

## ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ В ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ЛОКАЛИЗОВАННЫМ РАКОМ ПРОСТАТЫ С ПОМОЩЬЮ HIFU-АБЛАЦИИ

**В. М. Попков** — ректор ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, Заслуженный врач России, заведующий кафедрой урологии, доктор медицинских наук; **Р. Н. Фомкин** — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, доцент кафедры урологии, старший научный сотрудник НИИ фундаментальной и клинической уронефрологии, кандидат медицинских наук; **Б. И. Блюмберг** — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, профессор кафедры урологии, старший научный сотрудник НИИ фундаментальной и клинической уронефрологии, главный внештатный уролог министерства здравоохранения Саратовской области, кандидат медицинских наук.

### PROGNOSTIC FACTORS IN THE ESTIMATION OF HIFU TREATMENT EFFICIENCY IN PATIENTS WITH LOCALIZED PROSTATE CANCER

**V.M. Popkov** — Rector of Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Head of Department of Urology, Doctor of Medical Science; **R.N. Fomkin** — Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Urology, Scientific Research Institute of Fundamental and Clinical Urology, Senior Research Assistant, Assistant Professor, Candidate of Medical Science; **B.I. Blyumberg** — Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Urology, Professor, Scientific Research Institute of Fundamental and Clinical Urology, Senior Research Assistant, Candidate of Medical Science.

Дата поступления — 30.12.2012.

Дата принятия в печать — 28.02.2013 г.

**Попков В. М., Фомкин Р. Н., Блюмберг Б. И.** Прогностические факторы в оценке эффективности результатов лечения больных локализованным раком простаты с помощью HIFU-абляции // Саратовский научно-медицинский журнал. 2013. Т. 9, № 1. С. 116–121.

**Цель исследования:** изучить роль прогностических факторов в оценке риска развития рецидива рака простаты после лечения высокоинтенсивным сфокусированным ультразвуком. **Материал и методы исследования.** Объектом исследования явились 102 пациента с морфологически доказанным при биопсии локализованным РПЖ, находившихся на лечении в клинике урологии Клинической больницы им. С. Р. Миротворцева СГМУ, которым проведено 102 сеанса первичного оперативного лечения рака простаты методом HIFU-абляции. Методом случайного распределения общая группа больных (n=102) была подразделена на две выборки: группа больных с отсутствием рецидива опухоли и группа больных с доказанным рецидивом опухоли — путем морфологического исследования биоптатов резидуальной ткани простаты после HIFU-абляции. С помощью компьютерной программы проводили процесс моделирования, связывающий значения изучаемых признаков с одним из исходов лечения больных раком простаты: рецидивом или отсутствием рецидива заболевания. **Результаты.** С увеличением уровня PSA и его плотности повышается риск развития рецидива после HIFU-абляции простаты. При показателе доли позитивных биопсийных столбиков менее 0,2 случаи рецидива составляли 17%, а при показателе более 0,5 достигали 59%. Тенденция к явному росту числа рецидивов прослеживается при повышении суммы Глисона. 40% случаев рецидивов имеют место в присутствии перинеуральной инвазии. Значительно преобладают случаи рецидива у больных с наличием лимфоваскулярной инвазии над случаями рецидива у больных с отсутствием данного признака: 75% против 17% соответственно. Наибольшую «по силе» корреляционную связь с рецидивом имеют следующие признаки: PSA, плотность PSA, сумма Глисона, лимфоваскулярная инвазия, инвазия.

**Ключевые слова:** высокоинтенсивный сфокусированный ультразвук (HIFU), рак предстательной железы (РПЖ), ультразвуковая хирургия, простатоспецифический антиген (PSA), прогностические факторы

**Popkov V.M., Fomkin R.N., Blyumberg B.I.** Prognostic factors in the estimation of HIFU treatment efficiency in patients with localized prostate cancer // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2013. Vol. 9, № 1. P. 116–121.

