

УДК 616.65-002-089:616-006.6

В.Л. Медведев^{1,2,*}, В.В. Лысенко³, Л.Г. Роша³, А.В. Медведев^{1,2}, И.В. Михайлов^{1,2}, А.И. Стреляев¹, О.Н. Понкина¹

ВЛИЯНИЕ ДООПЕРАЦИОННОГО СТАДИРОВАНИЯ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ЧАСТОТУ ПОЗИТИВНОГО ХИРУРГИЧЕСКОГО КРАЯ ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОЙ ПРОСТАТЭКТОМИИ

¹ ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края, Краснодар, Россия

² ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Краснодар, Россия

³ Центр реконструктивной и восстановительной медицины (Университетская клиника) Одесского национального медицинского университета, Одесса, Украина

✉ *В.Л. Медведев, ГБУЗ НИИ – ККБ №1, 350086, г. Краснодар, ул. 1 Мая, 167, e-mail: medvedev_vl@mail.ru

Актуальность Несмотря на совершенствование техники полифокальной биопсии предстательной железы (ПФБП), отмечается большой процент расхождения данных в морфологических характеристиках рака предстательной железы (РПЖ) на дооперационном и послеоперационном этапах. Кроме того, данные ПФБП и клинической стадии являются важной частью номограмм, используемых для определения показаний к лимфаденэктомии и нейросберегающей технике при радикальной простатэктомии (РПЭ). В связи с этим погрешности в клинической оценке первичной опухоли могут повлиять на результаты хирургического лечения.

Цель исследования Изучить частоту совпадения стадирования РПЖ по данным трансректальной ПФБП и клинического обследования с данными морфологического исследования операционного материала после РПЭ. Оценить влияние погрешностей в клиническом стадировании РПЖ на частоту позитивного хирургического края (ПХК).

Материалы и методы Были изучены данные трансректальных ПФБП и операционного материала после РПЭ 276 пациентов с РПЖ. Как биопсийный, так и операционный материал подвергался консервации в 10% забуференном р-ре формалина, после автоматической проводки окрашивался гематоксилином-эозином. Каждое гистологическое заключение формировалось как минимум двумя патологоанатомами, которые оценивали ПФБП и препараты после РПЭ в одном и том же составе. Изучена взаимосвязь между погрешностями стадирования и частотой ПХК.

Анализ результатов Для пациентов с местно-распространенным РПЖ адекватное стадирование по данным ТПФБ отмечалось только в 18,7% случаев. Погрешности при клиническом стадировании локализованного РПЖ не существенно влияли на частоту ПХК: 3,7% у правильно стадированных и 6,5% у недостадированных больных при миграции стадии в пределах pT2b – pT2c ($p = 0,07$). При ошибочном недостадировании местно-распространенного РПЖ, которое наблюдалось у 81,3% пациентов, отмечалось значительное увеличение частоты ПХК до 23,1% по сравнению с адекватно стадированными пациентами 6,6% ($p < 0,01$).

Выводы Недостадирование местно-распространенного рака простаты на дооперационном этапе – частое явление, которое приводит к существенному увеличению случаев ПХК после РПЭ.

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

V.L. Medvedev^{1,2,*}, Lyenko V.V.³, L.G. Rosh³, A.V. Medvedev^{1,2}, I.V. Mikhailov^{1,2}, A.I. Strelyayev¹, O.N. Ponkina¹

IMPACT OF PREOPERATIVE STAGING OF PROSTATIC CANCER ON POSITIVE SURGICAL MARGIN INCIDENCE FOLLOWING RADICAL PROSTATECTOMY

¹ Scientific Research Institute - Ochapovsky Regional Clinic Hospital #1, Krasnodar, Russia

² Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

³ Center of Reconstructive and Rehabilitation Medicine (University Clinic), Odessky National Medical University, Odessa, Ukraine

✉ *V.L. Medvedev, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinic Hospital #1, 350086, Krasnodar, 1st May street, 167, e-mail: medvedev_vl@mail.ru

Background Despite improvement of the equipment for polyfocal biopsy of the prostate gland (PBPG), a sufficient percent of data divergence in morphological characteristics of the prostate cancer (PC) at preoperative and postoperative stages is noted. Besides data of PBPG and clinical stage are quite important part of nomograms applied for indication detections for lymphadenectomy and neuro-sparing technique during radical prostatectomy (RPE). Regarding this fact error limits in clinical assessment of the primary tumor could influence surgical outcomes.

