
КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ОЦЕНКА РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ПРОЦЕССА У БОЛЬНЫХ НЕДИССЕМИНИРОВАННЫМ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

**Н.А. Хурсевич¹, Е.М. Слонимская¹, В.Р. Латыпов², Е.А. Усынин¹,
В.М. Перельмутер¹, С.В. Вторушин¹**

*ГУ НИИ онкологии Томского научного центра СО РАМН¹,
Сибирский государственный медицинский университет,
кафедра госпитальной хирургии с курсом онкологии², г. Томск*

В исследовании изучена информативность основных клинико-морфологических признаков, которые применяются для оценки распространенности рака предстательной железы на этапе клинической диагностики. Показано, что наряду с традиционно используемыми факторами (исходный уровень ПСА, дифференцировка по Глиссону и др.), высокоинформативными являются такие параметры, как количество биопсийных фрагментов с наличием опухолевой ткани и ее объем в каждом столбике. Представлены математические модели, позволяющие определять распространенность процесса по первичному очагу и регионарным лимфатическим узлам, что дает возможность широко использовать их при оценке истинной стадии заболевания и выборе адекватной тактики лечения у больных недиссеминированным РПЖ.

ASSESSMENT OF THE EXTENT OF CANCER INVOLVEMENT IN PATIENTS WITH NON-DISSEMINATED PROSTATE CANCER

**N.A. Khursevich¹, E.M. Slonimskaya¹, V.P. Latypov², E.A. Usynin¹,
V.M. Perelmutter¹, S.V. Vtorushin¹**

*Cancer Research Institute, Tomsk Scientific Center, SB RAMS¹
Siberian State Medical University², Tomsk*

The informative value of the main clinical-morphological parameters used for the assessment of the extent of prostate cancer involvement at the stage of clinical diagnosis has been studied. Such parameters as the number of biopsy fragments with the evidence of tumor tissue and its volume in each column has been shown to be highly informative together with conventionally used factors (PSA level, differentiation by Gleason and others). Mathematical models for determining the extent of the tumor involvement according to primary tumor and regional lymphnodes have been presented allowing them to be widely used for assessing the stage of the disease and choosing the adequate treatment technique for patients with non-disseminated prostate cancer.

Рак предстательной железы (РПЖ) — одна из ведущих причин смерти мужчин от злокачественных опухолей в мире. В России, в отличие от развитых стран Европы и США, в течение 5 лет и более после установления диагноза наблюдается менее трети пациентов. За последние 10 лет в РФ отмечено лишь незначительное снижение общего показателя летальности от рака простаты: с 23,6 до 18,9 %. Летальность

на первом году наблюдения составляла 30,4 % и 26,0 % в 1990 и 1999 гг. соответственно [1, 7].

Важнейшей задачей после установления диагноза РПЖ является выбор адекватного объема лечения пациентов, для решения которой необходимо как можно более точно установить распространенность заболевания. По данным большинства исследователей, у 30–50 % пациентов с клинически локализованным про-

цессом после выполненного хирургического лечения в объеме радикальной простатэктомии (РП) по результатам гистологического исследования послеоперационного материала выявляется местная распространенность опухоли, которая выражается в наличии микроинвазии капсулы железы и/или семенных пузырьков, метастазов в регионарных лимфатических узлах [3].

В последнее время проведено множество исследований, посвященных изучению взаимосвязи различных клинико-рентгенологических, лабораторных и морфологических признаков с истинной распространенностью процесса, полученной после РП [6]. Однако, по данным как зарубежной, так и отечественной литературы, четких критериев определения стадии заболевания на этапе клинической диагностики нет [2–5, 8, 10]. Попытки создания диагностических алгоритмов для определения истинной распространенности процесса при РПЖ ранее предпринимались рядом авторов. A.B. Partin et al. [11] объединили исходный уровень простат-специфического антигена (ПСА), клиническую стадию и показатель дифференцировки опухоли по Глиссону в номограмму, позволяющую предсказать истинную стадию процесса на клиническом этапе, специфичность этого алгоритма составила 72 %. Однако, при определении стадии первичного опухолевого очага в каждом индивидуальном случае нередко возникают значительные сложности, что, на наш взгляд, ограничивает возможность использования данной модели на практике.

Целью нашего исследования было выявление дополнительных наиболее значимых клинико-морфологических критериев для оценки истинной распространенности РПЖ на этапе клинической диагностики.

Материалы и методы

В исследование включено 75 пациентов, которым в период с 1999 по 2005 г. выполнялась радикальная позадилольная простатэктомия с сохранением шейки мочевого пузыря по поводу клинически локализованного РПЖ. На этапе клинического обследования распространенность процесса оценивалась на основании исходного уровня ПСА в сыворотке крови, трансректального ультразвукового исследования (ТРУЗИ) предстательной железы, пальцевого ректального исследования (ПРИ).

