

- ишемического инсульта. *J. Siberian Med. Sci.* 2015; (1): 1–12. [Strambovskaia N.N. Association of polymorphic genetic markers with various options of ischemic stroke. *Journal of Siberian Medical Sciences.* 2015; (1): 1–12. (In Russ.)]
6. Гайфуллина Ф.Г., Катмина М.Н., Ризванова Ф.Ф. и др. Роль генетического полиморфизма в патогенезе цереброваскулярных заболеваний. *Казанский мед. ж.* 2012; 93 (4): 663–667. [Gayfullina F.G., Katmina M.N., Rizvanova F.F. et al. Role of genetic polymorphism in the pathogenesis of cerebrovascular disease. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal.* 2012; 93 (4): 663–667. (In Russ.)]
7. Корчагин В.И., Миронов К.О., Дрибноходова О.П. и др. Роль генетических факторов в формировании индивидуальной предрасположенности к ишемическому инсульту. *Ann. klin. i eksperim. nevrologii.* 2016; 10 (1): 65–75. [Korchagin V.I. Mironov K.O., Dribnokhodova O.P. et al. A role of genetic factors in the development of individual predisposition to ischemic stroke. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy nevrologii.* 2016; 10 (1): 65–75. (In Russ.)]
8. Платунова И.М., Никулина С.Ю., Черкашина И.И. и др. Ассоциация полиморфизма RS699 гена ангиотензиногена (AGT) с геморрагическим и ишемическим инсультами. *Сибирское мед. обозрение.* 2013; (3): 26–30. [Platunova I.M., Nikulina S.Yu., Cherkashina I.I. et al. Association of polymorphism RS699 angiotensinogen gene (AGT) with hemorrhagic and ischemic strokes. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie.* 2013; (3): 26–30. (In Russ.)]
9. Katsuya T., Morishita R. Gene polymorphism of angiotensin II type 1 and type 2 receptors. *Curr. Pharm. Des.* 2013; 19 (17): 2996–3001. DOI: 10.2174/1381612811319170004.
10. Zhang H., Sun M., Sun T. et al. Association between angiotensin II type 1 receptor gene polymorphisms and ischemic stroke: a meta-analysis. *Cerebrovasc. Dis.* 2011; 32 (5): 431–438. DOI: 10.1159/000330655.
11. Nakayama M., Yasue H., Yoshimura M. et al. T786C mutation in the 5'-flanking region of the endothelial nitric oxide synthase gene in associated with coronary spasm. *Circulation.* 1999; 99 (22): 2864–2870. DOI: 10.1161/01.CIR.99.22.2864.
12. Бушуева О.Ю., Стецкая Т.А., Корогодина Т.В. и др. Гендерные различия 298 DD гена эндотелиальной синтазы оксида азота и риск развития инсульта. *Клин. мед.* 2015; 93 (2): 34–40. [Bushueva O.Yu., Stetskaya T.A., Korogodina T.V. et al. Gender-specific differences of endothelial nitric oxide synthase E298D polymorphism and the risk of stroke. *Klinicheskaya meditsina.* 2015; 93 (2): 34–40. (In Russ.)]
13. Kumar A., Misra S., Kumar P. et al. Association between endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms and risk of ischemic stroke: A meta-analysis. *Neurol. India.* 2017; 65 (1): 22–34. DOI: 10.4103/0028-3886.198170.
14. Spence J.D. Homocysteine lowering for stroke prevention: Unravelling the complexity of the evidence. *Int. J. Stroke.* 2016; 11 (7): 744–747. DOI: 10.1177/1747493016662038.

УДК 616.65-006.6

© 2018 Бова Ф.С. и соавторы

Модификация риска биохимического рецидива у пациентов с локализованным раком предстательной железы после радикальной простатэктомии при сочетанных гистоморфологических изменениях перитуморальной зоны

Филипп Сергеевич Бова^{1*}, Олег Иванович Кит²,
Алексей Юрьевич Максимов², Николай Сергеевич Карнаухов²

¹Областная больница №2, г. Ростов-на-Дону, Россия;

²Ростовский научно-исследовательский онкологический институт, г. Ростов-на-Дону, Россия

Реферат

DOI: 10.17816/KMJ2018-408

Цель. Оценить прогностическую значимость гистопатологических процессов в перитуморальной зоне в отношении риска биохимического рецидива у больных локализованным раком предстательной железы после радикальной простатэктомии.

Методы. Проведены гистоморфологические исследования в перифокальной зоне операционных образцов ткани у 309 больных локализованным раком предстательной железы (T1c–2cN0M0) после радикальной операции методом световой микроскопии. Выделены четыре группы больных в зависимости от риска рецидива. Методом иммуноферментного анализа в сыворотке крови определена концентрация простатспецифического антигена исходно и каждые 3 мес в течение 2 лет после операции для выявления биохимического рецидива.

