



Согласованность результатов гистологического исследования биопсии простаты и операционного материала после радикальной простатэктомии при раке предстательной железы: предикторы повышения градации опухоли по Gleason

© Ольга Ю. Нестерова, Михаил Г. Варенцов, Нина А. Олейникова, Андрей А. Стригунов, Иван А. Жестков, Дмитрий А. Охоботов, Давид М. Камалов, Николай И. Сорокин, Армаис А. Камалов

Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова [Москва, Россия]

Аннотация

Введение. Одним из главных параметров для определения группы онкологического риска после получения результатов биопсии простаты, помимо уровня простат-специфического антигена, является градация опухоли по Gleason. Однако, как оказалось, важной клинической проблемой является изменение градации после выполнения радикальной операции. Полученное несоответствие данных в некоторых случаях могло бы привести к изменению тактики ведения пациентов.

Цель исследования. Оценить согласованность гистологических результатов биопсии простаты и радикальной простатэктомии, а также определить возможные предикторы повышения градации опухоли по Gleason.

Материалы и методы. С 2019 по 2021 год были отобраны 193 пациента, проходившие лечение с диагнозом «Рак предстательной железы». Для финального анализа согласованности градации опухолей по Gleason после биопсии и радикальной простатэктомии были отобраны 139 пациентов.

Результаты. Результаты биопсии простаты и радикальной простатэктомии оказались сопоставимы у 54,7% пациентов ($n = 76$), в то время как у других 45,3% ($n = 63$) отмечалось изменение градации по Gleason: у 29,5% ($n = 41$) пациентов определено повышение градации, а у 15,8% ($n = 22$) — понижение. Чаще всего данные были подобны для пациентов с суммой баллов по Gleason 7: 63,6% для $3 + 4 = 7$ баллов и 57,9% для $4 + 3 = 7$ баллов. Наибольший процент повышения градации наблюдали у пациентов из группы $3 + 3 = 6$ баллов — 48%. Значение Cohen kappa составило 0,351 ($p < 0,001$), указывая на слабую согласованность результатов двух исследований. Общее количество биоптатов оказалось ассоциировано с повышением градации опухоли по Gleason (ОШ = 0,816; 95%ДИ = 0,680 – 0,978). Так, при увеличении количества биоптатов на каждую единицу шанс повышения градации опухоли по Gleason снижается на 18,4%.

Заключение. Согласованность градации рака простаты по Gleason после биопсии простаты и радикальной простатэктомии остаётся низкой. Единственным предиктором, оказывающим влияние на улучшение согласованности результатов, является количество биоптатов, отражая тем самым качество биопсии и побуждая клиницистов отходить от выполнения секстантной биопсии к систематической и таргетной. Увеличение процента согласованности результатов способно обеспечить более точное стадирование и классификацию пациентов в зависимости от онкологического риска, влияя тем самым на тактику дальнейшего ведения.

Ключевые слова: рак простаты; радикальная простатэктомия; градации опухоли по Gleason; биопсия простаты

Финансирование. Исследование было выполнено в рамках государственного задания МГУ по теме «0708.006. Исследование патогенетической и прогностической роли фоновых и предопухолевых процессов в развитии опухолей». **Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. **Этическое заявление.** Исследование выполнено в соответствии с положениями Хельсинкской декларации, пересмотренной в октябре 2013 года (Форталеза, Бразилия). **Информированное согласие.** Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных.

Вклад авторов: О.Ю. Нестерова — анализ данных, обзор литературы, написание текста рукописи, софтверная поддержка; М.Г. Варенцов, И.А. Жестков — сбор данных, анализ данных; Н.А. Олейникова — работа с биологическим материалом, разработка и проведение эксперимента; А.А. Стригунов — работа с биологическим материалом, написание текста рукописи; Д.А. Охоботов — концепция исследования, научное редактирование; Н.И. Сорокин, Д.М. Камалов — работа с биологическим материалом; А.А. Камалов — научное редактирование, критический обзор, научное руководство.

✉ **Корреспондирующий автор:** Ольга Юрьевна Нестерова; oy.nesterova@gmail.com

Поступила в редакцию: 12.01.2024. **Принята к публикации:** 09.07.2024. **Опубликована:** 26.08.2024.

Для цитирования: Нестерова О.Ю., Варенцов М.Г., Олейникова Н.А., Стригунов А.А., Жестков И.А., Охоботов Д.А., Камалов Д.М., Сорокин Н.И., Камалов А.А. Согласованность результатов гистологического исследования биопсии простаты и операционного материала после радикальной простатэктомии при раке предстательной железы: предикторы повышения градации опухоли по Gleason. *Вестник урологии*. 2024;12(4):57-66. DOI: 10.21886/2308-6424-2024-12-4-57-66.

Consistency between Gleason score of prostate biopsy and radical prostatectomy: predictors of increased tumour grading

© Olga Yu. Nesterova, Michael G. Varentsov, Nina A. Oleynikova,
Andrey A. Strigunov, Ivan A. Zhestkov, Dmitry A. Okhobotov,
David M. Kamalov, Nikolay I. Sorokin, Armais A. Kamalov

Lomonosov Moscow State University (Lomonosov University) [Moscow, Russian Federation]

Abstract

Introduction. Gleason grading is one of the key parameters for determining the prostate cancer (risk group after receiving the results of a prostate biopsy in addition to the level of prostate-specific antigen (PSA). However, an important clinical issue arises from changes in this grading following radical surgery. In some cases, such discrepancies in data can lead to a shift in patient management tactics from radical surgery to active follow-up recommended for patients with low cancer risk.

Objective. To assess the consistency of the results of prostate biopsy and radical prostatectomy with an assessment of possible predictors of increased tumor Gleason grading.

Materials & methods. Between 2019 and 2021, 193 patients with prostate cancer were selected for treatment at the Medical Centre of Moscow State University. Of these, 139 patients were chosen for the final analysis of Gleason tumour grading consistency after biopsy and radical prostatectomy.