**Research objective:** To study the role of prognostic factors in the estimation of risk development of recurrent prostate cancer after treatment by high-intensive focused ultrasound (HIUF). **Objects and Research Methods:** The research has included 102 patients with morphologically revealed localized prostate cancer by biopsy. They have been on treatment in Clinic of Urology of the Saratov Clinical Hospital n.a. S. R. Mirovtortsev. 102 sessions of initial operative treatment of prostate cancer by the method of HIFU have been performed. The general group of patients (n=102) has been subdivided by the method of casual distribution into two samples: group of patients with absent recurrent tumor and group of patients with the revealed recurrent tumor, by morphological research of biopsy material of residual prostate tissue after HIFU. The computer program has been used to study the signs of outcome of patients with prostate cancer. **Results:** Risk of development of recurrent prostate cancer has grown with the PSA level raise and its density. The index of positive biopsy columns <0,2 has shown the recurrence of prostate cancer in 17% cases while occurrence of prostate cancer in 59% cases has been determined by the index of 0,5 and higher. The tendency to obvious growth of number of relapses has been revealed by the sum of Glison raise with present perineural invasion. Cases of recurrent prostate cancer have been predominant in patients with lymphovascular invasions. In conclusion it has been worked out that the main signs of recurrent prostate cancer development may include: PSA, PSA density, the sum of Glison, lymphovascular invasion, invasion.

**Key words:** high-intensive focused ultrasound (HIFU), prostate specific antigen, prostate cancer, ultrasound surgery, prognostic factors.

**Введение.** Благодаря прогрессивному развитию медицинских технологий значительно возрос интерес к малоинвазивным методам лечения рака простаты (РПЖ), таким, как высокоинтенсивная сфокусированная ультразвуковая (HIFU) абляция простаты [1–4]. Примерно у 15–25% пациентов после этого вида ле-

чения развивается рецидив заболевания [5]. Однако в литературе приводится лишь изолированная оценка факторов риска возникновения рецидива опухоли простаты после HIFU-абляции [6]. При этом не учитывается индивидуальная клиническая значимость каждого отдельного фактора риска, не производится оценка вероятности появления местного рецидива опухоли [7]. В связи с этим весьма актуальным представляется оценка и детальное изучение различных

**Ответственный автор** — Попков Владимир Михайлович  
Адрес: 410012, г. Саратов, Б. Казачья, 112.  
Тел.: (8452) 511532.  
E-mail: rfmomkin@mail.ru

факторов риска рецидива новообразования с помощью современных методов статистического анализа.

**Цель исследования:** изучить роль прогностических факторов в оценке риска развития рецидива рака простаты после лечения высокоинтенсивным сфокусированным ультразвуком.

**Материал и методы.** Объектом исследования явились 102 пациента с морфологически доказанным при биопсии локализованным РПЖ, находившиеся на лечении в клинике урологии Клинической больницы им. С. П. Миротворцева СГМУ в период с 2009 г. по 2011 г., которым проведено 102 сеанса первичного оперативного лечения рака простаты методом HIFU-абляции. Средний возраст больных составил  $63,5 \pm 1,0$  года и варьировал от 55 до 84 лет (табл. 1).

Таблица 1

#### Распределение больных в зависимости от возраста

Возраст, лет	Пациенты	
	абс.	%
55–59	9	8,8
60–64	33	32,5
65–69	42	41,1
>70	18	17,6
Всего	102	100

Перед выполнением HIFU-абляции простаты всем больным диагноз был морфологически верифицирован с помощью трансректальной мультифокальной биопсии под ультразвуковым наведением либо при патогистологическом исследовании ткани простаты, полученной при трансуретральной резекции. По результатам трансректальной мультифокальной биопсии опухолевый процесс выявлен в обеих долях ПЖ у 61 пациента (60,0%), в правой доле у 11 пациентов (10,8%) и в левой доле у 23 пациентов (22,5%). У 7 пациентов (6,8%) наличие злокачественной опухоли выявлено при трансуретральной резекции (ТУР) ПЖ по поводу ее гиперплазии (объем опухоли составил более 5% резецированной ткани). По данным морфологического исследования, сумма баллов по шкале Глисона колебалась от 2 до 7 (рис. 1).