При уровне ПСА больше 20 нг/мл пациентам выполнялось КТ либо ЯМРТ предстательной желе-

зы и регионарных лимфатических узлов, скинтиграфия костей скелета. Ни в одном наблюдении при КТ или ЯМРТ не были выявлены такие признаки, как инвазия опухоли в капсулу железы и/или семенные пузырьки. Метастазы в регионарные лимфоузлы также не были достоверно установлены ни в одном случае. Подозрение на метастатический процесс в костях скелета при выполнении изотопной остеосцинтиграфии также не возникло ни в одном случае.

Морфологический материал забирался путем выполнения мультифокальной биопсии промежностным доступом под контролем ТРУЗИ. При биопсии брали 6, 8 либо 10 фрагментов ткани, что определялось объемом железы. Важным принципом забора морфологического материала в нашем исследовании была системность биопсии, т.е. фрагменты ткани забирались не только из подозрительных на опухоль участков, но и в поисковом порядке из соседних отделов периферических зон и центральной зоны. Переходная зона подвергалась биопсии при наличии гипер- или гипоехогенных участков на фоне аденоматозных узлов.

При гистологическом исследовании биоптатов оценивались следующие критерии: гистотип опухоли, степень дифференцировки опухоли по Глиссону, наличие и степень выраженности очагов простатической интраэпителиальной неоплазии (ПИН), характер фоновых изменений (нодозная гиперплазия, хроническое воспаление). В качестве дополнительных критериев прогноза для оценки распространенности процесса мы исследовали количество биопсийных фрагментов с наличием очагов опухоли («позитивные фрагменты»), и процентное соотношение опухолевой ткани в каждом биопсийном фрагменте.

При исследовании операционного материала наряду с определением гистологического строения опухоли и ее дифференцировки производилось детальное изучение капсулы железы, степень выраженности, локализация и размеры очагов ПИН, состояние краев резекции по шейке мочевого пузыря и по уретре. Оценивалось состояние семенных пузырьков на наличие опухолевой инвазии и определялось наличие метастазов в регионарные лимфатические узлы.

Для выявления наиболее значимых прогностических критериев оценки распространенности процесса применялся корреляционный и дискриминантный анализ с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0.

Результаты и обсуждение

По данным послеоперационного планового гистологического исследования у 48 (64 %) пациентов из 75 был подтвержден локализованный процесс в предстательной железе ($T_2N_0M_0$). Однако у 27 (36%) больных были установлены местнораспространенные ($T_3N_{0-1}M_0$) формы РПЖ. Полученные результаты показали, что применение стандартных методов диагностики не всегда позволяет адекватно оценить распространенность процесса при РПЖ на дооперационном этапе. Для выявления причин такого несоответствия была изучена информативность как традиционно используемых параметров (исходный уровень ПСА, показатель дифференцировки по Глисона и др.), так и дополнительных критериев (процентное соотношение позитивных биопсийных фрагментов и опухолевой ткани в биоптатах), которые используются в оценке распространенности РПЖ на клиническом этапе. Всего было проанализировано 23 клинических, рентгенологических и морфологических параметра.

Статистически значимыми для определения распространенности первичного опухолевого очага (pT) оказались такие признаки, как исходный уровень ПСА, показатель по Глисона, выраженность болевого синдрома, степень дизурических расстройств (балл по IPSS), количество позитивных биопсийных фрагментов и опухолевой ткани в биопсийных фрагментах, выраженное в процентах.

Статистически значимыми параметрами для оценки степени распространенности процесса по лимфатическим узлам (pN) были возраст пациента, данные ППИ, степень выраженности болевого синдрома и дизурических расстройств и процент позитивных биопсийных фрагментов (таблица).

Т а б л и ц а
Коэффициенты корреляции статистически значимых признаков, определяющих распространенность процесса при раке предстательной железы

Стадия (T_2N_0)	Коэффициенты корреляции						
	Болевой синдром	IPSS	ППИ	Исходный ПСА	Шкала Глисона	Кол-во позитивных фрагментов (%)	Опухоль в биоптатах (%)
T_2	0,42*	0,24*	0,22*	0,27*	0,24*	0,55*	0,62*
N_0	0,35*	0,26*	0,25*	0,26*	0,29*	0,49*	–

Примечание: * – различия между группами статистически значимы ($p < 0,05$).

Как видно из представленных данных, наибольший коэффициент корреляции с окончательной стадией заболевания установлен для таких признаков, как процент позитивных биопсийных фрагментов и процент опухолевой ткани в биопсийных фрагментах.

Для определения истинной распространенности РПЖ по первичному опухолевому очагу и регионарным лимфатическим узлам посредством регрессионного анализа были составлены математические модели.