Results. The results of prostate biopsy and radical prostatectomy were comparable in 54.7% of patients ($n = 76$), while the remaining 45.3% ($n = 63$) showed a change in Gleason grading after radical prostatectomy: 29.5% ($n = 41$) patients showed an increased gradation, and 15.8% ($n = 22$) — decrease. Most often, the data were consistent for patients with a Gleason score 7: 63.6% for $3 + 4 = 7$ and 57.9% for $4 + 3 = 7$. The highest percentage of graduation increase was observed for patients from the group $3 + 3 = 6$ and amounted to 48%. Cohen's kappa value was 0.351 ($p < 0.001$), indicating poor consistency between the results of the two studies. The total number of biopsies was associated with an increase in Gleason score after radical prostatectomy ($OR = 0.816$; 95% $CI = 0.680 - 0.978$). For example, the odds of Gleason tumour grading decreases by 18.4% when the number of biopsy specimens per unit increases

Conclusion. The concordance of Gleason grading of prostate cancer after prostate biopsy and radical prostatectomy remains poor. The only predictor of improved concordance is the biopsy count, thereby reflecting biopsy quality and encouraging clinicians to move away from sextant biopsies to systematic and targeted biopsies. Increasing the consistency of results can provide more accurate staging and classification of patients according to cancer risk, thereby influencing future management.

Keywords: prostate cancer; radical prostatectomy; Gleason grading; prostate biopsy

Funding. The study was carried out within the framework of the state task of Lomonosov University on the topic: «0708.006. Investigation of the pathogenetic and prognostic role of background and precancerous processes in the development of tumors.» **Conflict of interests.** The authors declare no conflicts of interest. **Ethical Statement.** The study was performed in accordance with the provisions of the Declaration of Helsinki, revised in October 2013 (Fortaleza, Brazil). **Ethical approval.** The study was approved by the Ethics Committee. **Informed consent.** All patients signed informed consent for participation in the study and processing of personal data.

Author's contribution: O.Yu. Nesterova — drafting the manuscript, data analysis, literature review, software support; M.G. Varentsov, I.A. Zhestkov — data acquisition, data analysis; N.A. Oleynikova — biological material processing, study design development; A.A. Strigunov — drafting the manuscript, working with biological material; D.A. Okhobotov — study concept, scientific editing; D.M. Kamalov; N.I. Sorokin — biological material processing; A.A. Kamalov — scientific editing, critical review, supervision.

✉ **Corresponding author:** Olga Yu. Nesterova; oy.nesterova@gmail.com

Received: 01/12/2024. **Accepted:** 07/09/2024. **Published:** 08/26/2024.

For citation: Nesterova O.Yu., Varentsov M.G., Oleinikova N.A., Strigunov A.A., Zhestkov I.A., Okhobotov D.A., Kamalov D.M., Sorokin N.I., Kamalov A.A. Consistency between Gleason score of prostate biopsy and radical prostatectomy: predictors of increased tumour grading. *Urology Herald*. 2024;12(4):57-66. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2024-12-4-57-66.

Введение

Рак предстательной железы является одним из самых распространённых онкологических заболеваний во всем мире, занимая среди мужского населения второе место. При этом в абсолютных значениях за последние 5 лет число выявленных случаев рака простаты достигло

практически 5 миллионов, превышая в 2 и 3 раза соответственно количество случаев колоректального рака и рака лёгких (Cancer Today. Accessed on 09.05.2024. URL: <https://gco.iarc.fr/today/home>). Золотым стандартом лечения локального рака предстательной железы является радикальная простатэктомия, позволяющая полностью

удалить первичный очаг опухоли. Однако данная операция даже в случае использования нервосберегающих техник сопряжена с рядом осложнений, в первую очередь с возникновением эректильной дисфункции на фоне интраоперационного пересечения сосудисто-нервных пучков и недержанием мочи [1]. Как альтернативный подход к радикальному лечению в клинических рекомендациях для тщательно отобранных пациентов низкого онкологического риска предлагается тактика активного наблюдения, позволяющая не только снизить связанные с операцией осложнения, но и уменьшить экономические затраты системы здравоохранения [2].

Одним из главных параметров для определения группы онкологического риска после получения результатов биопсии простаты, помимо уровня простат-специфического антигена (ПСА), является градация опухоли по Gleason [3, 4]. Однако, как оказалось, важной клинической проблемой является изменение градации опухоли по Gleason после выполнения радикальной операции [5]. Биопсия простаты позволяет установить наличие и морфологические характеристики опухоли лишь в ограниченном материале, в то время как радикальное удаление органа на основании этой информации обеспечивает более точное определение градации и стадирования. Согласно данным метаанализа M.S. Cohen et al. (2008), совпадение градации опухоли до и после радикальной простатэктомии составляет 63%, в то время как у 30% наблюдается повышение, а у 7% — понижение градации [6].

Полученное несоответствие данных в некоторых случаях могло бы привести к изменению тактики ведения пациентов от радикальной операции к активному наблюдению, рекомендованному пациентам низкого онкологического риска с ПСА < 10 нг/мл, суммой баллов Gleason < 7 баллов, с наличием менее 3 положительных биоптатов, в которых опухоль занимает менее 50% при клинической стадии T1c – T2a [4]. Согласно данным Европейской ассоциации урологов, общая 10-летняя выживаемость пациентов, находящихся на активном наблюдении, составляет 92%, в то время как опухоль-специфическая — 99,6% [3]. Изменение градации может влиять на расчётные значения номограмм, используемых в рутинной практике для оценки ве-

роятности поражения лимфатических узлов при раке простаты, склоняя тем самым оперирующего уролога к дополнительному выполнению лимфаденэктомии, которая также сопряжена с рядом послеоперационных осложнений в виде лимфореи и лимфостаза [3]. В связи с этим актуальным является не только сопоставление морфологических результатов биопсии простаты и радикальной простатэктомии, но и оценка возможных предикторов повышения градации для минимизации последующего расхождения, что и стало **целью исследования**.