Для установления стадии заболевания на дооперационном этапе использовалась классификация TNM, редакция 2009 г. (табл. 2).

Таблица 2

#### Распределение больных в зависимости от клинической стадии

Стадия (TNM)		Кол-во больных	
		абс.	%
T <sub>1</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>	T1aN <sub>0</sub> M <sub>0</sub>	1	1,0
	T1bN <sub>0</sub> M <sub>0</sub>	4	4,0
	T1cN <sub>0</sub> M <sub>0</sub>	9	8,8
T <sub>2</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>	T2aN <sub>0</sub> M <sub>0</sub>	14	13,7
	T2bN <sub>0</sub> M <sub>0</sub>	23	22,5
	T2cN <sub>0</sub> M <sub>0</sub>	51	50
Всего		102	100

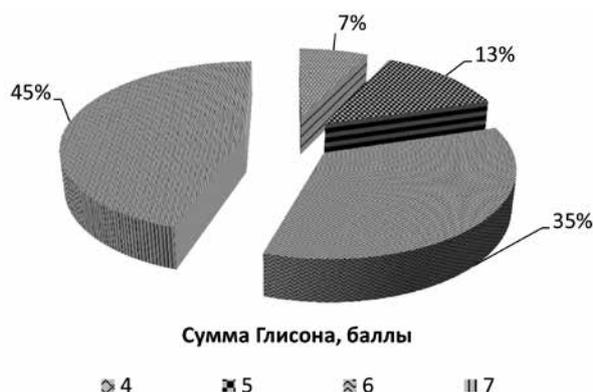


Рис. 1. Распределение больных в зависимости от показателей суммы Глисона, %

Продолжительность наблюдения результатов после HIFU-абляции простаты в среднем была равна  $24,6 \pm 1,7$  месяца и колебалась от 12 до 36 месяцев. Методом случайного распределения общая группа больных ( $n=102$ ) была подразделена на две выборки: группа больных с отсутствием рецидива опухоли и группа больных с доказанным рецидивом опухоли — путем морфологического исследования биоптатов резидуальной ткани простаты после HIFU-абляции. При этом соблюдалось достижение сопоставимости групп по характеристикам, способным влиять на изучаемый результат исследования. С помощью компьютерной программы проводили процесс моделирования путем построения и выбора оптимальной математической формулы, связывающей значения существенных признаков с одним из исходов лечения больных РПЖ: рецидивом или отсутствием рецидива заболевания.

Концентрацию PSA в крови изменяли всем пациентам через каждые 1,5 месяца в течение 6 месяцев после операции, независимо от вида последней (в том числе после повторной HIFU), затем через каждые 3 месяца до года, далее через 6 месяцев. В целях диагностики рецидива рака простаты и оценки состояния ткани простаты после лечения выполняли пальцевое ректальное исследование, МРТ, ТРУЗИ, ЦДК и другие методы. Биохимический рецидив определяли как повышение уровня PSA на 2 нг/мл и более по сравнению с минимальным уровнем после лечения или на 0,75 нг/мл в год и более [8–10]. Ориентировались и на рекомендации Международного консенсуса: неудовлетворительным результатом считали уровень PSA в крови более 0,5 нг/мл спустя 3 месяца после лечения [11–13]. К локальному рецидиву заболевания относили случаи, когда пальпировалось уплотнение в проекции простаты и/или отмечались характерные изменения (гипоэхогенный очаг) в области ложа простаты при МРТ или ТРУЗИ в сочетании с повышением PSA с или без позитивной биопсии. Для оценки состояния ткани простаты спустя  $12 \pm 2$  месяца после лечения и своевременной диагностики местного рецидива рака простаты пациентам выполнили контрольную биопсию простаты.