Результаты. Гистоморфологическое исследование перитуморальной зоны позволило выявить сочетанные с аденокарциномой гистопатологические процессы у 257 (83,2%) из 309 больных локализованным раком предстательной железы. Шанс развития биохимического рецидива при сочетании аденокарциномы предстательной железы и простатической интраэпителиальной неоплазии-2 возрастал в 3,3 раза ($p=0,02$), а при сочетании аденокарциномы, неоплазии и хронического воспаления в перифокальной зоне — в 4,5 раза ($p=0,005$) по сравнению с пациентами без гистопатологических изменений перитуморальной зоны. При сочетании аденокарциномы

предстательной железы, неоплазии и хронического воспаления в перитуморальной зоне количество больных с промежуточным риском рецидива рака после хирургического лечения повышалось за счёт снижения доли пациентов с очень низким и низким риском рецидива онкологического заболевания.

Вывод. Сочетание рака предстательной железы с простатической интраэпителиальной неоплазией высокой степени и хроническим воспалением в перитуморальной зоне модифицирует риск биохимического рецидива онкологического заболевания после радикальной простатэктомии.

Ключевые слова: рак предстательной железы, биохимический рецидив, риск, перитуморальная зона, простатическая интраэпителиальная неоплазия.

Modification of biochemical recurrence risk in patients with localized prostate cancer after radical prostatectomy with combined histomorphological changes in the peritumoral zone

F.S. Bova¹, O.I. Kit², A.Yu. Maksimov², N.S. Karnaukhov²

¹Regional Hospital №2, Rostov-on-Don, Russia;

²Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia

Aim. To assess the prognostic significance of histopathological processes in the peritumoral zone with respect to the risk of biochemical recurrence in patients with localized prostate cancer after radical prostatectomy.

Methods. Histomorphological studies were conducted in the perifocal area of surgical tissue samples from 309 patients with localized prostate cancer (T1c–2cN0M0) after a radical surgery using light microscopy. Four groups of patients were identified depending on the risk of recurrence. Enzyme immunoassay was used to determine the concentration of prostate-specific antigen in the serum at baseline and every 3 months for two years after the surgery to detect biochemical recurrence.

Results. Histomorphological examination of the peritumoral zone made it possible to identify histopathological processes associated with adenocarcinoma in 257 out of 309 (83.2%) patients with localized prostate cancer. The risk of biochemical recurrence of a combination of prostatic adenocarcinoma and prostatic intraepithelial neoplasia-2 increased by 3.3 ($p=0.02$), and of a combination of adenocarcinoma, neoplasia and chronic inflammation in the perifocal zone increased by 4.5 times ($p=0.005$) compared to patients without histopathological changes of the peritumoral zone. In combination of prostate adenocarcinoma with neoplasia and chronic inflammation in the peritumoral zone, the number of patients with an intermediate risk of cancer recurrence after surgical treatment increased due to decrease of the proportion of patients with very low and low risk of recurrence of the oncologic disease.

Conclusion. The combination of prostate cancer with high-grade prostatic intraepithelial neoplasia and chronic inflammation in the peritumoral zone modifies the risk of biochemical recurrence of cancer after radical prostatectomy.

Keywords: prostate cancer, biochemical recurrence, risk, peritumoral zone, prostatic intraepithelial neoplasia.

По результатам морфологических, иммуногистохимических, молекулярных и генетических исследований при раке предстательной железы (РПЖ) выявляют высокую частоту фоновой патологии в органе — воспалительных, фиброзных, диспластических и неопластических процессов [1, 2].

В работе З.А. Юрмазова (2009) установлено, что при подозрении на опухоль предстательной железы (ПЖ) и проведении первичной биопсии под контролем трансректального ультразвукового исследования в гистологических образцах биоптатов в одной пятой части случаев (19,7%) обнаруживают сочетание РПЖ и простатической интраэпителиальной неоплазии (ПИН) [3]. Сочетание РПЖ+ПИН выявляют в половине случаев РПЖ [4, 5].

На повышение вероятности выявления РПЖ в биоптатах ПЖ при гистологических признаках фиброза, хронического простатита (ХП), доброкачественной гиперплазии ПЖ (ДГПЖ), ПИН указано в работах Е.Н. Горбуновой и соавт. (2011) [6]. Установлено, что РПЖ, выявленный при первичной биопсии, в сочетании с ПИН более

агрессивен и требует активной тактики лечения [7].

В наших ранних исследованиях было доказано, что у больных РПЖ при наличии ПИН высокой степени в перитуморальной зоне частота биохимического рецидива (БР; 26%) и гистологически верифицированного рецидива (24%) выше по сравнению с больными РПЖ без признаков неоплазии в ПЖ (12,5 и 7,5% соответственно) [8].