Материалы и методы

Дизайн исследования. С 2019 по 2021 год были отобраны 193 пациента, прошедшие лечение в МНОЦ МГУ с диагнозом «Рак предстательной железы» (С61 по МКБ-10). Из них были изучены данные пациентов, имеющих операционный материал после выполнения радикальной простатэктомии. На основании этого критерия были исключены 32 пациента: 8 пациентам выполнялась паллиативная трансуретральная резекция простаты, у 24 пациентов операционный материал был забран для консультации в сторонних учреждениях. Для описательной части был отобран 161 пациент. Из них для финального анализа были исключены 22 человека: 4 — в связи с отсутствием информации в истории болезни относительно градации опухоли по Gleason по результатам биопсии, 18 — в связи с андрогенной депривационной терапией на дооперационном этапе, что не позволяло определять исходную градацию опухоли по Gleason. В результате сопоставление результатов гистологического исследования биопсии простаты и операционного материала удалённой простаты проведено с использованием данных 139 пациентов. Схема дизайна исследования представлена на рисунке 1.

Всем пациентам была выполнена трансректальная мультифокальная биопсия простаты под ультразвуковым контролем. В случае выполнения биопсии вне МНОЦ МГУ всем пациентам произвели пересмотр гистологического материала на дооперационном этапе. Радикальная простатэктомия исполнена всем пациентам лапароскопическим доступом. У всех пациентов были оценены основные клиничко-лабораторные и инструментальные показатели: возраст, индекс массы тела (ИМТ), значение обще-

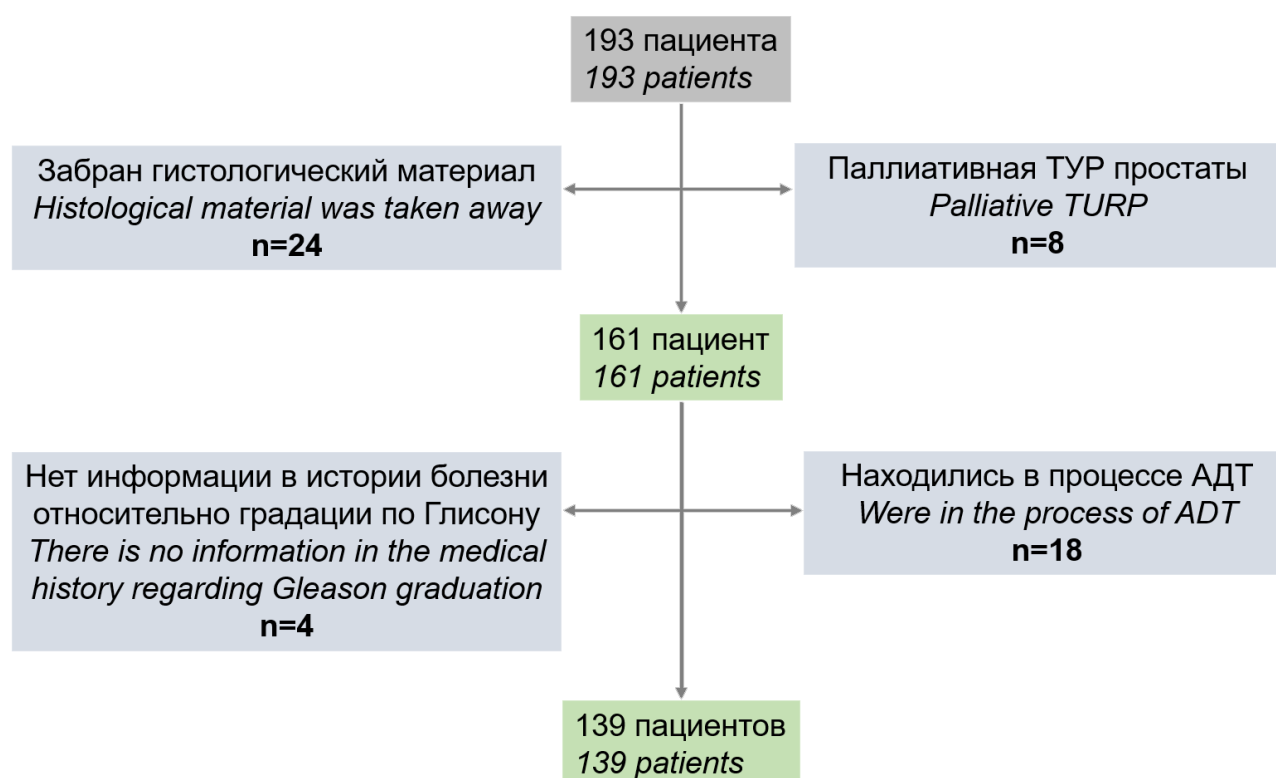


Рисунок 1. Схема дизайна исследования. ТУР — трансуретральная резекция, АДТ — андрогенная депривационная терапия

Figure 1. Study design diagram. TURP — transurethral resection of the prostate, ADT — androgenic deprivation therapy

го ПСА, свободного ПСА и их соотношение, наличие очага в простате по результатам пальцевого ректального исследования (ПРИ), результаты магнитно-резонансной томографии органов малого таза с внутривенным контрастированием (МРТ) с оценкой наличия очагов в простате и их характеристикой по классификации PIRADS. Дополнительно была собрана информация относительно общего количества биоптатов ткани простаты, полученных при системной биопсии, количества биоптатов с аденокарциномой простаты (положительные биоптаты). На основании полученной информации всем пациентам была выставлена клиническая стадия по системе TNM.

Статистический анализ. Статистическая обработка данных была выполнена с использованием программного обеспечения jamovi (версия 2.2.5). Оценка нормальности распределения была проведена с помощью критерия Shapiro-Wilk. Нормально распределённые переменные были описаны в виде средних значений $\pm$ стандартные отклонения (SD), а их сравнение выполняли с применением Student T-test. Ненормально распределённые переменные были пред-

ставлены в виде медианы и межквартильного интервала (IQR), а их сравнение произведено с применением критерия Mann-Whitney U test. Качественные переменные были представлены в виде численных значений (n) и частот (%), их сравнение проводили при помощи критерия Chi-square. Для оценки согласованности результатов использовалась статистика Cohen kappa. Для оценки предиктивной функции переменных применяли логистическую регрессионную модель. Статистическая значимость в каждом анализе признавалась в случае $p < 0,05$.

