

ПРЕДИКТОРЫ БИОХИМИЧЕСКОГО ПРОГРЕССИРОВАНИЯ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Фуад Адалет оглы Гулиев*

Национальный центр онкологии, г. Баку, Азербайджан

Поступила 28.08.2017; принята в печать 12.09.2017.

Реферат

DOI: 10.17750/KMJ2017-890

Цель. Изучение роли послеоперационных параметров в прогнозировании вероятности развития биохимического рецидива у больных раком предстательной железы с низким предоперационным риском его прогрессирования.

Методы. В исследование включены 95 пациентов, перенёвших радикальную простатэктомию, средний возраст $59,5 \pm 0,7$ года (44–76 лет). Среднее содержание общего и свободного простатоспецифического антигена составляло $5,8 \pm 0,2$ (1,71–9,9) и $1,03 \pm 0,07$ (0,2–3,6) нг/мл соответственно. Биохимический рецидив определяли при уровне простатоспецифического антигена выше 0,2 нг/мл после радикальной простатэктоми.

Результаты. У 8 (8,4%) пациентов в период наблюдения был диагностирован биохимический рецидив. Средняя продолжительность времени до развития биохимического рецидива составила $45,8 \pm 6,7$ (24–84) мес. Патоморфологическое исследование определило наличие опухолевых клеток по краю среза у 18 (18,9%) пациентов. Биохимический рецидив был диагностирован у 5 (6,5%) из 77 пациентов с негативными краями и у 3 (1,7%) из 18 пациентов с положительными краями. В нашем исследовании связь состояния хирургического края и развития биохимического рецидива не была установлена ($\chi^2=1,958$; $p=0,162$). В исследуемой группе послеоперационный индекс Глисона также не продемонстрировал прогностической значимости ($p=0,294$). Средний объём опухоли в удалённом препарате составил $11,8 \pm 1,0\%$ (1–55%) объёма предстательной железы (мм^3). Рост опухоли за пределы предстательной железы был отмечен у 10 (10,5%) пациентов. Результаты однофакторного дисперсионного анализа послеоперационных параметров выявили прогностическую значимость объёма опухоли в удалённом препарате ($p=0,007$) и экстракапсулярной экстензии ($p=0,027$).

Вывод. В нашем исследовании мы определили, что объём опухоли и экстракапсулярная экстензия — независимые факторы риска развития биохимического рецидива у пациентов с раком предстательной железы с низким предоперационным риском прогрессирования заболевания.

Ключевые слова: рак предстательной железы, биохимический рецидив, простатоспецифический антиген, радикальная простатэктомия, прогноз.

PREDICTORS OF BIOCHEMICAL RECURRENCE OF PROSTATE CANCER

F.A. Guliev

National Center of Oncology, Baku, Azerbaijan

Aim. To study the role of postoperative parameters in predicting the probability of development of biochemical recurrence in patients with prostate cancer with low pre-operative risk of its progression.

Methods. 95 patients who underwent radical prostatectomy, were included in the study, the average age being 59.5 ± 0.7 (44–76) years. The average levels of total and free prostate-specific antigen were 5.8 ± 0.2 (1.71–9.9) and 1.03 ± 0.07 (0.2–3.6) ng/ml respectively. Biochemical recurrence was defined as the level of prostate-specific antigen higher than 0.2 ng/ml after radical prostatectomy.

Results. 8 (8.4%) patients during the follow-up period were diagnosed with biochemical recurrence. The average period to biochemical recurrence development was 45.8 ± 6.7 (24–84) months. Pathomorphological examination revealed presence of tumor cells at surgical margin in 18 (18.9%) cases. Biochemical recurrence was diagnosed in 5 out of 77 (6.5%) patients with negative surgical margins and in 3 out of 18 (1.7%) patients with positive surgical margins. In our study, no correlation between the state of surgical margin and biochemical recurrence development was revealed ($\chi^2=1.958$; $p=0.162$). In the study group postoperative Gleason score was not prognostically significant as well ($p=0.294$). The average tumor volume in resected material was $11.8 \pm 1.0\%$ (1–55%) of prostate volume (mm^3). Extraprostatic extension was diagnosed in 10 (10.5%) cases. Results of univariate dispersion analysis of postoperative parameters revealed prognostic significance of tumor volume in removed specimen ($p=0.007$) and extracapsular extension ($p=0.027$).