Казалось бы, очевидно, что сочетание РПЖ с ПИН, хроническим воспалением либо иными патологическими процессами в перитуморальной зоне будет ухудшать прогноз заболевания. Однако при определении вероятности развития БР РПЖ у больных после радикальной простатэктомии (РПЭ) заслуженным авторитетом пользуются номограммы и предикторные модели (наиболее известная из них — классификация D'Amico и соавт.), в которых учитывается уровень простатспецифического антигена (ПСА), дифференцировка опухоли по шкале Глисона и клиническая стадия заболевания [9], но нигде не уделяется внимания гистопатологическим изменениям

в перитуморальной зоне. Между тем, клиницисты нуждаются в прогностическом инструменте, который помогает при локализованном РПЖ, высокой степени дифференцировки опухоли, низкой и промежуточной градациях риска прогрессирования заболевания не терять бдительность.

Для этого нужны дополнительные критерии, заставляющие более точно прогнозировать течение болезни и выбирать оптимальную тактику мониторинга хода лечения. Такими дополнительными критериями, модифицирующими оценку риска БР локализованного РПЖ, казалось бы, в благоприятной клинической ситуации могут стать сведения о состоянии перитуморальной зоны. Патологические изменения перитуморальной зоны играют значимую роль в мутагенезе, происходящем в стромальных и эпителиальных клетках, что повышает генетическую нестабильность в прилегающих специфических клетках [6].

Опухолевое прогрессирование при РПЖ зависит как от молекулярных изменений эпителиальных клеток, так и от многочисленных изменений стромы, окружающих тканевых и клеточных элементов, обеспечивающих необходимые условия для пролиферации, миграции и инвазии раковых клеток [10, 11]. В связи с этим в нашу научную задачу входило объединение информации о сочетанных гистопатологических изменениях в перифокальной зоне у больных локализованным РПЖ с методикой формирования групп риска рецидива РПЖ после лечения, а также оптимизация алгоритма оценки прогноза прогрессирования заболевания.

Цель работы — оценить прогностическую значимость гистопатологических процессов в перитуморальной зоне в отношении риска БР у больных локализованным РПЖ после РПЭ.

Работа выполнена в Центре урологии, нефрологии и гемодиализа, патологоанатомическом отделении ГБУ Ростовской области «Областная больница №2», отделении онкоурологии, патологоанатомическом отделении ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России в 2015–2017 гг.

Гистоморфологические исследования в операционных биоптатах проведены у 309 больных общей клинической группы с локализованным РПЖ (Т1с–2сN0M0) после РПЭ.

Критерии включения больных в исследование:

- 1) локализованный РПЖ (Т1с–2с);
- 2) наличие измерений дооперационного уровня ПСА;
- 3) гистологическое исследование образцов опухоли и перитуморальной зоны;
- 4) отсутствие отдалённых метастазов.

Возраст больных общей клинической группы колебался от 54 до 79 лет, составляя в среднем $65,6 \pm 2,5$ года. Распределение больных в зависимости от клинической стадии РПЖ было следующим: сТ1с — 28/309 (9,1%), сТ2а — 33/309 (10,7%), сТ2b — 89/309 (28,8%), сТ2с — 159/309 (51,5%). Высокая степень гистопатологической дифференцировки (≤ 6 баллов по Глиссону) встречалась у 22/309 (7,1%), умеренная (7 баллов по Глиссону) — у 283/309 (91,6%), низкая (8–10 баллов по Глиссону) — у 4/309 (1,3%) больных.

Полученный хирургом материал после РПЭ помещали в 4% раствор забуференного формалина, сразу отправляли в патологоанатомическое отделение, где хранили не более 24 ч. Для морфологического исследования патологоанатом формировал образцы опухолевой ткани (не менее трёх фрагментов), перитуморальной зоны (2 см от опухоли и более из обеих долей железы) отсечением кусочков размером $1,0 \times 0,5$ см. Далее конусовидные отрезки тканей поперечно нарезали на 15–20 пластинок толщиной 0,3 мм. При микроскопическом исследовании регистрировали гистологический тип опухоли и степень гистопатологической дифференцировки.

У всех больных гистологический тип опухоли ПЖ был представлен аденокарциномой. В зависимости от результатов гистологического исследования биоптатов перитуморальной зоны пациентов разделяли на подгруппы со следующей патологией: ПИН-2, ПИН-1, ДГПЖ, неспецифический инфекционный ХП.

Для гистологического исследования при световой микроскопии кусочки тканей железы фиксировали в 10% растворе формалина, забуференном по Лилли при $\text{pH}=7,4$, затем заливали в парафин по обычной методике. Серийные срезы толщиной 3–5 мкм депарафинировали по стандартной схеме, затем окрашивали гематоксилином и эозином. Образцы исследовали в световом микроскопе «TOPIC-T» СЕТИ (Нидерланды).