Результаты

Результаты описательной статистики для 161 пациента представлены в таблице 1. Средний возраст пациентов составил 64,4 года, медиана общего ПСА — 6,7 нг/мл. У 83,9% пациентов отмечено наличие очагов в предстательной железе по результатам МРТ органов малого таза с внутривенным контрастированием, чаще всего очаги классифицировались как PIRADS-IV (46,4%). По результатам ПРИ очаги в предстательной железе были определены только у 19,0% пациентов. Медиана общего количества

Таблица 1. Описательная характеристика пациентов
Table 1. Patient demographics

Параметры Characteristics	Значение Value (n = 161)
Возраст, лет, среднее значение $\pm$ SD Age, years, mean $\pm$ SD	64,4 $\pm$ 6,2
ИМТ, кг/м ² , медиана (IQR) BMI, kg/m ² , median (IQR)	27,5 (4,6)
ПСА общий, нг/мл, медиана (IQR) Total PSA, ng/ml, median (IQR)	6,7 (6,2)
ПСА свободный, нг/мл, медиана (IQR) PSA free, ng/ml, median (IQR)	0,7 (0,7)
ПСА свободный/общий, %, медиана (IQR) PSA free/total, %, median (IQR)	10,9 (6,7)
Объём простаты по МРТ, см ³ , медиана (IQR) Prostate MRI-volume, cm ³ , median (IQR)	39,0 (24,9)
Наличие очага по МРТ, % (n) MRI lesion, % (n)	83,9% (115)
PIRADS очага, % (n) PIRADS lesion, % (n)	
III	15,5% (13)
V	46,4% (39)
V	38,1% (32)
Наличие очага по ПРИ, % (n) DRE lesion, % (n)	19,0% (28)
Общее число биоптатов, медиана (IQR) Total number of biopsies, median (IQR)	12,5 (3,0)
Положительные биоптаты, медиана (IQR) Positive biopsies, median (IQR)	5,0 (5,5)
Клиническая стадия T, % (n) Clinical stage T, % (n)	
T1c	8,1% (12)
T2a	15,5% (23)
T2b	24,3% (36)
T2c	43,9% (65)
T3a	4,7% (7)
T3b	3,4% (5)
Клиническая стадия N, % (n) Clinical stage N, % (n)	
cN0	98,1% (151)
cN1	1,9% (3)
Клиническая стадия M, % (n) Clinical stage M, % (n)	
cM0	99,4% (153)
cM1	0,6% (1)

Примечание. ИМТ — индекс массы тела; ПСА — простат-специфический антиген; МРТ — магнитно-резонансная томография; PIRADS — система отчётов и данных визуализации простаты | Prostate Imaging Reporting and Data System; ПРИ — пальцевое ректальное исследование

Note. BMI — body mass index; PSA — prostate-specific antigen; MRI — magnetic resonance imaging; PIRADS — Prostate Imaging Reporting and Data System; DRE — digital rectal examination

биоптатов составила 12,5 (минимум 4 и максимум 22 биоптата). Чаще всего пациенты имели клиническую стадию T2c (43,9%).

Анализ согласованности гистологических результатов в зависимости от количества баллов по Gleason представлен в таблице 2. Данные оказались сопоставимы у 54,7% (n = 76) пациентов, в то время как у других 45,3% (n = 63) пациентов отмечено изменение градации по Gleason в образцах после радикальной простатэктомии: у 29,5% (n = 41) пациентов наблюдалось повышение градации, а у 15,8% (n = 22) — понижение. Чаще всего данные совпадали при сумме баллов по Gleason 7: 63,6% для 3 + 4 = 7 баллов и 57,9% для 4 + 3 = 7 баллов. Наибольший процент повышения градации наблюдали при сумме баллов по Gleason 3 + 3 = 6 баллов — 48%. Значение Cohen kappa составило 0,351 (p < 0,001), указывая

на слабую согласованность результатов двух исследований.

Сравнение пациентов в зависимости от согласованности результатов и повышения градации опухоли по Gleason представлено в таблице 3. Установлено, что по большинству характеристик пациенты оказались сопоставимы. Единственным параметром, статистически отличающимся в двух группах, было общее количество биоптатов: в случае отсутствия изменения количества баллов по Gleason медиана количества биоптатов составила 14, в то время как в случае повышения градации — 12 (p = 0,030).

Результаты однофакторного регрессионного анализа клинических и лабораторно-инструментальных данных для прогнозирования повышения градации опухоли по Gleason представлены в таблице 4. Как и при предыдущем анализе, только общее

Таблица 2. Сопоставление градации рака простаты по Gleason после биопсии и радикальной простатэктомии

Table 2. Comparison of Gleason grade of prostate cancer after biopsy and radical prostatectomy

Биопсия, баллы <i>Biopsy, score</i>	Радикальная простатэктомия, баллы <i>Radical prostatectomy, score</i>							Изменение Gleason <i>Gleason change</i>						
	6		7		8		9	Без изменения	↑градации	↓градации				
	3 + 3 = 6		3 + 4 = 7		4 + 3 = 7		3 + 5 = 8	4 + 4 = 8	4 + 5 = 9	5 + 4 = 9	Всего <i>Total</i>	Concordance	<i>Upgrade</i>	<i>Downgrade</i>
6														
3 + 3 = 6	52,0% (26)	44,0% (22)	2,0% (1)	–	–	–	2,0% (1)	–	50	26 (52,0%)	24 (48,0%)	–		
7														
3 + 4 = 7	10,9% (6)	63,6% (35)	21,8% (12)	–	–	1,8% (1)	1,8% (1)	–	55	35 (63,6%)	14 (25,5%)	6 (10,9%)		
4 + 3 = 7	–	26,3% (5)	57,9% (11)	–	–	15,8% (3)	–	–	19	11 (57,9%)	3 (15,8%)	5 (26,3%)		
8														
3 + 5 = 8	–	–	–	100% (1)	–	–	–	–	1	1 (100%)	–	–		
4 + 4 = 8	–	33,3% (3)	44,4% (4)	–	–	22,2% (2)	–	–	9	2 (22,2%)	–	–	7 (77,8%)	
5 + 3 = 8	–	–	–	–	–	100% (1)	–	–	1	–	–	–	1 (100%)	
9														
4 + 5 = 9	–	33,3% (1)	–	–	–	33,3% (1)	33,3% (1)	–	3	1 (33,3%)	–	–	2 (66,7%)	
10														
5 + 5 = 10	–	–	–	–	–	–	–	100% (1)	1	–	–	–	1 (100%)	
Всего <i>Total</i>	23,0% (32)	47,5% (66)	0,7% (1)	20,1% (28)	5,8% (8)	2,2% (3)	0,7% (1)	0,7% (1)	139	54,7% (76)	29,5% (41)	15,8% (22)		

