку, дані деяких проспективних досліджень демонструють, що результати хірургічного лікування у таких хворих не поступаються результатам ПТ у комбінації із ГТ [9, 10, 11].

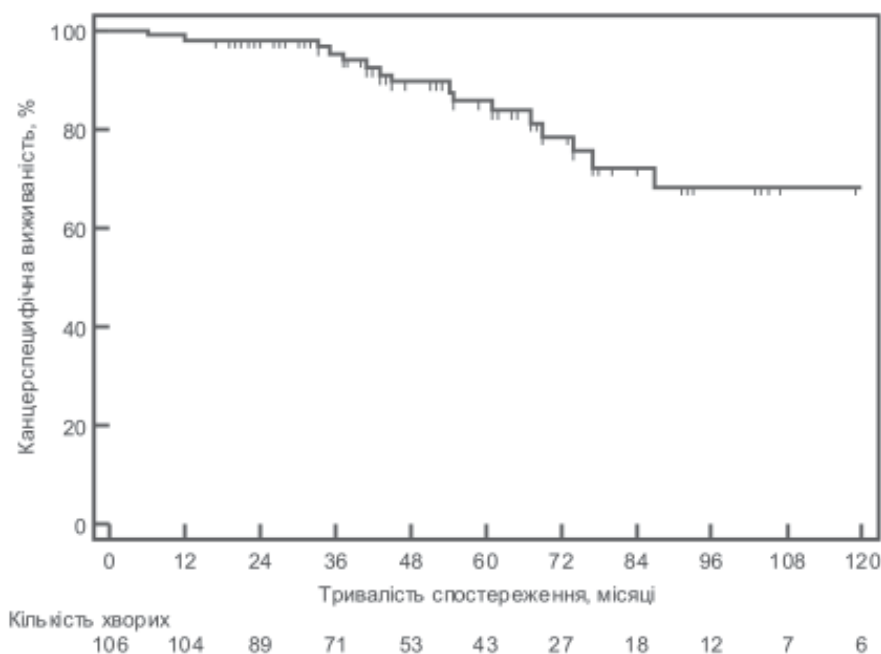


Рис. 4. Канцерспецифічна виживаність хворих клінічно місцево-поширеним раком передміхурової залози після радикальної простатектомії

Проведене дослідження, яке базується на віддалених онкологічних результатах радикального хірургічного лікування при клінічно місцево-поширеному РПЗ, демонструє, що такий метод вибору має високу ефективність у більшій половині хворих даної категорії. Так, у 48,1% хворих за час післяопераційного спостереження не було виявлено рецидиву захворювання. За застосування мультимодального підходу, досягнуто високого рівня 5-річної канцерспецифічної та загальної виживаності – на рівні 86%.

Наведені онкологічні результати подібні до даних, опублікованих у світовій літературі. Так, в огляді літератури, виконаному Хулінас та співавторів в 2010 р., щодо онкологічних результатів РПЕ, проведеної у хворих РПЗ із клінічною стадією T3N0M0 у 6 центрах, 5-річна безрецидивна виживаність в аналогічних когортах хворих, складає 45–62%, 5-річна канцерспецифічна – 84–98% та 5-річна загальна – 84–91% [12].

Важливим питанням, що впливає на вибір методу лікування у кожного конкретного хворого є переоцінка клінічної стадії РПЗ, що пов'язано, в першу чергу, із недосконалістю існуючих методів діагностики. Так, у 18% хворих у нашій серії, при морфологічному дослідженні видаленого препарату, було констатовано наявність локалізованого РПЗ. У вищезгаданій роботі Хулінас та співавторів., кількість таких пацієнтів коливалась від 9% до 27% [12]. З іншого боку, високою залишається і частина хворих на клінічно локалізований РПЗ, у яких при пато-

морфологічному дослідженні виявляють розповсюджений РПЗ. У даному аспекті великі надії покладаються на удосконалення технічного обладнання МРТ, що дозволить знизити відсоток таких розбіжностей і, в свою чергу, більш зважено підійти до вибору оптимального методу лікування у таких хворих.

Важливо зазначити високий відсоток несприятливих морфологічних ознак пухлини, які виявляються при гістологічному дослідженні. Так, ПХК мали більше третини, ПНІ близько половини, а метастази в регіонарні лімфатичні вузли кожен п'ятий хворий із тих, що увійшли в дослідження. За даними світової літератури, наявність резидуальної пухлини складає від 22 до 61%, а уражених тазових лімфатичних вузлів – 9–31% хворих [12]. Така висока кількість несприятливих патоморфологічних ознак диктує необхідність призначення додаткової терапії в післяопераційному періоді, а отже, і підвищує вартість лікування загалом. Даний факт свідчить про те, що РПЕ у хворих на місцево-поширений РПЗ вимагає специфічної хірургічної техніки із розширеним висіченням суміжних тканин, без нервозбереження та проведенням розширеної тазової лімфадисекції.

Висновки. Радикальна простатектомія у хворих на клінічно місцево-поширений РПЗ демонструє високі показники канцерспецифічної та загальної виживаності, але характеризується високою частотою несприятливих патоморфологічних знахідок та біохімічних рецидивів.

Висока частота виявлення локалізованого РПЗ та метастатичного ураження лімфатичних вузлів при гістологічному дослідженні свідчать про недосконалість існуючих методів діагностики при доопераційному встановленні стадії захворювання. Пацієнти з клінічно місцево-пошире-

ним РПЗ повинні бути поінформовані про можливість необхідності додаткового лікування після хірургічного втручання. Застосування мультимодального підходу у даної категорії хворих дозволяє досягнути задовільних віддалених онкологічних результатів.