К высокой степени ПИН-2 относили умеренную и выраженную дисплазию, к низкой

степени ПИН-1 — лёгкую. В работе использована гистологическая классификация простатита, включающая лёгкую, умеренную и выраженную степени (The North American Chronic Prostatitis Collaborative Research Network and the International Prostatitis Collaborative Network, 2001).

Всем пациентам в сыворотке крови до операции, а также в течение 2 лет после РПЭ каждые 3 мес определяли концентрацию ПСА с помощью иммуноферментного анализа на фотометре «Multiscan-P 2» (Thermo Fisher Scientific Inc., Финляндия). Критерием БР было повышение уровня ПСА $\geq 0,2$ нг/мл в крови в трёх последовательных измерениях с интервалом ≥ 2 нед.

В зависимости от риска рецидива РПЖ после РПЭ все больные были разделены на четыре подгруппы: очень низкого ($n=28$), низкого ($n=33$), промежуточного ($n=232$) и высокого ($n=16$) риска, согласно общепринятой классификации D'Amico и соавт. [9].

Все пациенты дали информированное согласие на участие в исследовании. Проведение данной работы одобрено этическим комитетом ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России.

Статистическая обработка результатов проведена с помощью программы Statistica 10 (StatSoft, США). Количественные показатели были представлены в виде средней величины и ошибки средней. Различия долей анализировали с помощью четырёхпольных таблиц с использованием критерия согласия Пирсона χ^2 и критерия Фишера. Различия средних оценивали с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни. При разработке модели использовали метод последовательного статистического анализа Вальда, ROC-анализа и логистической регрессии.

У больных локализованным РПЖ гистопатологические процессы перитуморальной зоны были выявлены у 257 (83,2%) из 309 пациентов. В перитуморальной зоне сочетанно с аденокарциномой ПЖ зарегистрированы изменения, соответствующие диагнозу неспецифический инфекционный ХП у 186/309 (60,2%), ДГПЖ — у 65/309 (21%), ПИН-2 — у 96/309 (31,1%), ПИН-1 — у 29/309 (9,4%) пациентов. У 71/309 (23%) больного в перитуморальной зоне наблюдали одновременно признаки ПИН-2 и ХП, у 40/309 (12,9%) — ДГПЖ и ХП, у 18/309 (5,8%) — ПИН-2, ПИН-1 и ХП, у 8/309 (2,6%) — ПИН-1 и ХП.

Гистопатологические изменения перитуморальной зоны, соответствующие изолированному ХП без признаков дисплазии и неоплазии, выявлены у 67/309 (21,7%) человек.

Хронические воспалительные изменения в перифокальной зоне характеризовались скоплением лимфоцитов, плазматических клеток и макрофагов в строме, появлением реактивной атипии ядер. Наиболее выраженные хронические воспалительные изменения в перитуморальной зоне обнаружены при одновременном выявлении аденокарциномы ПЖ и ПИН-2.

У 11 из 65 больных с ДГПЖ в перифокальной области отмечены признаки склерозирующего аденоза. Микроскопически склерозирующий аденоз выглядел как очаг пролиферации мелких, тесно прилегающих друг к другу желёз, окружённых выраженным веретенчаточным стромальным компонентом. Цитоплазма железистых клеток скудная, ацидофильная, ядра клеток маленькие, моноформные, с умеренной окраской, без клеточного полиморфизма. Характерно постоянное присутствие базальноклеточного слоя клеток вокруг всех желёз. Из непостоянно встречающихся признаков зафиксированы амилоидные тельца, кристаллоиды, иногда фигуры митоза и солидные очаги.

Таким образом, в участках, не поражённых опухолью, чаще встречались признаки ХП (60,2%), ПИН-2 (31,1%) и их сочетания (23,0%). В ранних работах других авторов при гистологическом исследовании операционных биоптатов ПЖ у пациентов с верифицированным РПЖ указано на сочетание аденокарциномы и ПИН в 40–73% [12], РПЖ и ХП — в 86,2% случаев [13].

У больных локализованным РПЖ наличие сочетанной патологии в перифокальной зоне не приводило к статистически значимому исходному изменению средних величин ПСА в сыворотке крови (табл. 1).

Только при частотном анализе было установлено, что количество больных с концентрацией ПСА в сыворотке крови более 20 нг/мл было выше при сочетании РПЖ+ПИН-2 (11% против 2%; $p=0,05$), а также при РПЖ+ПИН-2+ХП в перифокальной области по сравнению с изолированной аденокарциномой ПЖ (16% против 2%; $p=0,013$).