Таблица 3. Характеристика пациентов с неизменённой и повышенной градацией по Gleason

Table 3. Characterisation of patients with unchanged and increased Gleason grade

Параметры <i>Characteristics</i>	Изменение Gleason <i>Gleason change</i>		p
	Без изменения <i>Concordance</i> (n = 76)	↑ градации <i>Upgrade</i> (n = 41)	
Возраст, лет, среднее значение ± SD <i>Age, years, mean ± SD</i>	64,2 ± 6,7	64,5 ± 5,5	0,796
ИМТ, кг/м², медиана (IQR) <i>BMI, kg/m², median (IQR)</i>	27,2 (4,3)	28,0 (4,4)	0,306
ПСА общий, нг/мл, медиана (IQR) <i>Total PSA, ng/ml, median (IQR)</i>	7,2 (5,3)	6,4 (11,4)	0,486
ПСА свободный, нг/мл, медиана (IQR) <i>PSA free, ng/ml, median (IQR)</i>	0,7 (0,6)	0,7 (0,9)	0,484
ПСА свободный/общий, %, медиана (IQR) <i>PSA free/total, %, median (IQR)</i>	12,0 (9,7)	10,6 (4,6)	0,348
Объём простаты по МРТ, см³, медиана (IQR) <i>Prostate MRI-volume, cm³, median (IQR)</i>	40,0 (28,0)	41,6 (21,8)	0,810
Наличие очага по МРТ, % (n) <i>MRI lesion, % (n)</i>	82,1% (55)	84,2% (32)	0,782
PIRADS очага, % (n) <i>PIRADS lesion, % (n)</i>			
III	20,0% (8)	9,5% (2)	0,474
IV	45,0% (18)	42,9% (9)	
V	35,0% (14)	47,6% (10)	
Наличие очага по ПРИ, % (n) <i>DRE lesion, % (n)</i>	15,9% (11)	21,6% (8)	0,467
Общее число биоптатов, медиана (IQR) <i>Total biopsies, median (IQR)</i>	14,0 (3,0)	12,0 (2,0)	0,030
Положительные биоптаты, медиана (IQR) <i>Positive biopsies, median (IQR)</i>	5,0 (4,0)	5,0 (6,0)	0,954
Клиническая стадия T, % (n) <i>Clinical stage T, % (n)</i>			
T1c	7,1% (5)	5,6% (2)	0,422
T2a	14,3% (10)	22,2% (8)	
T2b	24,3% (17)	36,1% (13)	
T2c	47,1% (33)	27,8% (10)	
T3b	4,3% (3)	2,8% (1)	
T3a	2,9% (2)	5,6% (2)	

Примечание. ИМТ — индекс массы тела; ПСА — простат-специфический антиген; МРТ — магнитно-резонансная томография; PIRADS — система отчётов и данных визуализации простаты | Prostate Imaging Reporting and Data System; ПРИ — пальцевое ректальное исследование

Note. BMI — body mass index; PSA — prostate-specific antigen; MRI — magnetic resonance imaging; PIRADS — Prostate Imaging Reporting and Data System; DRE — digital rectal examination

Таблица 4. Результаты однофакторного регрессионного анализа возможных предикторов повышения градации опухоли по Gleason после биопсии и радикальной простатэктомии**Table 4.** Univariable logistic regression analyses of possible predictors for Gleason upgrade after biopsy and radical prostatectomy

Параметры Characteristics	ОШ (95% ДИ) OR (95% CI)	P
Возраст Age	1,008 (0,948 – 1,070)	0,794
ИМТ BMI	1,042 (0,942 – 1,150)	0,423
ПСА общий Total PSA	0,999 (0,995 – 1,003)	0,674
ПСА свободный PSA free	1,058 (0,695 – 1,610)	0,794
ПСА свободный/общий PSA free/total	0,934 (0,845 – 1,030)	0,178
Объём простаты по MPT Prostate MRI-volume	0,994 (0,976 – 1,010)	0,524
Наличие очага по MPT MRI lesion	1,164 (0,398 – 3,400)	0,782
PIRADS очага PIRADS lesion	1,608 (0,738 – 3,500)	0,232
Наличие очага по ПРИ DRE lesion	1,455 (0,528 – 4,009)	0,469
Общее число биоптатов Total biopsies	0,816 (0,680 – 0,978)	0,028
Положительные биоптаты Positive biopsies	0,999 (0,886 – 1,130)	0,992
Клиническая стадия T Clinical stage T	0,857 (0,596 – 1,230)	0,407

Примечание. ИМТ — индекс массы тела; ПСА — простат-специфический антиген; MPT — магнитно-резонансная томография; PIRADS — система отчётов и данных визуализации простаты | Prostate Imaging Reporting and Data System; ПРИ — пальцевое ректальное исследование

Note. BMI — body mass index; PSA — prostate-specific antigen; MRI — magnetic resonance imaging; PIRADS — Prostate Imaging Reporting and Data System; DRE — digital rectal examination

количество биоптатов оказалось ассоциировано с повышением градации опухоли по Gleason после радикальной простатэктомии (ОШ = 0,816; 95% ДИ = 0,680 – 0,978). Так, при увеличении количества биоптатов на каждую единицу шанс повышения градации опухоли по Gleason снижается на 18,4%.

