

© С.Ю. Боровец, В.В. Козлов, 2004
УДК 616.65-006-089.87-036.87

С.Ю. Боровец, В.В. Козлов

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА МЕСТНОГО РЕЦИДИВА ОПУХОЛИ ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОЙ ПРОСТАТЭКТОМИИ

S.Yu.Borovets, V.V.Kozlov

MORPHOLOGICAL RISK FACTORS OF LOCAL RECURRENCE AFTER RADICAL PROSTATECTOMY

Кафедра урологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им.акад. И.П. Павлова, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Выявление морфологических факторов риска и создание математической прогностической модели местного рецидива опухоли у больных раком предстательной железы после радикальной простатэктомии. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Проведен анализ частоты местного рецидива опухоли у 150 больных локализованными формами рака предстательной железы после радикальной позадилобковой простатэктомии с учетом результатов морфологического исследования. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Местный рецидив опухоли после радикальной простатэктомии имел место у 13 (8,7%) больных. Ведущими морфологическими факторами риска возникновения его (наибольший коэффициент факторной нагрузки, F) были: позитивный хирургический край (F=54,20), прорастание опухоли семенных пузырьков (F=31,56) и наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах (F=21,14). На основе анализа морфологических факторов риска местного рецидива рака предстательной железы создана математическая модель, позволяющая с вероятностью 84,6% прогнозировать его возникновение. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Оценка вероятности возникновения местного рецидива опухоли необходима при планировании лечения пациентов после радикальной простатэктомии с учетом морфологических факторов риска.

Ключевые слова: рак предстательной железы, радикальная простатэктомия, местный рецидив, морфологические факторы риска.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to find out morphological risk factors and to make a mathematical prognostic model of a local recurrence of tumor in patients with prostate cancer after radical prostatectomy. **PATIENTS AND METHODS.** An analysis of incidence of local recurrences of tumor in 150 patients with localized forms of prostate cancer after radical retropubic prostatectomy was made with special reference to the results of morphological investigation. **RESULTS.** A local recurrence of tumor after radical prostatectomy took place in 13 (8.7%) patients. The leading morphological risk factors of its appearance (the greatest coefficient of factor load, F) were: positive surgical edge (F=54.20, growth of tumor into the seminal vesicles (F=31.56%) and metastases in the regional lymph nodes (F=21.14). A mathematical model allowing prognosis of its appearance with 84.6% probability was made on the basis of the analysis of morphological factors of risk of recurrence of prostate cancer. **CONCLUSION.** The assessment of probability of the appearance of local recurrence of tumor is necessary for planning the treatment of the patients after radical prostatectomy with special reference to morphological risk factors.

Key words: prostate cancer, radical prostatectomy, local tumor recurrence, morphological risk factors.

ВВЕДЕНИЕ

Рак предстательной железы является одним из наиболее часто встречающихся злокачественных новообразований у мужчин среднего и пожилого возраста. В настоящее время во всех странах мира отмечается рост заболеваемости раком предстательной железы. В России он занимает 9-е место в структуре онкологической заболеваемости, в Санкт-Петербурге – 7-е место [1].

Методом выбора при лечении больных локализованными формами рака простаты считается радикальная простатэктомия [2, 3]. Местный рецидив (продолженный рост опухоли) является одной из причин смерти больных в послеоперационном периоде [4, 5]. В связи с этим весьма актуальным представля-

ется детальное изучение различных факторов риска рецидива новообразования и разработка методов его прогнозирования.

Описаны отдельные факторы риска местного рецидивирования рака предстательной железы. Ведущими из них являются: степень злокачественности опухоли предстательной железы по Глиссону [4 – 8], доля позитивных (содержащих опухолевые клетки) биопсийных столбиков при трансректальной (ТР) биопсии простаты [5, 7, 9], дооперационный уровень простатоспецифического антигена (ПСА) в плазме крови [5, 7, 8], объем новообразования простаты, позитивный хирургический край и возраст больных [8]. При этом опасность рецидива в большей мере определяется степенью злокачественности опухоли, чем ее рас-

пространенностью за пределы капсулы предстательной железы [6].

Однако обычно приводится лишь изолированная оценка различных факторов риска (в том числе морфологических) возникновения местного рецидива опухоли предстательной железы после радикальной простатэктомии. При этом не учитывается индивидуальная клиническая значимость каждого отдельного фактора риска, не производится оценка вероятности появления местного рецидива опухоли.

Целью данной работы явилось выявление морфологических факторов риска и создание математической модели прогноза местного рецидивирования опухоли у больных раком предстательной железы после радикальной простатэктомии.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Совместно с университетской урологической клиникой г. Оденсе (Дания) в период с 1996-го по 2003 г. было обследовано 150 больных локализованными формами рака предстательной железы. Всем им была выполнена радикальная позадилобковая простатэктомия. Средний возраст больных составил $61,5 \pm 0,4$ года (от 49 лет до 71 года). Всем им перед операцией выполняли комплексное обследование с определением содержания ПСА в плазме крови.