Для оценки стадии по первичному опухолевому очагу:

$$Y(T) = (-0,11X_1 + 0,16X_2 + 0,16X_3 + 0,18X_4),$$

где $Y(T)$ – стадия РПЖ по градации T;

X_1 – уровень ПСА;

X_2 – степень дифференцировки по шкале Глисона;

X_3 – процент позитивных биопсийных фрагментов;

X_4 – степень выраженности дизурических расстройств;

X_5 – процент опухолевой ткани в биопсийных фрагментах.

При значении $Y(T) = 0$ распространенность первичного опухолевого очага следует расценивать как T_2 , при значении $Y(T) = 1$ – как T_3 . Полученная модель имеет высокую чувствительность и специфичность – 88 % и 86 % соответственно.

Для оценки распространенности по регионарным лимфатическим узлам предложена следующая формула:

$$Y(N) = (-0,01X_1 - 0,52X_2 + 0,12X_3 + 0,08X_4 - 0,11X_5),$$

где $Y(N)$ – стадия РПЖ по градации N;

X_1 – возраст;

X_2 – степень дифференцировки по шкале Глисона;

X_3 – процент позитивных биопсийных фрагментов;

X_4 – степень выраженности дизурических расстройств;

X_5 – процент опухолевой ткани в биопсийных фрагментах;

При значении $Y(N) = 0$ предполагается отсутствие распространенности процесса по лимфатическим узлам (N_0), при значении $Y(N) = 1$ расценивалось как N_1 . Чувствительность метода составила 97 %, специфичность – 88 %. Высокая информативность полученных математических моделей свидетельствует о статистической значимости выбранных признаков.

Таким образом, для оценки истинной распространенности процесса при РПЖ, наряду со стандартными параметрами, необходимо учитывать такие важные дополнительные критерии, как процент биопсийных фрагментов с наличием опухолевой ткани

и ее объем в каждом столбике. Разработанная математическая модель обладает высокой информативностью, что позволяет использовать ее при оценке истинной стадии заболевания и, соответственно, выборе адекватной тактики лечения у больных недиссеминированным РПЖ.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Деятельность онкологической службы Санкт-Петербурга в 2000 г.* / Под ред. В.М. Мерабишвили. СПб., 2001. 23 с.
2. Badalament R.A., Miller M.C., Peller P.A. et al. An algorithm for predicting nonorgan confined prostate cancer using the results obtained from sextant core biopsies with prostate specific antigen level // J. Urol. 1996. Vol. 156. P. 1375–1380.
3. Blute M.L., Bergstralh E.J., Partin A.W. et al. Validation of Partin tables for predicting pathological stage of clinically localized prostate cancer // J. Urol. 2000. Vol. 164. P. 1591–1595.
4. Caplan A., Kratz A. Prostate-specific antigen and the early diagnosis of prostate cancer // Am. J. Clin. Pathol. 2002. Vol. 17, Suppl. S. 104–108. Abstract.
5. Crawford E.D. Use of algorithms as determinants for individual patient decision making: national comprehensive cancer network versus artificial neural networks // Urology. 2003. Vol. 62, № 6. Suppl. 1. P. 13–19.
6. De la Taille A., Katz A., Bagiella E. et al. Perineural invasion on prostate needle biopsy : an independent predictor of final pathologic stage // Urology. 1999. Vol. 54. P. 1039–1043.
7. Hankey B.F., Feuer E.J., Clegg L.X. et al. Cancer surveillance series: interpreting trends in prostate cancer – part I: Evidence of the effects of screening in recent prostate cancer incidence, mortality, and survival rates // J. Natl. Cancer Inst. 1999. Vol. 91. P. 1017.
8. Horninger W., Cheli C.D., Babaian R.J. et al. Complexed prostate-specific antigen for early detection of prostate cancer in men with serum prostate-specific antigen levels of 2 to 4 nanograms per milliliter // Urology. 2002. Vol. 60, № 4. Suppl. 1. P. 31–35.
9. Malavaud B., Villers A., Ravery V. et al. Role of preoperative positive apical biopsies in the prediction of specimen-confined prostate cancer after radical retropubic prostatectomy: a multi-institutional study // Eur. Urol. 2000. Vol. 37. P. 281–288.
10. Mattfeld T., Kestler H.A., Hautmann R., Gottfried H.W. Prediction of postoperative prostatic cancer stage on the basis of systematic biopsies using two types of artificial neural networks // Eur. Urol. 2001. Vol. 39. P. 530–537.
11. Partin A.W., Hanks G.E., Klein E.A. et al. Prostate-specific antigen as a marker of disease activity in prostate cancer // Oncology (Huntingt). 2002. Vol. 16. P. 1024–1038, 1042, 1047–1048.

Поступила 29.09.05