Список літератури

1. Arnold M. et al. Recent trends in incidence of five common cancers in 26 European countries since 1988: Analysis of the European Cancer Observatory. — *Eur. J. Cancer.* — 2015. — V. 51. — P. 1164.
2. Gnanapragasam V.J., Mason M.D., Shaw G.L., Neal D.E. The role of surgery in high-risk localised prostate cancer. — *BJU Int.* — 2012. — V. 109. — P. 648–658.
3. NCCN guidelines on prostate cancer, version 1.2016. National Comprehensive Cancer Network Website: [Електронний ресурс]. URL: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf.
4. Wiegel T. Phase III postoperative adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy compared with radical prostatectomy alone in pT3 prostate cancer with postoperative undetectable prostate-specific antigen: ARO 96-02/AUO AP 09/95 / T. Wiegel, D. Bottke, U. Steiner, et al. // *J. Clin. Oncol.* — 2009. — V. 27 — P. 2924–2930.
5. Dorff T.B. Adjuvant androgen deprivation for high-risk prostate cancer after radical prostatectomy: SWOG S9921 study / T.B. Dorff, T.W. Flaig, C.M. Tangen et al. // *J. Clin. Oncol.* — 2011. — V. 29 — P. 2040–2045.
6. Рак в Україні, бюлетень національного канцер-реєстру України. — К., 1989–2013.
7. Sobin L.H. International Union against Cancer. 7th ed. 2009 / Sobin L.H., Gospodarowicz M.K., Wittekind Ch. — Chichester, West Sussex, UK; Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell, 2010 — P. 243–248.
8. M.V. Meng, E.P. Elkin, D.M. Latini, J. DuChane, P.R. Carroll. Treatment of patients with high risk localized prostate cancer: results from Cancer of the Prostate Strategic Urological Research Endeavor (CaPSURE) / *Journal of Urology.* — 2005. — V. 173, N 5. — P. 1557–1561.
9. H. Van Poppel, S. Joniau. An analysis of radical prostatectomy in advanced stage and high-grade prostate cancer // *European Urology.* — 2008. — V. 53, N 2. — P. 253–259.
10. S.I. Martinez de la Rva, J.B. Lypez-Tomasety, R.M. Dominguez, E.B. Cruz, P.S. Blanco. Radical prostatectomy as monotherapy for locally advanced prostate cancer (T3a): 12 years follow-up // *Archivos Espanoles de Urologia.* — 2004. — V. 57, N 7. — P. 679–692.
11. J.F. Ward, J.M. Slezak, M.L. Blute, E.J. Bergstralh, H. Zincke. Radical prostatectomy for clinically advanced (cT3) prostate cancer since the advent of prostate-specific antigen testing: 15-Year outcome // *British Journal of Urology International.* — 2005. — V. 95, N 6. — P. 751–756.
12. Xylinas E., Dachy A., Rouprkt M. Is radical prostatectomy a viable therapeutic option in clinically locally advanced (cT3) prostate cancer? // *British Journal of Urology International.* — 2010. — V. 106. — P. 1596–1600.

Реферат

ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ РАДИКАЛЬНОЙ ПРОСТАТЭКТОМИИ У БОЛЬНЫХ НА КЛИНИЧЕСКИ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫЙ РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В.Н. Григоренко, М.В. Викарчук,
Р.О. Данилец, А.А. Банас,
Н.В. Бровко, С.С. Волков

Продемонстрированы онкологические результаты радикальной простатэктомии у 106 больных клинически местно-распространен-

Summary

ONCOLOGIC OUTCOMES OF RADICAL PROSTATECTOMY IN PATIENTS WITH CLINICAL LOCALLY ADVANCED PROSTATE CANCER

V.M. Grygorenko, M.V. Vikarchuk,
R.O. Danylets, O.O. Banas,
N.V. Brovko, S.S. Volkov

Oncologic outcomes of radical prostatectomy in 106 patients with clinically locally advanced prostate cancer were demonstrated. The mean patient's age was 62,1 (40–78) years, mean PSA

ным раком предстательной железы. Средний возраст больных на момент операции составил 62,1 (40–78) лет, средний уровень ПСА – 29,4 (2,5–150) нг/мл. При патоморфологическом исследовании у 17,9% выявлен локализованный РПЖ, у 19,8% – метастазы в регионарные лимфатические узлы. Показатель Глисона в операционном материале ≤ 6 был у 32 (30,2%), 7 – у 47 (44,3%), ≥ 8 – у 27 (25,5%) больных. Положительный хирургический край выявлен у 37 (34,9%), периневральная инвазия опухоли – у 52 (49,1%) больных. Среднее время наблюдения составило 50,6 (12–129) мес. 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 47,7%, 5-летняя канцерспецифическая и общая выживаемость – 85,8%.

Ключевые слова: местно-распространенный рак предстательной железы, радикальная простатэктомия.

Адреса для листування

М.В. Вікарчук

E-mail: vikarchuk@email.ua

level – 29,4 (2,5–150) ng/ml. In pathological examination 17,9% of patients had localized prostate cancer, 19,8% – positive lymph nodes. Gleason Score was ≤ 6 in 32 (30,2%), 7 – 47 (44,3%), ≥ 8 – in 27 (25,5%) patients. Positive surgical margin were found in 37 (34,9%), perineural invasion of tumor – in 52 (49,1%) patients. The mean follow-up was 50,6 (12–129) months. 5-year recurrence-free survival was 47,7%, 5-year cancer-specific and overall survival – 85,8%.

Keywords: locally advanced prostate cancer, radical prostatectomy.