При пальцевом исследовании (per rectum) оценивали форму предстательной железы, ее размеры, консистенцию, границы и симметричность. Особое внимание уделяли выявлению очагов неоднородной консистенции предстательной железы. После ТР ультразвукового исследования выполнялась секстантная биопсия простаты. При наличии гипоэхогенных очагов производилась прицельная биопсия каждого подозрительного на опухоль участка ткани. Биопсийные столбики фиксировали в 10% растворе формалина, после чего выполнялось гистологическое исследование. После приготовления серии срезов тканей биопсийных столбиков материал окрашивали гематоксилин-эозином. Размер каждого злокачественного участка измеряли в миллиметрах. Степень злокачественности новообразования определяли по шкале Глисона.

При морфологическом исследовании операцион-

ного материала оценивали удаленную во время операции ткань предстательной железы, семенных пузырьков, парапростатической клетчатки и подвздошных лимфатических узлов. При этом определяли гистологическое строение новообразования, его структуру и конфигурацию. Степень злокачественности опухоли также характеризовали по шкале Глисона. Распространение опухоли сквозь капсулу предстательной железы оценивали как экстракапсулярную инвазию, а прорастание в семенные пузырьки – как инвазию опухоли сквозь перивезикулярную фасцию. При отсутствии экстракапсулярной инвазии процесс считали органоограниченным. При сочетании экстракапсулярной инвазии с негативным (непораженным опухолью) хирургическим краем операцию считали радикально выполненной, а процесс классифицировали как ограниченный удаленным образцом ткани (образец ограниченный).

Максимальная продолжительность динамического наблюдения за пациентами в послеоперационном периоде составила пять лет. О возникновении местного рецидива опухоли судили по результатам морфологического исследования резецированного участка ткани, вызвавшего при уретроскопии подозрение на рецидив новообразования.

Полученные результаты обрабатывали с использованием общеупотребительных методов параметрической и непараметрической статистики [10] на ПЭВМ с применением стандартной программы прикладного статистического анализа – Statistica for Windows v.6.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У 122 (81,3%) из 150 больных в течение пяти лет после операции отсутствовали продолженный рост опухоли и метастазирование. Из остальных 28 (18,7%) больных у 13 пациентов возникал местный рецидив опухоли, у 15 – отдаленные метастазы различной локализации. У трех человек были обнаружены отдаленные метастазы в позвоночник, у четверых – в кости таза, у пяти – в легкие и у трех больных – в печень.

Все больные, у которых возникал местный рецидив опухоли, умерли в разные сроки проводимого динамического наблюдения.

Значимость различных морфологических факторов в отношении риска развития местного рецидива опухоли предстательной железы

Клинико-лабораторные факторы	F	P
Позитивный хирургический край (при морфологическом исследовании)	54,20	<0,0001
Прорастание опухолью семенных пузырьков (при морфологическом исследовании)	31,56	<0,0001
Число позитивных биопсийных столбиков (при ТР биопсии простаты)	22,53	<0,0001
Наличие метастазов в регионарных лимфоузлах (при морфологическом исследовании)	21,14	<0,0001
Степень дифференцировки опухоли (при ТР биопсии простаты)	20,68	<0,0001
Степень злокачественности опухоли по шкале Глисона (при ТР биопсии простаты)	16,02	=0,0003
Степень злокачественности опухоли по шкале Глисона (при морфологическом исследовании)	8,79	=0,004
Патологическая стадия рака предстательной железы	8,35	=0,005

В таблице приведены морфологические факторы риска местного рецидива с указанием коэффициентов факторной нагрузки (F) в порядке уменьшения их значимости. Ведущими из них оказались: позитивный хирургический край опухоли (F=54,20), прорастание опухолью семенных пузырьков (F=31,56) и метастазы в регионарных лимфатических узлах (F=21,14; $p<0,0001$).

С целью прогноза местного рецидива рака предстательной железы, основанного на анализе морфологических факторов, нами была предложена математическая модель (формула), приведенная ниже:

$$D = (0,27 \times GL) - (0,15 \times PT) + (4,34 \times M) + (1,15 \times V) - (2,27 \times L),$$

где: D – местный рецидив опухоли предстательной железы (дискриминантная функция); GL – степень злокачественности опухоли предстательной железы по Глиссону при ТР биопсии простаты (от 0 до 9 баллов); PT – патологическая стадия рака предстательной железы (1 – 3); M – позитивный хирургический край (0 – отсутствует; 1 – имеется); V – прорастание опухолью семенных пузырьков (0 – отсутствует; 1 – имеется); L – метастазы в регионарных лимфатических узлах (0 – отсутствуют; 1 – имеются).