Conclusion. In our study we determined that tumor volume and extracapsular extension are independent risk factors for biochemical recurrence in prostate cancer patients with low pre-operative risk of disease progression.

Keywords: prostate cancer, biochemical recurrence, prostate-specific antigen, radical prostatectomy, prognosis.

Радикальная простатэктомия (РПЭ) служит золотым стандартом в лечении рака предстательной железы (РПЖ) у пациентов с ожидаемой продолжительностью жизни более 10 лет. К основным преимуществам хирургического вмешательства относят эффективность местного контроля заболевания [1]. Тем не менее, у

16–35% пациентов в последующие годы после РПЭ диагностируют биохимический рецидив (БР) [2]. Изучение прогностических факторов, ответственных за развитие БР, необходимо для выявления группы пациентов, нуждающихся в дальнейшем лечении.

Цель работы — изучение роли послеоперационных параметров в прогнозировании вероятности развития БР у пациен-

тов с РПЖ и низким предоперационным риском его прогрессирования.

В исследование были включены данные 95 пациентов, перенёвших РПЭ в период с февраля 2004 г. по июль 2015 г. Все пациенты в соответствии с классификацией Д'Амико относились к группе низкого риска, средний возраст $59,5 \pm 0,7$ (44–76) года. Средний уровень общего и свободного простатоспецифического антигена в сыворотке крови на момент биопсии составлял $5,8 \pm 0,2$ (1,71–9,9) и $1,03 \pm 0,07$ (0,2–3,6) нг/мл соответственно. Пациенты с историей предоперационного гормонального лечения были исключены из исследования.

На основании клинических исследований стадии cT1c и cT2a были диагностированы у 74 (77,9%) и 21 (22,1%) больного соответственно. У 26 (27,4%) пациентов РПЭ сопровождалась двусторонним сохранением нервно-сосудистых пучков. В свою очередь, одностороннее сохранение было выполнено 20 (21,1%) пациентам. В 49 (51,6%) случаях хирургическое вмешательство проводили без сохранения вышеуказанных структур. В 7 (7,3%) случаях хирургическое вмешательство сопровождалось удалением лимфатических узлов из запирающей ямки. Средняя продолжительность наблюдения после РПЭ составила $59,9 \pm 3,6$ (12–134) мес.

Гистологическое исследование удалённых препаратов во всех случаях выявило наличие аденокарциномы ацинарного типа. Оценку степени дифференцировки проводили на основании критериев Глисона. Препараты пациентов, перенёвших РПЭ до 2005 г., были пересмотрены и оценены в соответствии с международными рекомендациями [3].

Удалённые препараты после фиксации в формалине были продольно нарезаны с интервалом 3 мм. Общую сумму опухолевых очагов (объём опухоли) в удалённом препарате выражали в процентах объёма предстательной железы. Послеоперационное стадирование осуществляли в соответствии с классификацией TNM (2009). БР определялся уровнем простатоспецифического антигена выше 0,2 нг/мл после РПЭ.

Статистический анализ полученных результатов проведён с использованием блока статистических программ SPSS 18.0 for Windows. Для определения корреляционной зависимости между двумя случайными величинами применяли коэффициент корреляции Пирсона. В целях исследования влияния послеоперационных факто-

ров на риск развития БР полученные данные были подвергнуты однофакторному дисперсионному анализу. Значимость послеоперационных параметров в прогнозировании риска развития БР в исследуемой группе определялась вычислением площади под операционными ROC-кривыми. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

При гистологическом исследовании у 68 (71,6%) пациентов отмечена 6-я степень дифференцировки опухоли по шкале Глисона. Индекс Глисона соответствующий 3+4 и 4+3 в удалённом препарате был диагностирован у 20 (21,1%) и 3 (3,2%) пациентов соответственно. У 3 (3,2%) пациентов степень дифференцировки была определена как 8-я, в то время как у 1 (1,1%) пациента она соответствовала 9-й степени по шкале Глисона. Третичный индекс Глисона ≥ 4 был диагностирован у 7 (7,4%) пациентов.