В работах З.А. Юрмазова и соавт. (2010) было установлено, что исходный уровень ПСА в крови при сочетании РПЖ+ПИН был выше, чем при изолированном РПЖ. Кроме

Таблица 1. Исходное содержание простатспецифического антигена (ПСА) в сыворотке крови у больных локализованным раком предстательной железы (РПЖ) и сочетанной патологией железы

Сочетанные гистопатологические процессы	ПСА в сыворотке крови, нг/мл						M±m
	<10		10–20		>20		
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
РПЖ + изменений нет, контроль (n=52)	2/52	4	49/52	94	1/52	2	12,5±1,6
РПЖ+ПИН-2 (n=96)	1/96	1	84/96	88	11/96*	11	12,1±1,3
РПЖ+ПИН-1 (n=29)	3/29	10	25/29	86	1/29	3	12,6±1,1
РПЖ+ХП (n=67)	2/67	3	61/67	91	4/67	6	11,9±0,9
РПЖ+ДГПЖ (n=65)	1/54	2	50/54	93	3/54	5	12,2±1,0
РПЖ+ПИН-2+ХП (n=71)	3/71	4	57/71	80	11/71*	16	13,8±1,8

Примечание: *статистически значимое различие с контролем (p <0,05 по критерию Фишера); ПИН — простатическая интраэпителиальная неоплазия; ХП — хронический простатит; ДГЖП — доброкачественная гипертрофия предстательной железы.

Таблица 2. Распределение больных раком предстательной железы (РПЖ) с различными сочетанными гистопатологическими процессами в перитуморальной зоне в зависимости от риска рецидива

Сочетанные гистопатологические процессы	Риск рецидива				Всего
	Очень низкий	Низкий	Промежуточный	Высокий	
РПЖ + изменений нет, контроль (n=52)	10 (19%)	13 (25%)	27 (52%)	2 (4%)	52 (100%)
РПЖ+ПИН-2 (n=96)	1 (1%)↓*	3 (3%)↓*	85 (89%)↑*	7 (7%)	96 (100%)
РПЖ+ПИН-1 (n=29)	4 (14%)	4 (14%)	20 (69%)	1 (3%)	29 (100%)
РПЖ+ХП (n=67)	4 (6%)	5 (7%)↓*	54 (81%)↑*	4 (6%)	67 (100%)
РПЖ+ДГПЖ (n=65)	9 (14%)	8 (12%)	46 (71%)	2 (3%)	65 (100%)
Всего	28 (9%)	33 (11%)	232 (75%)	16 (5%)	309 (100%)

Примечание: *статистически значимое различие с контролем (p <0,05 по критерию Фишера); ПИН — простатическая интраэпителиальная неоплазия; ХП — хронический простатит; ДГЖП — доброкачественная гипертрофия предстательной железы.

того, авторы в своём исследовании обнаружили, что РПЖ в сочетании с ПИН характеризовался мультифокальностью поражения, чаще сопровождался периневральной инвазией, низкой степенью дифференцировки опухоли, количественный показатель нахождения рецепторов HER2/neu на мембранах опухолевых клеток был выше [7]. Таким образом, сочетание РПЖ+ПИН неблагоприятно сказывалось на агрессивности опухоли.

В течение 2 лет после РПЭ среди больных локализованным РПЖ был установлен БР у 56/309 (18%) больных. Среди пациентов с РПЖ без гистопатологических изменений перитуморальной зоны БР был выявлен у 5/52 (10%), при сочетании РПЖ+ПИН-2 — у 25/96 (26%), при РПЖ+ПИН-1 — у 4/29 (14%), при РПЖ+ХП — у 13/67 (19%),

при РПЖ+ДГПЖ — у 7/54 (13%), при РПЖ+ПИН-2+ХП — у 23/71 (32%), при РПЖ+ДГПЖ+ХП — у 5/40 (13%).

По сравнению с пациентами, у которых РПЖ протекал без гистопатологических изменений перитуморальной зоны, отношение шансов (ОШ) развития БР при сочетании РПЖ+ПИН-2 составило 3,3 (z=2,28; p=0,02), при РПЖ+ПИН-1 — ОШ=1,5 (z=0,57; p=0,57), при РПЖ+ХП — ОШ=2,3 (z=1,45; p=0,15), при РПЖ+ДГПЖ — ОШ=1,4 (z=0,54; p=0,59), при РПЖ+ПИН-2+ХП — ОШ=4,5 (z=2,82; p=0,005), при РПЖ+ДГПЖ+ХП — ОШ=1,3 (z=0,44; p=0,66).