С целью анализа взаимосвязи прогностических факторов, послеоперационного морфологического исследования контрольных биоптатов простаты после HIFU-абляции с частотой развития рецидива заболевания проведено сравнительное статистическое исследование полученных данных. Анализу подвергались 6 прогностических факторов из рекомендованных Раковым комитетом Коллегии американских

патологов и 2-й Международной консультацией по раку предстательной железы ВОЗ признаков: 2 признака I категории (предоперационный уровень сывороточного PSA, показатель суммы Глисона), 1 признак II категории (относительная доля позитивных биопсийных столбиков) и 3 признака III категории (перинеуральная инвазия, лимфоваскулярная инвазия, плотность PSA) [12].

При проведении статистического анализа наблюдаемые переменные были классифицированы как количественные и качественные. При этом использовались как параметрические, так и непараметрические статистики. Уместными в обоих случаях были частотные характеристики переменных. Для количественных признаков рассчитывались среднеарифметические значения переменных ( $x_{cp}$ ). Оценка ошибок выборочных дополнялась расчетами среднеквадратических ошибок средних арифметических значений переменных ( $m_{x_{cp}}$ ), а также вычислением 95% доверительного интервала истинного значения среднеарифметических значений ( $x_{cp} \pm t \times m_{x_{cp}}$ ).

С целью выявления значимых различий наблюдаемых количественных показателей в группах пациентов с наличием и отсутствием рецидива нами использовался t-критерий Стьюдента для независимых выборок. Данный метод заключался в проверке нулевой гипотезы о том, что средние значения признака в сравниваемых группах не различаются. Если нулевая гипотеза по результатам теста отклонялась, то принималась альтернативная гипотеза о том, что средние значения в группах различны. Для качественных (категориальных) данных рассчитывались их частотные характеристики. С целью проверки статистической гипотезы о значимости различий среди качественных (категориальных) переменных в группах нами использовался аппарат непараметрической статистики, а именно точный критерий Фишера. Различия как для количественных, так и для качественных величин считались достоверными, если рассчитанные критерии были меньше табличных значений или равны им для уровня значимости  $\alpha < 0,05$ .

Анализ безрецидивной выживаемости больных после HIFU-абляции простаты выполнялся по методу Каплана — Мейера. С учетом того, что основная доля рецидивов приходилась на первые 2 года и этот же период был минимальным для послеоперационного наблюдения больных, функцию вероятности безрецидивной выживаемости оценивали по данному сроку.

Взаимосвязь исследуемых данных клинического обследования и послеоперационного морфологического исследования с частотой развития рецидива РПЖ после HIFU-абляции простаты определялась на основании оценки результатов корреляционного анализа. При расчетах с целью перекрестной верификации корреляционной связи нами использовался как параметрический коэффициент корреляции Пирсона, так и непараметрический — Спирмена. При выборе метода медико-статистического моделирования учитывалось наличие сочетания в совокупности клинических проявлений и объективных признаков качественных и количественных переменных. Учитывая числовую характеристику исследуемых показателей, целесообразными методами математического моделирования были признаны дискриминантный анализ и логистическая регрессия.

Расчеты производились с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0 for Windows производства компании «StatSoft», а также приложения

Excel Microsoft Office»2010. Для селекции признаков в математическую модель прогноза использовалась методика прямого пошагового отбора признаков forward stepwise.

**Результаты.** 1. *Взаимосвязь предоперационного уровня сывороточного PSA и его плотности с частотой развития рецидива РПЖ.* В группе больных с отсутствием рецидива опухоли в среднем предоперационный уровень сывороточного PSA был равен  $10,69 \pm 1,56$  нг/мл. В 50% случаев у данной группы этот показатель находился в промежутке 6,2–15,1 нг/мл. В группе больных с рецидивом опухоли в среднем предоперационный уровень сывороточного PSA был равен  $21,9 \pm 7,22$  нг/мл. Нами отмечено, что доля рецидивов у больных с предоперационным уровнем сывороточного PSA в диапазоне менее 10 нг/мл равна лишь  $0,08 \pm 0,07$ , а при уровне PSA более 20 нг/мл прогрессия заболевания наблюдается у большинства больных:  $0,56 \pm 0,17$ . Полученные данные демонстрируют выраженную взаимосвязь высоких цифр предоперационного уровня PSA и повышенной частоты возникновения рецидива РПЖ после лечения. В группе больных с отсутствием рецидива опухоли в среднем плотность PSA была равна  $0,35 \pm 0,06$  нг/мл/см<sup>3</sup>. В группе больных с рецидивом —  $1,17 \pm 0,52$  нг/мл/см<sup>3</sup>. Данные свидетельствуют об увеличении доли возникновения рецидивов при увеличении плотности PSA. Следует отметить, что показатели частоты возникновения рецидива в приведенных интервалах плотности PSA существенно отличаются, при этом различие статистически значимое ( $p < 0,05$ ). Следовательно, можно заключить, что распределение больных на указанные группы носит прогностически целесообразный характер, так как позволяет с достаточной долей вероятности предсказывать вероятность наступления рецидива внутри каждой группы даже на основании одного признака.