Средний объём опухоли в удалённом препарате составил $11,8 \pm 1,0\%$ (1–55%) объёма предстательной железы (мм³). Послеоперационные стадии T2a, T2b и T2c были диагностированы в 15 (15,8%), 2 (2,1%) и 67 (70,5%) случаях соответственно. Рост опухоли за пределы предстательной железы был отмечен у 10 (10,5%) пациентов. У 1 (1,1%) больного патоморфологическое исследование определило инвазию в семенные пузырьки. Среднее количество удалённых лимфатических узлов составило $12,6 \pm 1,2$ (от 9 до 17). Патоморфологическое исследование не выявило поражения лимфатических узлов метастазами.

В исследуемой группе БР был диагностирован у 8 (8,4%) пациентов. Патоморфологическое исследование определило наличие опухолевых клеток по краю среза у 18 (18,9%) больных. У 3 пациентов, имеющих положительный хирургический край, развился БР в послеоперационном периоде. Средняя продолжительность времени до развития БР составила $45,8 \pm 6,7$ (24–84) мес.

Связь состояния хирургического края и развития БР не была установлена ($\chi^2=1,958$; $p=0,162$). Продемонстрирована связь между сохранением нервно-сосудистых пучков и состоянием хирургического края ($\chi^2=5,037$; $p=0,025$). Установлена статистически значимая связь объёма опухоли с положительным хирургическим краем ($\chi^2=34,613$; $p=0,022$).

Площадь под операционной ROC-кривой, характеризующая связь объёма опухоли в удалённой предстательной железе и БР, составила $0,710 \pm 0,089$ ($p=0,049$,

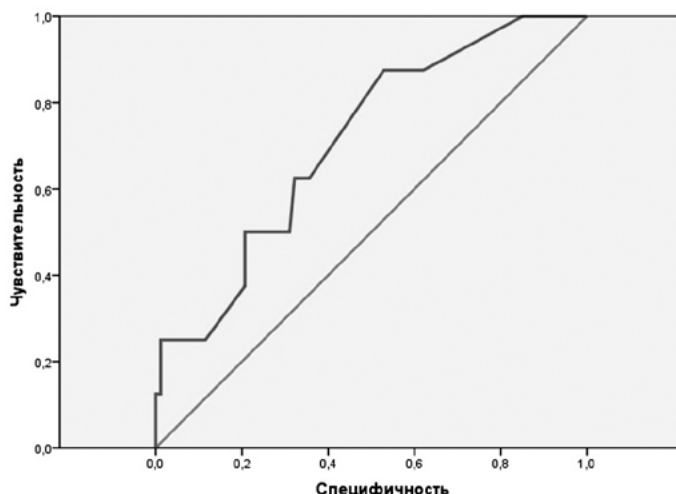


Рис. 1. ROC-кривая взаимосвязи объема опухоли и частоты биохимического рецидива рака предстательной железы

95% доверительный интервал 0,537–0,884; (рис. 1).

Результаты однофакторного дисперсионного анализа послеоперационных параметров выявили статистическую значимость объема опухоли в удаленном препарате ($p=0,007$) и экстракапсулярной экстензии ($p=0,027$) для прогноза БР заболевания. В свою очередь в исследуемой группе послеоперационный индекс Глисона не оказался значимым прогностическим фактором ($p=0,294$).

Согласно наблюдениям, в большинстве случаев пациенты с РПЖ низкого риска остаются без признаков заболевания после проведенного хирургического вмешательства. Однако, учитывая ошибки в стадировании заболевания и вероятность развития БР у 16–35% пациентов в последующие 5 лет, есть необходимость в изменении дальнейшей тактики наблюдения [2]. В группе риска находятся пациенты с наличием в послеоперационном периоде ряда неблагоприятных факторов, таких как степень дифференцировки по шкале Глисона ≥ 8 , положительные края хирургического среза и распространение опухоли за пределы капсулы [4].