Таким образом, статистически значимо шанс развития БР у больных РПЖ повышался при одновременном сочетании РПЖ и ПИН-2, а также при РПЖ и ПИН-2 на

Таблица 3. Зависимость риска биохимического рецидива у больных локализованным раком предстательной железы после радикальной простатэктомии от суммы прогностических коэффициентов

Показатель	Сумма прогностических коэффициентов, баллы					
	4	6,4	7,8	9,9	11,3	19,1
Риск биохимического рецидива, %	30	44,4	53,8	67,2	74,9	96

фоне хронических воспалительных изменений. Поскольку хронические воспалительные изменения в перифокальной зоне не повышали шанс развития БР по сравнению с контролем, а также при сочетании РПЖ, ДГПЖ и ХП, то ключевым фактором, изменяющим риск развития БР, было наличие ПИН-2 в перитуморальной зоне.

Среди больных РПЖ при сочетании РПЖ+ПИН-2, а также РПЖ+ХП по сравнению с изолированным РПЖ количество больных с промежуточным риском рецидива РПЖ было выше за счёт снижения доли пациентов с очень низким и низким риском рецидива онкологического заболевания (табл. 2).

С использованием метода последовательного статистического анализа Вальда была разработана прогностическая шкала баллов для определения риска БР у больных локализованным РПЖ после РПЭ для следующих факторов:

- сумма баллов по шкале Глисона более 7 баллов (низкая степень дифференцировки опухоли);

- высокий, а также промежуточный риск рецидива РПЖ по классификация D'Amico и соавт. [9];

- наличие ПИН-2 в перитуморальной зоне;

- сочетание ПИН-2 и признаков ХП в перитуморальной зоне.

Такой статистический подход к оценке факторов риска при различных онкологических заболеваниях широко используют в клинической практике Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина [14].

В результате прогностические коэффициенты (ПК) для пациентов с локализованным РПЖ составили при высоком риске рецидива РПЖ по классификация D'Amico и соавт. 9,9 (ПК1=9,9), при промежуточном риске рецидива — 6,4 (ПК2=6,4); при низкой степени дифференцировки опухоли (8–10 баллов по шкале Глисона) — 7,8 (ПК3=7,8), при одновременном сочетании в перитуморальной зоне ПИН-2 и ХП — 2,6

(ПК4=2,6), при наличии ПИН-2 в перифокальной зоне — 1,4 (ПК5=1,4).

С помощью метода построения таблиц сопряжённости и определения коэффициентов χ^2 с поправкой Йейтса на непрерывность, коэффициента Фишера было доказано, что все факторы статистически значимо ($p < 0,05$) изменяли риск БР у больных.

Далее у всех 309 пациентов в зависимости от наличия факторов определяли сумму баллов (ПК1+ПК2+ПК3+ПК4+ПК5), которая варьировала от 0 до 21,7. Наличие или отсутствие БР у пациентов всей клинической группы ранжировали соответственно как 1 или 0. Далее методом ROC-анализа находили точку разделения (cut-off) суммы баллов, которая позволяла формировать заключение о высоком либо низком риске БР в индивидуальной клинической ситуации.

Такой разделительной точкой была сумма баллов 7,5. При превышении суммы ПК 7,5 включительно с диагностической чувствительностью 85,7% и диагностической специфичностью 86,9% формировали заключение о высоком риске БР, а при сумме баллов ниже 7,5 — о низком риске рецидива.

С помощью метода логистической регрессии между риском БР (от 0 до 1) и суммой баллов ПК была разработана прогностическая модель, математическое выражение которой было следующим:

$$Z = \exp(-1,94 + 0,27 \times x) / [1 + \exp(-1,94 + 0,27 \times x)],$$

где Z — риск БР в долях единицы; x — сумма ПК1+ПК2+ПК3+ПК4+ПК5 в баллах.

Изучаемая нелинейная зависимость между риском БР и суммой ПК была проиллюстрирована графиком, представленным на рис. 1.

Согласно модели, у больного при низком риске рецидива заболевания, но наличии в перитуморальной зоне ПИН-2 (ПК=1,4), сочетании признаков неоплазии с хроническим воспалением (ПК=2,6), высокодифференцированной опухоли (баллы по шкале Глисона 2–6) сумма