Aim The aim of the present study was assessment of coincidence frequency of morphological characteristics of PC according to transrectal PBPG and clinical examination with morphological assessment of operational material after radical prostatectomy (RPE). Evaluation of errors influence on frequency of positive surgical margin (PSM) at clinical staging of PC was performed. **Materials and methods** Data of transrectal PBPG and operational material after RPE in 276 patients with PC were studied. Both biopsy and operative materials were exposed to preservation in 10% buffering solution of formalin, and after automatic conducting was painted by hematoxylin-eosin. Each histologic conclusion was formed by at least two pathologists who estimated PBPG and samples after RPE in the same structure. The interrelation between staging errors and frequency of PSM was studied. **Outcomes** Analysis For patients with locally-advanced PC the adequate staging according to TPFB was noted only in 18,7% cases. Errors for clinical staging of the localized PC had no significant influence on PSM frequency: 3.7% in patients with correct staging and 6,5% in patients with poor staging with stage migration within pT2b – pT2c ($p = 0,07$). With down-staging of locally-advanced PC which was observed in 81,3% patients, significant increase in PSM frequency reached 23,1% in comparison with proper staging – 6.6% patients ($p < 0,01$). **Conclusions** Down-staging of locally advanced prostate cancer at the preoperative stage is a frequent phenomenon which leads to essential increase in PSM after RPE.

Key words: locally advanced cancer of prostatic gland, radical prostatectomy, positive surgical margin.

Введение

Современные алгоритмы лечения РПЖ требуют дифференцированного подхода в зависимости от стратификации пациентов на группы риска. При этом наиболее важными прогностическими факторами являются морфологические характеристики опухоли [1, 2, 3, 4]. В настоящее время расширены показания к РПЭ, что породило вариабельность техники и объемов этого оперативного вмешательства в зависимости от факторов прогноза, имеющих на момент диагностики [5, 6]. В клинической практике с целью определения показаний к лимфаденэктомии и нейросберегающей технике широко используются математические модели, наиболее точными из которых считаются он-лайн номограммы Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) и 2012-Briganti [7, 8]. Помимо градации опухоли по Глисон и относительного количества позитивных биоптатов, что позволяет косвенно судить об объеме опухоли и рисках экстрапростатической экстензии, к критериям прогноза относится клиническое стадирование первичной опухоли. Наши дооперационные представления о стадии и агрессивности опухоли в основном строятся на основании данных пальцевого ректального исследования и трансректальной ПФБП [9]. Несмотря на постоянное совершенствование данной диагностической опции, использование современных способов визуализации патологических очагов и стандартизацию технических приемов, даже в центрах с большим опытом отмечается большой процент расхождения данных в морфологических характеристиках РПЖ по данным ПФБП и послеоперационного морфологического исследования [10, 11].

Цель исследования

Изучить частоту совпадения дооперационного стадирования РПЖ по данным трансректальной ПФБП и клинического обследования с данными морфологического исследования операционного материала после РПЭ. Оценить влияние погрешностей в клиническом

стадировании РПЖ на частоту позитивного хирургического края (ПХК).