2. *Зависимость частоты развития рецидива РПЖ от доли позитивных биопсийных столбиков.*

К параметрам, коррелирующим с объемом рака при игольных биопсиях, относятся число позитивных (с наличием опухоли) биопсийных столбиков и протяженность каждого позитивного биопсийного столбика. В нашей работе мы исследовали показатель относительной доли позитивных биопсийных столбиков вместо их абсолютного числа, так как больным при выполнении биопсии осуществлялся забор разного количества столбиков. В среднем показатель относительной доли позитивных биопсийных столбиков в общей группе был равен  $0,35 \pm 0,05$ , при минимальном значении, равном 0 (отсутствие опухоли при трансректальной мультифокальной биопсии), максимальном — 1 (обнаружение опухоли во всех столбиках). Наиболее часто наблюдаемое значение признака было равно 0,5. В 50% случаев показатель доли позитивных биопсийных столбиков находился в пределах 0,18–0,5. В группе больных с отсутствием рецидива опухоли в среднем показатель доли позитивных биопсийных столбиков был равен  $0,25 \pm 0,05$ , при минимальном значении признака, равном 0, максимальном — 1. В 50% случаев в данной группе этот показатель находился в промежутке 0,17–0,4. В группе больных с рецидивом опухоли в среднем значение доли позитивных биопсийных столбиков было равно  $0,55 \pm 0,07$ , при минимальном значении признака, равном 0,07, максимальном — 1. В 50% случаев у данной группы этот показатель находился в промежутке 0,2–0,68. Нами установлено, что доля рецидивов у больных с показателем доли позитив-

ных биопсийных столбиков в диапазоне менее 0,2 равна  $0,17 \pm 0,09$ , с долей позитивных биопсийных столбиков в интервале 0,21–0,5 равна  $0,24 \pm 0,10$ , с долей позитивных биопсийных столбиков более 0,5 равна  $0,59 \pm 0,20$ . Данные свидетельствуют, что риск возникновения рецидива РПЖ после HIFU-абляции существенно возрастает, когда позитивные столбики составляют более половины от общего числа.

3. *Значение шкалы Глисона в оценке вероятности возникновения рецидива после HIFU-абляции простаты.* В группе больных с отсутствием рецидива опухоли в среднем сумма Глисона была равна  $5,1 \pm 0,25$  балла. В 50% случаев в данной группе этот показатель находился в промежутке 4–6 баллов. В группе больных с рецидивом опухоли в среднем сумма Глисона была равна  $6,20 \pm 0,5$  балла. В 50% случаев в данной группе этот показатель находился в промежутке 5–7 баллов. В нашем исследовании доля рецидивов у больных с суммой Глисона 4 балла равна  $0,05 \pm 0,07$ , с суммой Глисона 5 баллов равна  $0,14 \pm 0,08$ , с суммой Глисона 6 баллов равна  $0,40 \pm 0,17$ , с суммой Глисона 7 баллов равна  $0,78 \pm 0,16$ . Данные свидетельствуют об увеличении доли возникновения рецидивов при увеличении показателя суммы Глисона.