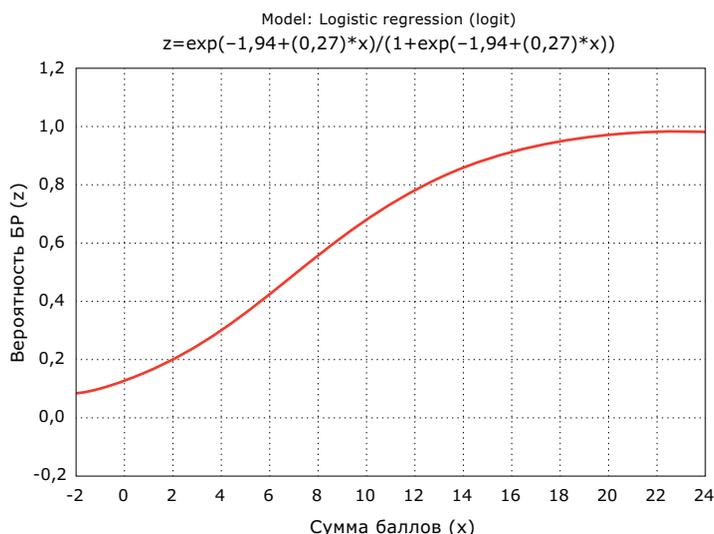


Рис. 1. График логит-аппроксимации зависимости риска биохимического рецидива (БР) у больных локализованным раком предстательной железы после радикальной простатэктомии

ПК составляет 4 (ПК1+ПК2+ПК3+ПК4+ПК5=0+0+0+2,6+1,4=4), а риск БР — 30% (табл. 3). Риск БР можно определить по уравнению модели, а также по графику на рис. 1.

При промежуточном риске БР по D'Amico, высокодифференцированной опухоли (баллы по шкале Глисона 2–6) и наличии ПИН-2 в перифокальной зоне (общая сумма ПК=7,8) вероятность БР повышалась до 53,8%. При низкодифференцированной опухоли (сумма баллов по шкале Глисона 8), высоком риске БР по D'Amico, наличии ПИН-2 в перифокальной зоне (общая сумма баллов 19,1) вероятность БР повышалась до 96% (см. табл. 3).

Таким образом, при локализованном РПЖ риск рецидива заболевания после РПЭ при сочетании с ПИН-2 и воспалением в перитуморальной зоне по сравнению с изолированным РПЖ модифицировался за счёт увеличения доли пациентов с промежуточным риском и снижения частоты низкого и очень низкого риска. Следовательно, гистоморфологическое исследование перифокальной области с РПЖ должно обязательно дополнять изучение операционных опухолевых биоптатов ввиду связи наличия фоновой соседствующей патологии с прогрессированием основного заболевания. Разработанный прогностический инструмент позволял определить риск БР в каждом индивидуальном случае.

ВЫВОДЫ

1. Шанс развития биохимического рецидива рака предстательной железы при сочетании аденокарциномы предстательной железы и простатической интраэпителиальной неоплазии-2 возрастает в 3,3 раза ($p=0,02$), а при сочетании рака предстательной железы, простатической интраэпителиальной неоплазии-2 и хронического воспаления в перифокальной зоне — в 4,5 раза ($p=0,005$) по сравнению с пациентами с раком предстательной железы без гистопатологических изменений перитуморальной зоны.

2. При сочетании рака предстательной железы и простатической интраэпителиальной неоплазии-2, рака предстательной железы и хронического воспаления в перитуморальной зоне количество больных с промежуточным риском рецидива рака после хирургического лечения повышается за счёт снижения доли пациентов с очень низким и низким риском рецидива онкологического заболевания по сравнению с изолированной аденокарциномой предстательной железы.

Конфликт интересов по представленной статье отсутствует

ЛИТЕРАТУРА

1. Гулиев Ф.А. Предикторы биохимического прогрессирования рака предстательной железы.

Казанский мед. ж. 2017; 98 (6): 890–894. [Guliev F.A. Predictors of biochemical recurrence of prostate cancer. *Kazan medical journal*. 2017; 98 (6): 890–894. (In Russ.)] DOI: 10.17750/KMJ2017-890.

2. Ложкин Е.А., Суханов С.А., Кирьянов Н.А. Новые критерии морфологической оценки прогноза рака предстательной железы. *Уральский мед. ж.* 2017; (4): 70–72. [Lozhkin E.A., Sukhanov S.A., Kir'yanov N.A. New criteria of morphological assessment of the prognosis of the prostate cancer. *Ural'skiy meditsinskiy zhurnal*. 2017; (4): 70–72. (In Russ.)]

3. Юрмазов З.А. Место ПИН в опухолевой патологии предстательной железы. *Сибирский онкол. ж.* 2009; (прил. 1): 224–225. [Yurmazov Z.A. Place of PIN in tumor pathology of the prostate gland. *Sibirskiy onkologicheskij zhurnal*. 2009; (suppl. 1): 224–225. (In Russ.)]

4. Bostwick D.G. Progression of prostatic intraepithelial neoplasia to early invasive adenocarcinoma. *Eur. Urol.* 1996; 30: 145–152. PMID: 8875195.

5. Аллина Д.О., Андреева Ю.Ю., Завалишина Л.Э. и др. Простатическая интраэпителиальная неоплазия высокой степени: современное состояние проблемы. *Архив патол.* 2015; (1): 69–74. [Allina D.O., Andreeva Yu.Yu., Zavalishina L.E. et al. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia: State-of-the-art. *Arkhiv patologii*. 2015; (1): 69–74. (In Russ.)] DOI: 10.17116/patol201577169.