Материалы и методы

Были изучены препараты трансректальной ПФБП 276 пациентов с верифицированным РПЖ. Все пациенты перенесли РПЭ. Результаты исследования послеоперационного материала сравнивались с данными дооперационных исследований. Каждое гистологическое заключение формировалось как минимум двумя патологоанатомами, которые оценивали ПФБП и препараты после РПЭ в одном и том же составе. Как биопсийный, так и операционный материал подвергался консервации в 10% забуференном р-ре формалина как минимум в течение 24 часов, затем после автоматической проводки окрашивался гематоксилином-эозином. Послеоперационный материал исследовался согласно рекомендациям Baylor College of Medicine & Memorial Sloan Kettering Cancer Center, TX, USA (Makoto Otori, Michael Kattan, Peter T Scardino and Thomas M Wheeler. *Modern Pathology* (2004) 17, 349-359). Оценивались частота изменения стадирования после РПЭ и влияние ошибочного стадирования на частоту ПХК.

Анализ результатов

На дооперационном этапе только у 20 больных опухолевый процесс определен как местно-распространенный: cT3a – 9 пациентов, cT3b – 11 пациентов. По данным послеоперационного стадирования 185 пациентов имели стадию pT2 и 91 пациент классифицирован как pT3a-b.

Следует первоначально отметить, что у пациентов с pT3a-b РПЖ средние показатели суммы Глисона были достоверно больше, чем у пациентов с pT2 РПЖ: $7,1 \pm 1,29$ по сравнению с $5,5 \pm 1,28$ ($p < 0,0001$). При этом было 3 случая (1,6%) гиперстадирования на дооперационном этапе для пациентов с послеоперационно подтвержденным локализованным РПЖ. Для пациентов с местно-распространенным РПЖ адекватное стадирование по данным ТПФБ отмечалось только в

Таблица 1
Миграция стадирования первичной опухоли по данным ПФБП
и послеоперационного гистологического исследования макропрепарата после РПЭ

Соотношение стадии	cT2a-b → pT2b-c	cT2 → pT3	p
Совпадение, %	58,4%	18,7%	p<0,001
Недостади́рование, %	36,2%	81,3%	p<0,001
Гиперстади́рование, %	5,4%	-	p<0,01

18,7% случаев. Данные о миграции стадий представлены в табл. 1.

Анализ данных демонстрирует значительно большие трудности в стадировании местно-распространенного РПЖ на дооперационном этапе. Более чем в 2/3 случаев экстрапростатический рост опухоли и поражение семенного комплекса выявляются только при послеоперационном гистологическом исследовании. При этом как при локализованном, так и при местно-распространенном РПЖ преобладает занижение стадии заболевания на этапе диагностики на 36,2% и 81,3% соответственно, что может быть причиной неадекватного выбора хирургической техники при РПЭ. Преувеличение местной распространенности опухоли встречалось значительно реже, только при локализованном РПЖ – 5,4%. В пределах категории T2 наибольшие затруднения вызывало дифференцирование между cT2a и cT2b, и cT2a-T2b и cT2c при локализованном РПЖ. Однако погрешности при клиническом стадировании не существенно влияли на частоту ПХК: 3,7% у правильно стадированных и 6,5% – у недостади́рованных больных при миграции стадии в пределах pT2b – pT2c (p=0,07) (рис. 1).

Дифференцировка между cT2c и cT3a – cT3b при местно-распространенном РПЖ имела существенную важность, так как недостади́рование опухоли pT3 на дооперационном этапе влекло за собой ошибки в расчетах предоперационных номограмм, что влияло на отбор пациентов для РПЭ, объем тазовой лимфаденэктомии и применение нейросберегающей техники

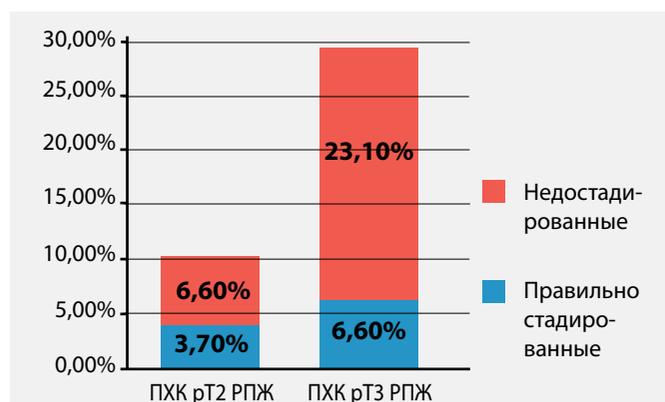


Рис. 1. Частота ПХК после РПЭ у пациентов с локализованным (pT2) и местно-распространенным (pT3) РПЖ в зависимости от ошибочного дооперационного стадирования.