4. *Наличие перинеуральной инвазии и развитие рецидива опухоли после HIFU-абляции простаты.* Нами исследованы случаи с перинеуральной инвазией (ПНИ) в предоперационных патоморфологических образцах простаты, полученных при биопсии. Перинеуральная инвазия определялась как присутствие аденокарциномы в перинеуральных пространствах в пределах ткани ПЖ. К данному критерию относили все случаи наличия перинеуральной инвазии: как единичной, так и выраженной. В группе больных с отсутствием рецидива опухоли в 13,9% случаев выявлена перинеуральная инвазия, в то время как в группе больных с рецидивом опухоли наличие перинеуральной инвазии отмечалось чаще (46,1%). У 40% больных ПНИ не обнаружена. Данные свидетельствуют об увеличении доли возникновения рецидивов при наличии перинеуральной инвазии. При этом различия являются статистически достоверными ( $p < 0,05$ ). Эти наблюдения еще раз подтверждают влияние перинеуральной инвазии на изменение безрецидивной выживаемости больных после HIFU-абляции простаты.

5. *Роль лимфоваскулярной инвазии в прогнозировании исходов HIFU-абляции простаты.* Лимфоваскулярная инвазия определялась как обнаружение опухолевых клеток в пределах эндотелия лимфатических и/или кровеносных сосудов ПЖ. Именно наличие инвазированного эндотелия было необходимым условием для разграничения лимфоваскулярной инвазии от псевдоэмболов, когда опухолевые массы заполняют просвет ацинусов железы, которые не имеют эндотелия. Этот же критерий применялся и для того, чтобы отличить фокусы перинеуральной инвазии от лимфоваскулярной инвазии. В группе больных с отсутствием рецидива опухоли после оперативного лечения в подавляющем большинстве случаев (95%) отмечалось отсутствие лимфоваскулярной инвазии. В группе больных с рецидивом опухоли также у большей части было выявлено отсутствие лимфоваскулярной инвазии (58,4%). Однако в группе больных, у которых выявлена лимфоваскулярная инвазия, случаи развития рецидива значительно преобладают над вариантом заболевания с отсутствием рецидива.

6. *Сравнение групп больных по количественному признаку.* Количественные признаки подразделяются на непрерывные и дискретные. Непрерывными называют данные, которые получают при измерении на непрерывной шкале, т.е. теоретически они могут иметь дробную часть. Они в свою очередь подразделяются на интервальные и относительные данные. Интервальные данные — вид непрерывных данных, которые измеряются в абсолютных величинах, имеющих физический смысл. В нашем исследовании к интервальным данным относятся предоперационный уровень PSA и его плотность. Относительные данные — вид непрерывных данных, отражающих долю изменения значения признака по отношению к исходному (или какому-либо другому) значению этого признака. В нашем случае это доля позитивных биопсийных столбиков. Дискретными данными считают такие количественные признаки, которые не могут иметь дробную часть. К данной категории относится сумма Глисона. С целью выявления значимых различий наблюдаемых количественных показателей в группах пациентов с наличием и отсутствием рецидива нами были использованы методы проверки статистических гипотез о наличии значимых различий. Для проверки статистической гипотезы о наличии значимых различий выборочных средних нами использовался *t*-критерий Стьюдента для независимых выборок. Результаты вычислений представлены в табл. 3.

Таблица 3

Уровни значимости и критерии Стьюдента выборочных средних признаков

Признаки	t-критерий Стьюдента	Число степеней свободы	p-уровень значимости
PSA	-6,04	159	<0,05
Плотность PSA	-5,28	159	<0,05
Доля позитивных биопсийных столбиков	-3,85	159	<0,05
Сумма Глисона	-5,34	159	<0,05

Полученные результаты позволяют сделать вывод о наличии статистически значимых различий наблюдаемых признаков в сравниваемых группах.