Обсуждение

Многие исследователи указывали на низкую согласованность результатов градации опухоли по Gleason между системной биопсией простаты и радикальной простатэктомией [7, 8]. Крупнейшей работой, посвящённой согласованности результатов биопсии и радикальной простатэктомии при раке простаты, стал метаанализ M.S. Cohen et al., опубликованный в 2008 году и включающий почти 15 тысяч человек [6]. Согласно данным метаанализа среди пациентов с раком простаты с суммой баллов по Gleason 6 при биопсии простаты 38% случаев после радикальной операции связаны с повышением градации, в то время как с суммой баллов 7 при биопсии — только 13% повышений и 17% понижений градации. Согласованность результатов составляет 62 и 70% соответственно. Также в работе отдельно оценивали согласованность результатов для опухолей с Gleason 8 и выше. Оказалось, что только у 50% подтверждается полученный по результатам биопсии результат, в то время как у 50% градация снижается. В рамках

этого метаанализа исследователи представили и собственные результаты по данному вопросу, где распределение получилось подобным: результаты совпали у 54% пациентов с Gleason 6 баллов, у 70% пациентов — с Gleason 7 баллов и у 60% пациентов — с Gleason > 8 баллов. Согласованность результатов биопсии и радикальной простатэктомии была признана низкой (значение Cohen kappa = 0,37) [6].

Полученные M.S. Cohen et al. (2008) данные подтверждались и позднее. Так, согласно Ö.O. Yıldızlı et al. (2021), согласованность результатов пункционной биопсии и радикальной простатэктомии при раке простаты составила 55%, в то время как у 36% отмечалось повышение градации по Gleason [9]. Расчётный коэффициент Cohen kappa составил 0,34, указывая тем самым на слабую ассоциацию [9], что практически соответствовало данным крупнейшего метаанализа. В настоящем исследовании значение Cohen kappa составило 0,351, а результаты биопсии простаты и радикальной простатэктомии совпали у 54,7% пациентов, подтверждая тем самым полученные зарубежными специалистами данные.

Большинство исследований, посвящённых изучению согласованности результатов биопсии простаты и радикальной простатэктомии, были основаны на проведении системной трансректальной биопсии под УЗ-контролем. При этом высказывались предположения о необходимости приме-

нения более прецизионных методик, таких как биопсия под контролем МРТ или комбинированная биопсия под контролем МРТ-УЗИ Fusion технологии [10, 11]. В попытке достичь большей точности при сопоставлении результатов биопсии и радикальной простатэктомии S. Wu et al. (2023) выполнили сравнение согласованности результатов не только для стандартной биопсии под УЗ-контролем, но и для таргетной биопсии, выполненной под контролем МРТ-УЗИ Fusion технологии [12]. Оказалось, что для трансректальной системной биопсии, выполненной под УЗ-контролем, согласованность результатов оказалась равной 51,4% с повышением градации у 36,2% пациентов (Cohen kappa 0,342). В то время как для трансректальной биопсии, выполненной под контролем МРТ-УЗИ Fusion технологии, повышение градации опухоли у Gleason наблюдалось только у 22,9% пациентов (Cohen kappa 0,396), что показывает возможность улучшения согласованности на фоне изменения методики проведения биопсии простаты [12]. В настоящем исследовании мы не разделяли пациентов в зависимости от типа выполняемой биопсии, однако количество взятых биоптатов косвенно указывает на тот или иной тип биопсии. Так, большее количество точек чаще всего соответствовало таргетной биопсии, выполненной под контролем МРТ-УЗИ Fusion технологии, в то время как меньшее — системной, а в некоторых случаях — даже секстантной. Именно показатель количества точек в настоящей работе оказался единственным предиктором повышения градации опухоли по Gleason, показывая, что чем больше точек взято, тем меньше расхождений окажется после выполнения радикальной операции.

Результаты настоящей работы совпадали с данными, полученными в ходе проспективного национального исследования, проведенного в Бельгии в период с 2009 по 2016 год и включившего 8021 пациента [13]. У 27,3% пациентов наблюдалось повышение градации рака простаты по Gleason, в то время как в настоящем исследовании данный показатель составил 29,5% (Cohen kappa составил 0,44, указывая на среднюю согласованность результатов). Независимым предиктором повышения градации опухоли по Gleason, помимо возраста, уровня ПСА, клинической стадии Т и количества положительных биоптатов, было признано

общее количество взятых биоптатов, причём чем меньше биоптатов было получено, тем выше вероятность несоответствия результатов [13]. В настоящем исследовании клиничко-лабораторные и инструментальные данные не оказали значимого влияния на повышение градации рака простаты, в то время как единственным предиктором было общее количество биоптатов, отражая тем самым качество выполнения биопсии, что частично согласуется с результатами бельгийской работы.

Согласно клиническим рекомендациям Российского общества урологов 2023 года, выполнение секстантной биопсии с взятием 6 биоптатов (по 3 из каждой доли) не является приемлемой методикой, в то время как минимальным является взятие 4 столбиков из каждой доли [4]. Тем не менее согласно нашим данным для обеспечения максимальной согласованности результатов требуется как можно больше биоптатов — по данным ROC-анализа, более 9. В исследовании бельгийских коллег согласованность результатов значимо не различалась только между группами пациентов с количеством биоптатов 10 – 12 и более 12, указывая тем самым на необходимость взятия 10 и более биоптатов, однако увеличение их количества также увеличивает точность дальнейшего стадирования [13].

Работы, посвящённые предикторам повышения градации опухоли простаты после радикальной простатэктомии, представлены в меньшей степени. Одна из последних работ в этом направлении была опубликована в октябре 2023 года G. Wang et al., где с помощью Bayesian network была предложена прогностическая модель повышения градации рака простаты по Gleason после радикальной простатэктомии [14]. Повышение градации наблюдали у 30,89% пациентов (110 человек), а значимыми предикторами оказались поражение лимфатических узлов, число положительных биоптатов по результатам биопсии, стадия по ISUP и MP-классификация очагов в простате по PIRADS [14]. В настоящем исследовании число положительных биоптатов не оказывало влияния на шанс повышения градации опухоли, в то время как единственным значимым предиктором было количество биоптатов: чем выше общее число последних, тем выше шанс согласованности результатов с полученными при радикальной

простатэктомии данными.