оперативного вмешательства. Следствием таких погрешностей можно считать значительное увеличение частоты ПХК для недостади́рованных больных с местно-распространенным РПЖ до 23,1% по сравнению с адекватно стадированными пациентами 6,6% (p < 0,01), частота ПХК у которых была сопоставима с таковой для больных с локализованным РПЖ.

Заключение

Недостади́рование локализованного рака предстательной железы на дооперационном этапе не влияет на показания к радикальной простатэктомии и выбор хирургической техники удаления простаты. Недостади́рование местно-распространенного рака простаты – частое явление, которое приводит к существенному увеличению случаев позитивного хирургического края во время радикальной простатэктомии в связи с превышением показаний к нейросбережению и экономной диссекции апекса. Возможно, использование в дооперационных номограммах данных PI-RADS мультипараметрической МРТ может повысить точность стадирования первичной опухоли простаты и избежать прогностических ошибок при планировании радикального хирургического лечения.

Литература/References

1. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, et al. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: definition of grading patterns and proposal for a new grading system. *Am J Surg Pathol.* 2016; 40: 244–52.
2. Christopher J. Kane, Scott E. Eggener, Alan W. Shindel, Gerald L. Andriole. Variability in Outcomes for Patients with Intermediate-risk Prostate Cancer (Gleason Score 7, International Society of Urological Pathology Gleason Group 2–3) and Implications for Risk Stratification: A Systematic Review. *Eur. Urol. Focus* 3 (2017): 487–497.
3. Mariam Imnadze, Daniel D. Sjoberg, Andrew J. Vickers. Adverse Pathologic Features at Radical Prostatectomy: Effect of Preoperative Risk on Oncologic Outcomes. *Eur. Urol.* 69 (2016): 143 – 148.
4. Alberto Briganti, Steven Joniau, Paolo Gontero et al. Identifying the Best Candidate for Radical Prostatectomy Among Patients with High-Risk Prostate Cancer. *Eur. Urol.* 61, 2012, P. 584-592.
5. Bastian PJ, Boorjian SA, Bossi A, Briganti A, Heidenreich A, Freedland Stephen J, Montorsi Francesco,

Roach III Mack, Schroëder F., van Poppel H, Stief CG, Stephenson AJ, Zelefsky MJ. High-Risk Prostate Cancer: From Definition to Contemporary Management. *Eur Urol.* 2012;61(6):1096-1106.

6. Briganti A, Spahn M, Joniau S, Montorsi F. Predicting favourable pathological outcome in patients with clinical high risk prostate cancer. A novel nomogram based on a multiinstitutional analysis. *Eur Urol.* 2010;9(2):318.

7. Giovanni Lughezzani, Alberto Briganti, Pierre I. Karakiewicz et al. Predictive and Prognostic Models in Radical Prostatectomy Candidates: A Critical Analysis of the Literature. *Eur Urol.* 2010; 58: 687-700.

8. Bandini M. 1, Marchioni M. 2, Pompe R. North American validation and head-to-head comparison of four preoperative nomograms for prediction of lymph node invasion before radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2018;17(2);1316.

9. Samson W. Fine, Mahul B. Amin, Daniel M. Berney et al. A Contemporary Update on Pathology Reporting for Prostate Cancer: Biopsy and Radical Prostatectomy Specimens. *Eur Urol.* 2012;62:20-39.

10. Jonathan I. Epstein, Zhaoyong Feng, Bruce J. Trock, Phillip M. Pierorazio. Upgrading and Downgrading of Prostate Cancer from Biopsy to Radical Prostatectomy: Incidence and Predictive Factors Using the Modified Gleason Grading System and Factoring in Tertiary Grades. *Eur Urol.* 2012;61:1019-1024.