Роль и значение каждого из указанных факторов были предметом изучения многих исследований [5, 6]. Авторы подчеркивают самостоятельную предикторную ценность степени дифференцировки на удаленном препарате и настоятельно рекомендуют её использование для оценки риска прогрессирования заболевания после РПЭ [6, 7]. Так, Jang и соавт. в проведенном ретроспектив-

ном анализе данных 603 пациентов низкого риска РПЖ продемонстрировали независимую прогностическую роль послеоперационных значений степени дифференцировки по шкале Глисона ≥ 8 (отношение шансов 2,94, $p=0,007$) и наличия положительных хирургических краёв (отношение шансов 1,87, $p=0,01$) [8].

Однако в нашем исследовании не была определена статистически значимая корреляционная зависимость индекса Глисона ($p=0,294$) с вероятностью развития БР. На наш взгляд, данное наблюдение в первую очередь обусловлено включением в исследуемую группу изначально пациентов с низким риском прогрессирования.

Безусловно, наличие опухолевых клеток по краю среза — нежелательное осложнение хирургического вмешательства. Его частота варьирует в пределах 6–41% и напрямую зависит от опыта хирурга [9]. Термин «положительный край» в первую очередь подразумевает наличие опухолевых клеток в ложе предстательной железы, что теоретически может коррелировать с последующим прогрессированием заболевания. В нашем исследовании, несмотря на тот факт, что БР чаще происходил у пациентов с положительными краями, нами не установлена статистически значимая взаимосвязь ($p=0,162$).

В проведенном исследовании, несмотря на отсутствие данных в предоперационном периоде о факте распространения опухоли за пределы капсулы, у 11 (11,6%) пациентов была диагностирована стадия pT3.

Следует отметить, что послеоперацион-

ную стадию pT3 считают самостоятельным сильным предиктором неблагоприятного прогноза, она тесно коррелирует с риском прогрессирования заболевания [10, 11]. Однако некоторые авторы не разделяют данное мнение и считают вопрос дискуссионным. Так, некоторые исследования показывают, что именно положительный край хирургического среза, а не распространённость опухоли за пределы капсулы железы, является наиболее важным фактором прогнозирования вероятности БР после РПЭ [9, 12]. В нашем исследовании морфологически верифицированное распространение опухоли за пределы капсулы предстательной железы было ассоциировано с повышением риска биохимического прогрессирования заболевания.

В последние годы клиницисты в целях определения значимости послеоперационных параметров всё большее внимание стали уделять изучению роли объёма опухоли в удалённом препарате в отношении риска развития БР. Влияние данного фактора на онкологический исход остаётся спорным. Так, например, результаты исследования Kikuchi и соавт. не продемонстрировали значимой прогностической роли объёма опухоли у пациентов с локализованным РПЖ [13]. В исследовании Merril и соавт. при обследовании группы пациентов с низким риском прогрессирования было продемонстрировано, что объём опухоли выступает как статистически значимый фактор риска развития БР у пациентов со степенью дифференцировки более 7 по шкале Глисона [14].

В ряде исследований с целью проведения статистического анализа использовали объём опухоли, выраженный в миллилитрах или в процентном соотношении. Также в литературе представлены работы, использующие максимальный диаметр опухоли для изучения корреляционной зависимости с БР. Следует отметить, что и здесь полученные данные демонстрируют противоречивые результаты [15, 16].

В соответствии с результатами Nelson и соавт., пациенты с объёмом опухоли более 6,8 мл в удалённой предстательной железе имеют большую вероятность развития БР в сравнении с объёмом опухоли, не превышающим 2,6 мл [17]. Подтверждением вышесказанному служат результаты ряда исследований, демонстрирующих более короткий период до развития БР при объёмах опухоли более 8 мл [18, 19]. В свою очередь

пациентов с объёмом опухоли <0,5 мл и степенью дифференцировки по шкале Глисона, соответствующей 6, относят к клинически незначимому РПЖ, и в большинстве случаев им не рекомендуют агрессивные методы лечения.