В исследовании A. Zheng et al. (2023) было показано прогностическое значение ПЭТ-КТ с 18F-ПСМА в оценке увеличения градации опухоли после радикальной простатэктомии, выявляемой, по данным авторов, у 26,97% пациентов [5]. Помимо уровня захвата 18F-ПСМА опухолью, независимыми предикторами повышения градации оказались меньший объем простаты, а также классификация рака простаты по ISUP (1-я группа при сравнении с 4-й). При этом ни плотность, ни значение общего ПСА, ни количество положительных биоптатов по результатам биопсии не оказывали влияния на изучаемый исход. В настоящем исследовании мы не изучали параметры ПЭТ-КТ, однако значения ПСА (общий, соотношение и плотность), как и в предыдущей работе, влияния на изменение градации не оказало. Наибольший процент согласованности, по данным A. Zheng et al. (2023), выявлен для опухолей $3 + 4 = 7$ по Gleason (75,86%), в то время как наименьший — для опухолей $3 + 3 = 6$ по Gleason (22,2%) [5]. В настоящем исследовании распределение оказалось похожим: наибольший процент согласованности, так же как и в работе A. Zheng et al. (2023), был характерен для опухолей $3 + 4 = 7$ по Gleason (63,6%), в то время как наименьший — для опухолей $3 + 3 = 6$ (52,0%), исключая из внимания подгруппы с небольшим количеством пациентов (менее 10).

В отличие от вышеописанных работ метаанализ, опубликованный в 2020 году, показал, что уровень общего ПСА ассоциирован с повышением градации рака простаты по Gleason [15], что подтверждало также и исследование 2022 года, выполненное на китайской когорте пациентов [16]. Было установлено, что общий ПСА, плотность ПСА и классификация очагов в простате по PIRADS являются факторами риска повышения градации, как и группа ISUP1 (Gleason $3 + 3 = 6$ баллов) по сравнению с группой ISUP2 (Gleason $3 + 4 = 7$ баллов): в первом случае изменение произошло у 76% пациентов, в то время как во втором — у 54% [16]. Похожие данные были получены Н. Kim et al. (2021), где предикторами повышения градации рака простаты по Gleason оказался индекс здоровья простаты и классификация очагов в простате по PIRADS [17]. В нашем исследовании, как было сказано выше, напротив, показатели

ПСА и МРТ не оказывали значимого влияния на согласованность результатов биопсии и радикальной простатэктомии.

Данное исследование имеет некоторые ограничения. Во-первых, это ретроспективный опыт одного центра и небольшое количество наблюдений. Во-вторых, биопсию простаты не у всех пациентов выполняли в пределах нашего центра, что, несмотря на систематический пересмотр гистологического материала, могло повлиять на результаты, учитывая особенности выполнения биопсии простаты (особенно визуализацию и качество гистологического материала) в каждом конкретном учреждении. С другой стороны, второе ограничение позволило включить в работу пациентов с различным количеством биоптатов, в то время как в нашем учреждении количество биоптатов в каждом случае не меньше 12. Данные ограничения необходимо учитывать при интерпретации полученных нами данных и их дальнейшем применении в клинической практике.

Заключение

Согласованность градации рака простаты по Gleason после биопсии простаты и радикальной простатэктомии остается низкой и составляет 54,7%, в то время как у 29,5% наблюдается повышение, а у 15,8% — понижение после выполнения радикальной операции. Рассматриваемых в литературе предикторов, способных предсказать вероятность изменения градации опухоли по Gleason, достаточно много, и далеко не все являются доступными в рутинной практике. Тем не менее ряд зарубежных работ подтверждает, что достаточно важным предиктором является количество взятых биоптатов, что было показано и в рамках настоящей работы. Оказалось, что чем больше столбиков ткани изучается в процессе первичной морфологической верификации, тем меньше вероятность изменения градации опухоли после радикального лечения, что тем самым способно снизить число радикальных оперативных вмешательств, однозначно определяя пациентов в ту или иную группу онкологического риска. Полученные в настоящем исследовании результаты свидетельствуют о необходимости повышения качества выполняемой биопсии простаты, призывая специалистов переходить от выполнения секстантной биопсии к систематической и таргетной.