При значении D менее 1,30 включительно прогноз благоприятный (низкий риск местного рецидивирования), более 1,30 – неблагоприятный (риск местного рецидивирования высокий). Чувствительность метода составила 61,5%; специфичность метода – 86,8 %; предсказательная ценность положительного результата – 30,8%; предсказательная ценность отрицательного результата – 95,9%. Суммарная точность предсказания – 84,6%.

Таким образом, при использовании предложенной нами формулы с высокой точностью предсказания, равной 84,6% ($\lambda=0,67$; $p<0,000001$), становится возможным прогнозировать риск возникновения местного рецидива новообразования после радикальной простатэктомии.

Прогностические возможности нашей методики хорошо иллюстрирует приведенный ниже клинический пример:

Больной В. (история болезни 1321), 67 лет, поступил в клинику в плановом порядке. Наличие рака предстательной железы подтверждено результатами ТР биопсии предстательной железы. Степень злокачественности опухоли по шкале Глиссона оказалась равной 5 баллам. Проведенное после радикальной простатэктомии морфологическое исследование операционного материала позволило установить патологическую стадию опухоли pT3, наличие позитивного хирургического края и прорастание опухолью семенных пузырьков. Метастазы в регионарных лимфатических узлах не обнаружены. При расчете по предложенной нами формуле значение дискриминантной функции (D) оказалось равным 6,39 (выше 1,30), при котором риск рецидива опухоли высокий. Через 8 месяцев после радикальной простатэктомии у паци-

ента было отмечено возникновение местного рецидива опухоли предстательной железы.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное нами исследование свидетельствует о необходимости комплексной оценки морфологических факторов риска местного рецидивирования. Вместе с тем удалось оценить индивидуальный вклад каждого из этих факторов (см. коэффициенты факторной нагрузки в таблице).

С помощью созданной нами математической модели становится возможным по результатам морфологического исследования выявлять пациентов с высоким риском местного рецидива после радикальной простатэктомии. Таким больным рекомендуется более тщательное наблюдение в послеоперационном периоде, мониторинг содержания уровня ПСА в плазме крови, повышение которого может быть связано с рецидивом новообразования. Его своевременное распознавание необходимо для осуществления адекватных лечебных мероприятий (адъювантная терапия).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При планировании лечения пациентов после радикальной простатэктомии необходима комплексная оценка морфологических факторов риска местного рецидива новообразования.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Аль-Шукри СХ, Ткачук ВН. *Опухоли мочеполовых органов: руководство для врачей*. «Питер», СПб, 2000; 278 – 279
2. Lepor H. Practical consideration in radical retropubic prostatectomy. *Urol Clin North Am* 2003; 30(2):363-368
3. Downs TM, Kane CJ, Grossfeld GD et al. Surgery for prostate cancer: rationale, technique and outcomes. *Cancer Metastasis Rev* 2002; 21 (1): 29- 44
4. Swanson GP, Riggs MW, Earle JD, Haddock MG. Long-term follow-up of retropubic prostatectomy for prostate cancer. *Eur Urol* 2002; 42(3): 212 – 216
5. Horiguchi A, Nakashima J, Horiguchi Y et al. Prediction of extraprostatic cancer by prostate specific antigen density, endorectal MRI, and biopsy Gleason score in clinically localized prostate cancer. *Prostate* 2003; 56(1): 23-29
6. Rioux-Leclercq NC, Chan DY, Epstein JI. Prediction of outcome after radical prostatectomy in men with organ-confined Gleason score 8 to 10 adenocarcinoma. *Urology* 2002; 60 (4): 666 – 669
7. Grossfeld GD, Latini DM, Lubeck DP et al. Predicting recurrence after radical prostatectomy for patients with high risk prostate cancer. *J Urol* 2003; 169 (1): 157 – 163
8. Palisaan RJ, Graefen M, Karakiewicz PI et al. Assessment of clinical and pathologic characteristics predisposing to disease recurrence following radical prostatectomy in men with pathologically organ-confined prostate cancer. *Eur Urol* 2002; 41(2): 155 – 161
9. Freedland SJ, Csathy GS, Dorey F, Aronson WJ. Percent of prostate needle biopsy scores with cancer is significant independent predictor of prostate specific recurrence following radical prostatectomy: results from search database. *J Urol* 2003; 169 (6): 2136 – 2141
10. Поллард Дж. *Справочник по вычислительным методам статистики*. Пер. с англ. – Финансы и статистика, М., 1982; 344

Поступила в редакцию 08.09.2004 г.