11. Bandini M. 1, Dell'Oglio P. 1, Gandaglia G. Stage-migration and survival of lymph node positive prostate cancer patients: A comprehensive trend analyses of surgically treated men over the last two decades. *Eur Urol.* 2018;17(2);e1170.

Сведения об авторах

Медведев В.Л., д.м.н., профессор, заместитель главного врача по урологии, НИИ – ККБ №1 им. проф. С.В. Очаповского, руководитель уронефрологического центра, главный внештатный уролог и трансплантолог Министерства здравоохранения Краснодарского края (Краснодар, Россия). E-mail: medvedev_vl@mail.ru.

Лысенко В.В., к.м.н., врач-уролог, доцент кафедры роботической и эндоскопической хирургии, заведующий отделом урологии отделения хирургии с инвазивными методами диагностики и лечения, Клиника медицинского университета и восстановительной медицины, Одесский национальный медицинский университет (Одесса, Украина). E-mail: victorya_lisenko@mail.ru.

Роша Л.Г., к.м.н., доцент кафедры патанатомии, Одесский национальный медицинский университет, заведующая отделением патанатомии Университетской клиники, Одесский национальный медицинский университет (Одесса, Украина). E-mail: 7326243@rambler.ru.

Медведев А.В., к.м.н., ассистент кафедры урологии Кубанского государственного медицинского университета, врач отделения онкоурологии, НИИ – ККБ

№1 им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар, Россия). E-mail: Aleksandr.medvedev09@gmail.com.

Михайлов И.В., д.м.н., профессор кафедры урологии Кубанского государственного медицинского университета, врач отделения онкоурологии, НИИ – ККБ №1 им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар, Россия). E-mail: docmiv@mail.ru.

Стреляев А.И., заведующий онкоурологическим отделением, НИИ – ККБ №1 им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар, Россия). E-mail: aistrelyaev@yandex.ru.

Понкина О.Н., к.м.н., заведующая патологоанатомическим отделением, НИИ – ККБ №1 им. проф. С.В. Очаповского, (Краснодар, Россия). E-mail: ponkina_olga@mail.ru.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 14.06.2018

Author Credentials

Medvedev V.L., PhD, professor, deputy chief doctor on urology, head of urology and nephrology center, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinic Hospital #1, chief nontenured urologist and transplantologist of Health Care Ministry, Krasnodar Region (Krasnodar, Russia). E-mail: medvedev_vl@mail.ru.

Lysenko V.V., CMS, urologist, assistant professor of the department for robotic and endoscopic surgery, head of urology unit in the surgery department with invasive diagnosis and treatment, Clinic of Medical University and Rehabilitation Medicine, Odessky National Medical University (Odessa, Ukraine). E-mail: victorya_lisenko@mail.ru.

Rosha L.G., CMS, assistant professor of pathological anatomy department, Odessky National Medical University, head of pathological anatomy department of University Clinic, Odessky National Medical University (Odessa, Ukraine). E-mail: 7326243@rambler.ru.

Medvedev A.V., CMS, assistant professor of urology department, Kuban State Medical University, urologist of oncological urology department, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinic Hospital #1 (Krasnodar, Russia). E-mail: Aleksandr.medvedev09@gmail.com.

Mikhailov I.V., PhD, professor of urology department, Kuban State Medical University, urologist of oncological urology department, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinic Hospital #1 (Krasnodar, Russia). E-mail: docmiv@mail.ru.

Strelyaev A.I., head of oncological urology department, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinic Hospital #1 (Krasnodar, Russia). E-mail: docmiv@mail.ru. E-mail: aistrelyaev@yandex.ru.

Ponkina O.N., CMS, head of pathological anatomy department, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinic Hospital #1 (Krasnodar, Russia). E-mail: ponkina_olga@mail.ru.

Conflict of interest: none declared

Accepted 14.06.2018