Список литературы | References

1. Haeuser L, Tully KH, Reicherz A, Berg S, Moritz R, Roghmann F, Noldus J, Palisaar RJ. Functional outcome after radical prostatectomy in 1313 patients: A single-center study. *Prostate*. 2023;83(13):1290-1297. DOI: 10.1002/pros.24591
2. Thankapannair V, Keates A, Barrett T, Gnanapragasam VJ. Prospective Implementation and Early Outcomes of a Risk-stratified Prostate Cancer Active Surveillance Follow-up Protocol. *Eur Urol Open Sci*. 2023;49:15-22. DOI: 10.1016/j.euro.2022.12.013
3. EAU Guidelines. Prostate cancer. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan, 2023.
4. Клинические рекомендации. Рак предстательной железы. 2021. Klinicheskie rekomendatsii. *Rak predstatel'noi zhelezy*. 2021. (In Russian).
5. Zheng A, Wang Z, Luo L, Chang R, Gao J, Wang B, Duan X. The prognostic value of 18F-PSMA-1007 PET/CT in predicting pathological upgrading of newly diagnosed prostate cancer from systematic biopsy to radical prostatectomy. *Front Oncol*. 2023;13:1169189. DOI: 10.3389/fonc.2023.1169189
6. Cohen MS, Hanley RS, Kurteva T, Ruthazer R, Silverman ML, Sorcini A, Hamawy K, Roth RA, Tuerk I, Libertino JA. Comparing the Gleason prostate biopsy and Gleason prostatectomy grading system: the Lahey Clinic Medical Center experience and an international meta-analysis. *Eur Urol*. 2008;54(2):371-381. DOI: 10.1016/j.eururo.2008.03.049
7. Tomioka M, Saigo C, Kawashima K, Suzui N, Miyazaki T, Takeuchi S, Kawase M, Kawase K, Kato D, Takai M, Iinuma K, Nakane K, Takeuchi T, Koie T. Clinical Predictors of Grade Group Upgrading for Radical Prostatectomy Specimens Compared to Those of Preoperative Needle Biopsy Specimens. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(11):2760. DOI: 10.3390/diagnostics12112760
8. Ariaifar A, Rezaeian A, Zare A, Zeighami S, Hosseini SH, Nikbakht HA, Narouie B. Concordance between Gleason score of prostate biopsies and radical prostatectomy specimens and its predictive factors. *Urologia*. 2023;90(2):236-243. DOI: 10.1177/03915603221118457
9. Yıldızlı ÖÖ, Üntan İ, Demirci D. What is the consistency between the results of needle biopsy and prostatectomy specimen pathology results? A pilot study. *Turk J Med Sci*. 2021;51(3):1360-1364. DOI: 10.3906/sag-2009-73
10. Goel S, Shoag JE, Gross MD, Al Hussein Al Awamlh B, Robinson B, Khani F, Baltich Nelson B, Margolis DJ, Hu JC. Concordance Between Biopsy and Radical Prostatectomy Pathology in the Era of Targeted Biopsy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Oncol*. 2020;3(1):10-20. DOI: 10.1016/j.euo.2019.08.001
11. Aslan G, Çelik S, Sözen S, Akdoğan B, İzol V, Yücel Bilen C, Sahin B, Türkeri L; Members of Urooncology Association. Comparison of TRUS and combined MRI-targeted plus systematic prostate biopsy for the concordance between biopsy and radical prostatectomy pathology. *Int J Clin Pract*. 2021;75(3):e13797. DOI: 10.1111/ijcp.13797
12. Wu S, Feldman AS, Kim MM, Lin SX, Cornejo KM, Harisinghani MG, Dahl DM, Wu CL. Gleason Grade Group Concordance between Systematic Template Combining Magnetic Resonance Imaging Fusion Targeted Biopsy and Radical Prostatectomy Specimens: A Comparison of Transperineal and Transrectal Approaches. *Urology*. 2023;175:151-156. DOI: 10.1016/j.urology.2023.02.001
13. Soenens C, Dekuyper P, De Coster G, Van Damme N, Van Eycken E, Quackels T, Roumeguère T, Van Cleynebreugel B, Joniau S, Ameye F; Be-RALP registry. Concordance Between Biopsy and Radical Prostatectomy Gleason Scores: Evaluation of Determinants in a Large-Scale Study of Patients Undergoing RARP in Belgium. *Pathol Oncol Res*. 2020;26(4):2605-2612. DOI: 10.1007/s12253-020-00860-w
14. Wang G, Wang X, Du H, Wang Y, Sun L, Zhang M, Li S, Jia Y, Yang X. Prediction model of gleason score upgrading after radical prostatectomy based on a bayesian network. *BMC Urol*. 2023;23(1):159. DOI: 10.1186/s12894-023-01330-6
15. Wang X, Zhang Y, Ji Z, Yang P, Tian Y. Men with High Prostate Specific Antigen Have Higher Risk of Gleason Upgrading after Prostatectomy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Urol J*. 2020;18(5):477-484. DOI: 10.22037/uj.v16i7.6127
16. Li X, Wang ZX, Zhu YP, Wang J, Yin YS, Zeng XY. Clinicopathological factors associated with pathological upgrading from biopsy to prostatectomy in patients with ISUP grade group ≤ 2 prostate cancer. *Asian J Androl*. 2022;24(5):487-493. DOI: 10.4103/aja2021108
17. Kim H, Jung G, Kim JH, Byun SS, Hong SK. Role of prostate health index to predict Gleason score upgrading and high-risk prostate cancer in radical prostatectomy specimens. *Sci Rep*. 2021;11(1):17447. DOI: 10.1038/s41598-021-96993-2

Сведения об авторах | Information about the authors

Ольга Юрьевна Нестерова — канд. мед. наук | **Olga Yu. Nesterova** — Cand. Sc. (Med)
<https://orcid.org/0000-0003-3355-4547>; oy.nesterova@gmail.com

Варенцов Михаил Григорьевич | **Michael G. Varentsov**
<https://orcid.org/0009-0000-8649-6681>; miha78st@gmail.com

Олейникова Нина Александровна — канд. мед. наук | **Nina A. Oleynikova** — Cand. Sc. (Med)
<https://orcid.org/0000-0001-8564-8874>; ale_x_05@mail.ru

Андрей Алексеевич Стригунов | **Andrey A. Strigunov**
<https://orcid.org/0000-0003-4518-634X>; an-strigunov@yandex.ru

Жестков Иван Алексеевич | **Ivan A. Zhestkov**
<https://orcid.org/0000-0002-3992-7319>; zhestkovvanya@yandex.ru

Охоботов Дмитрий Александрович — д-р. мед. наук | **Dmitry A. Okhobotov** — Dr.Sc.(Med)
<https://orcid.org/0000-0002-6768-9004>; 14072003m@mail.ru

Камалов Давид Михайлович — канд. мед. наук | **David M. Kamalov** — Cand. Sc. (Med)
<https://orcid.org/0009-0003-3069-7128>; davidffm@mail.ru

Николай Иванович Сорокин — д-р. мед. наук | **Nikolay I. Sorokin** — Dr.Sc.(Med)
<https://orcid.org/0000-0001-9466-7567>; nisorokin@mail.ru

Армаис Альбертович Камалов — д-р. мед. наук, профессор, академик РАН | **Armais A. Kamalov** — Dr.Sc.(Med), Full Prof., Acad. of the RAS
<https://orcid.org/0000-0003-4251-7545>; armais.kamalov@rambler.ru