6. Горбунова Е.Н., Давыдова Д.А., Крупин В.Н. Хроническое воспаление и фиброз как факторы риска простатических интраэпителиальных неоплазий и рака предстательной железы. *Соврем. технол. мед.* 2011; (1): 79–83. [Gorbunova E.N., Davydova D.A., Krupin V.N. Chronic inflammation and fibrosis as risk factors of the prostatic intraepithelial neoplasia and prostate cancer. *Sovremennye tekhnologii v meditsine*. 2011; (1): 79–83. (In Russ.)]

7. Юрмазов З.А., Васильев Н.В. Клинические и морфологические особенности рака предстательной железы в сочетании с ПИН. *Сибирский онкол. ж.* 2010; (прил. 1): 118. [Yurmazov Z.A., Vasil'ev N.V. Clinical and morphological features of prostate cancer in combination with PIN. *Sibirskiy onkologicheskij zhurnal*. 2010; (suppl. 1): 118. (In Russ.)]

8. Бова Ф.С., Кит О.И., Максимов А.Ю., Дмитриади С.Н. Связь простатической интраэпителиальной неоплазии высокой степени в перитуморальной зоне с рецидивированием после радикальной простатэктомии у больных локализованным раком предстательной железы. *Практич. мед.* 2017; (10): 108–112. [Bova F.S., Kit O.I., Maksimov A.Yu., Dimitriadi S.N. The association of prostatic intraepithelial neoplasia of high degree in the peritumoral zone with recurrence after radical prostatectomy in patients with localized prostate cancer. *Prakticheskaya meditsina*. 2017; (10): 108–112. (In Russ.)]

9. D'Amico A.V., Whittington R., Malkowicz S.B. et al. Combined modality staging of prostate carcinoma and its utility in predicting pathologic stage and postoperative prostate specific antigen failure. *Urology*. 1997; 49 (suppl. 3A): 23–30. DOI: 10.1016/S0090-4295(97)00165-9.

10. Dennis L.K., Lynch C.F., Torner J.C. Epidemiologic association between prostatitis and prostate cancer. *Urology*. 2002; 60: 78–83. DOI: 10.1016/S0090-4295(02)01637-0.

11. Corn P.G. The tumor microenvironment in prostate cancer: elucidating molecular pathways for therapy development. *Cancer Manag. Res.* 2012; 4: 183–193. DOI: 10.2147/CMAR.S32839.

12. Mc Neal J.E. Origin and development of carcinoma in the prostate. *Cancer*. 1969; 23: 24–34. DOI: 10.1002/1097-0142(196901)23:1<24::AID-CNCR2820230103>3.0.CO;2-1.

13. Platz E.A., Kulac I., Barber J., de Marzo A.M. A prospective study of chronic inflammation in benign prostate tissue and risk of prostate cancer: Linked PCPT and SELECT cohorts. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2017; 26 (10): 1549–1557. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-17-0503.

14. Алиев М.Д., Бохан Б.Ю., Буров Д.А. Прогностическая роль края резекции в хирургии сарком мягких тканей. *Практич. онкол.* 2013; 14 (2): 97–100. [Aliev M.D., Bohyan B.Yu., Burov D.A. Prognostic role of margin resection in surgery with soft tissue sarcomas. *Prakticheskaya onkologiya*. 2013; 14 (2): 97–100. (In Russ.)].

УДК 616-018-006.3.04: 575.191

© 2018 Непомнящая Е.М. и соавторы

ДНК-цитометрические характеристики рецидивных сарком мягких тканей

Евгения Марковна Непомнящая*, Елена Петровна Ульянова,
Инна Арнольдовна Новикова, Олеся Николаевна Селютина, Елена Юрьевна Златник,
Тимур Арсенович Алиев, Лариса Николаевна Ващенко, Татьяна Валерьевна Аушева,
Елена Анатольевна Андрейко, Екатерина Игоревна Золотарёва,
Елена Сергеевна Бондаренко

Ростовский научно-исследовательский онкологический институт, г. Ростов-на-Дону, Россия

Реферат

DOI: 10.17816/KMJ2018-415

Цель. Определить содержание дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) и распределение клеток по фазам митотического цикла для оценки злокачественности процесса у пациентов с рецидивными саркомами мягких тканей. **Методы.** Материалом исследования служила опухоль больных рецидивными саркомами мягких тканей. Методы исследования включали гистологический, ДНК-цитометрический, статистический.

Адрес для переписки: iftrnoi@yandex.ru

Поступила 02.04.2018; принята в печать 28.04.2018.