В проведённом исследовании нами была получена связь объёма опухоли с риском развития БР ($\chi^2=41,758$; $p=0,003$). Полученный результат демонстрирует необходимость проведения дополнительных клинических и радиологических исследований в предоперационном периоде с целью определения объёма опухоли и прогнозирования риска развития БР. Проводимые исследования таким образом позволяют клиницистам определять наиболее адекватный объём хирургического вмешательства.

ВЫВОДЫ

1. Роль послеоперационных факторов, таких как степень дифференцировки, экстракапсулярная экстензия, объём опухоли и состояние среза хирургического края на удалённом препарате, в прогнозировании биохимического рецидива у пациентов с низким риском рака предстательной железы в полной степени остаётся спорной.
2. В нашем исследовании была продемонстрирована роль объёма опухоли и экстракапсулярной экстензии в прогнозировании риска развития биохимического рецидива рака предстательной железы.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Soulié M., Salomon L. Oncological outcomes of prostate cancer surgery. *Prog. Urol.* 2015; 25 (15): 1010–1028. DOI: 10.1016/j.purol.2015.07.015.
2. Bott S.R. Management of recurrent disease after radical prostatectomy. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2004; 7: 211–216. DOI: 10.1038/sj.pcan.4500732.
3. Epstein J.I., Allsbrook W.C.Jr, Amin M.B. et al. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus conference on gleason grading of prostatic carcinoma. *Am. J. Surg. Pathol.* 2005; 29 (9): 1228–1242. DOI: 10.1097/01.pas.0000173646.99337.bl.
4. Walz J., Chun F.K., Klein E.A. et al. Nomogram predicting the probability of early recurrence after radical prostatectomy for prostate cancer. *J. Urol.* 2009; 181: 601–607, discussion 607–8. DOI: 10.1016/j.juro.2008.10.033.
5. Kinčius M., Matjošaitis A.J., Trumbeckas D. et al. Independent predictors of biochemical recurrence after radical prostatectomy: a single center experience. *Central Eur. J. Urol.* 2011; 64 (1): 21–25. DOI: 10.5173/cej.2011.01.art4.

6. Ün S., Türk H., Koca O. et al. Factors determining biochemical recurrence in low-risk prostate cancer patients who underwent radical prostatectomy. *Turkish J. Urol.* 2015; 41 (2): 61–66. DOI: 10.5152/tud.2015.65624.
7. Alenda O., Ploussard G., Mouracade P. et al. Impact of the primary Gleason pattern on biochemical recurrence-free survival after radical prostatectomy: A single-centre cohort of 1,248 patients with Gleason 7 tumours. *World J. Urol.* 2011; 29: 671–676. DOI: 10.1007/s00345-010-0620-9.
8. Jang W.S., Kim L.H., Yoon C.Y. et al. Effect of preoperative risk group stratification on oncologic outcomes of patients with adverse pathologic findings at radical prostatectomy. *PLoS One.* 2016; 11 (10): 1–11. DOI: 10.1371/journal.pone.0164497.
9. Swindle P., Eastham J.A., Ohori M. et al. Do margins matter? The prognostic significance of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. *J. Urol.* 2008; 179: 47–51. DOI: 10.1016/j.juro.2008.03.137.
10. Amling C.L., Blute M.L., Bergstralh E.J. et al. Long-term hazard of progression after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: Continued risk of biochemical failure after five years. *J. Urol.* 2000; 164: 101–105. DOI: 10.1016/S0022-5347(05)67457-5.
11. Aho D.A., Hoffman K.E., Hu J.C. et al. Which patients with undetectable PSA levels five years after radical prostatectomy are still at risk of recurrence? Implications for a risk-adapted followup strategy. *Urology.* 2010; 76: 1201–1205. DOI: 10.1016/j.urology.2010.03.092.
12. Budäus L., Isbarn H., Eichelberg C. et al. Biochemical recurrence after radical prostatectomy: multiplicative interaction between surgical margin status and pathological stage. *J. Urol.* 2010; 184 (4): 1341–1346. DOI: 10.1016/j.juro.2010.06.018.
13. Kikuchi E., Scardino P.T., Wheeler T.M. et al. Is tumor volume an independent prognostic factor in clinically localized prostate cancer? *J. Urol.* 2004; 172: 508–511. DOI: 10.1097/01.ju.0000130481.04082.1a.
14. Merrill M.M., Lane B.R., Reuther A.M. et al. Tumor volume does not predict for biochemical recurrence after radical prostatectomy in patients with surgical Gleason score 6 or less prostate cancer. *Urology.* 2007; 70: 294–298. DOI: 10.1016/j.urology.2007.03.062.
15. Eichelberger L.E., Koch M.O., Ebel J.N. et al. Maximum tumor diameter is an independent predictor of prostate-specific antigen recurrence in prostate cancer. *Modern Pathol.* 2005; 18: 886–890. DOI: 10.1038/modpathol.3800405.
16. Van Oort I.M., Witjes J.A., Kok D.E. et al. Maximum tumor diameter is not an independent prognostic factor in high risk localized prostate cancer. *World J. Urol.* 2008; 26: 237–241. DOI: 10.1007/s00345-008-0242-7.
17. Nelson B.A., Shappell S.B., Chang S.S. et al. Tumour volume is an independent predictor of prostate-specific antigen recurrence in patients undergoing radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *BJU Int.* 2006; 97: 1169–1172. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2006.06148.x.
18. Anastasiou I., Tyrantzis S.I., Adamakis I. et al. Prognostic factors identifying biochemical recurrence in patients with positive margins after radical prostatectomy. *Int. Urol. Nephrol.* 2011; 43: 715–720. DOI: 10.1007/s12555-010-9859-8.
19. Godoy G., Tareen B.U., Lepor H. Site of positive surgical margins influences biochemical recurrence after radical prostatectomy. *BJU Int.* 2009; 104: 1610–1614. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2009.08688.x.

УДК 616.613-003.7: 616.65-002-007.61: 616.65-002-006: 616-036

© 2017 Золотухин О.В.

ИНДИВИДУАЛЬНОЕ ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАЗВИТИЯ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ, ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ И РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПО МЕДИКО- СОЦИАЛЬНЫМ ФАКТОРАМ РИСКА

Олег Владимирович Золотухин*

Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, г. Воронеж, Россия

Поступила 07.07.2017; принята в печать 19.07.2017.

Реферат

DOI: 10.17750/КМЖ2017-894

Цель. Реализация прогнозирования риска развития мочекаменной болезни, доброкачественной гиперплазии и рака предстательной железы на основе математического моделирования по индивидуальным медико-социальным факторам.

Методы. Проведена прогностическая оценка риска развития изучаемых заболеваний по 30 медико-социальным факторам. Материал исследования составили репрезентативные выборки пациентов с подтверждённым диагнозом «мочекаменная болезнь», «доброкачественная гиперплазия предстательной железы» и «рак предстательной железы» (основные группы), а также люди без этих заболеваний (группа сравнения). Протокол исследования включил подготовку первичных данных, преобразование качественных данных в числовую форму, логистическое регрессионное моделирование риска, верификацию моделей. Собственно прогнозирование риска осуществлено с помощью обоснованно выбранных методов математического моделирования (априорного ранжирования, регрессионного анализа и способа дискретных корреляционных плеяд для минимизации информативной параметрической избыточности). Разработанные модели подвергались верификации методом пассивного эксперимента.

Результаты. На основе продолжительных эмпирических наблюдений была выдвинута научная гипотеза о том, что мочекаменная болезнь, доброкачественная гиперплазия и рак предстательной железы имеют более высокую вероятность развития у пациентов, имеющих воздействие определённых факторов риска. С целью подтверждения или опровержения выдвинутой гипотезы произведён анализ прогностической информативности 30 факторов, «подозреваемых» на причастность к развитию изучаемых форм патологии. Это реализовано