7. *Сравнение групп больных по качественному признаку.* Качественные данные подразделяются на номинальные и порядковые. К порядковым относятся такие данные, которые отражают условную степень выраженности какого-либо признака. В нашей работе таковыми являются следующие признаки: лимфоваскулярная и перинеуральная инвазии. Номинальными называются признаки, значения которых представляют собой условные коды неизмеряемых категорий. К ним мы отнесли условные интервалы показателей рассмотренных количественных признаков. Для выявления значимости различий среди качественных (категориальных) переменных в группах по частоте наблюдаемого признака использовался критерий Фишера, который является одним из наиболее точных методов непараметрической статистики. Результаты вычислений приведены в табл. 4.

Из табл. 4 видно, что в подавляющем большинстве случаев выявляется статистически значимое ( $p < 0,05$ ) различие в группах больных без рецидива и с рецидивом по наблюдаемым признакам. Это до-

Показатели значимости различий качественных переменных между больными с рецидивом заболевания и без рецидива

Градации признаков и сравнение групп по частоте изучаемого признака	t-критерий Стьюдента (расчетный)	Число степеней свободы	t-критерий Стьюдента (табличный)	p-уровень значимости		
<b>PSA:</b> 1. $\leq 10$ нг/мл; 2. 10,1–20 нг/мл; 3. $> 20$ нг/мл.	1–2	–3,277	121	1,94	<0,05	
	1–3	–5,505	105	1,97		
	2–3	–2,528	91	1,98		
<b>Плотность PSA:</b> 1. $\leq 0,3$ нг/мл/см <sup>3</sup> ; 2. 0,31–0,63 нг/мл/см <sup>3</sup> ; 3. $> 0,63$ нг/мл/см <sup>3</sup> .	1–2	–3742	123	1,95	<0,05	
	1–3	–5848	118	1,97		
	2–3	–2,058	80	1,98		
<b>Доля позитивных биопсийных столбиков:</b> 1. $\leq 0,2$ ; 2. 0,21–0,5; 3. $> 0,5$ .	1–2	–1,082	137	1,96	>0,05*	
	1–3	–3,705	89	1,99		<0,05
	2–3	–3,007	96	1,99		
<b>Сумма Глисона:</b> 1. 4 балла; 2. 5 баллов; 3. 6 баллов; 4. 7 баллов	1–2	–1,422	106	1,98	>0,05*	
	1–3	–3665	67	1,99		<0,05
	1–4	–6,410	59	2,00		
	2–3	–2,817	100	1,98		
	2–4	–5,909	93	1,99		
	3–4	–2,892	56	2,01		
<b>Перинеуральная инвазия:</b> 1. Отсутствие; 2. Наличие.	1–2	–3,616	159	1,97	<0,05	
<b>Лимфоваскулярная инвазия:</b> 1. Отсутствие; 2. Наличие.	1–2	–5,588	162	1,96	<0,05	

Примечание: \* статистически незначимые различия признаков.

стоверно (с вероятностью ошибки не более 5%) свидетельствует о том, что, как правило, при изменении наблюдаемых признаков в сторону их усугубления, утяжеления риск возникновения рецидива опухоли существенно возрастает. Таким образом, разделение признаков на указанные градации инвазии носит прогностически целесообразный характер.

**Общая характеристика случаев рецидива после HIFU-абляции простаты** В результате проведенного исследования установлено, что общее количество случаев рецидива среди всех больных составило 15,8%. Подавляющее большинство случаев рецидива (95,2%) диагностировано в первые 24 месяца после операции. С учетом того, что этот же период был минимальным для послеоперационного наблюдения больных, функцию вероятности безрецидивной выживаемости по Каплану — Мейеру мы оценивали по данному сроку. Двухлетняя безрецидивная выживаемость больных составила около 85%. Кривая двухлетней безрецидивной выживаемости больных после HIFU-абляции простаты по Каплану — Мейеру представлена на рис. 2.

**Обсуждение.** Результаты проведенного исследования показали, что с увеличением уровня PSA повышается риск развития рецидива после HIFU-абляции простаты. Рост числа случаев рецидива наблюдается также и при увеличении показателя плотности PSA. О взаимосвязи показателя относительной доли позитивных биопсийных столбиков и частоты развития рецидива заболевания свидетельствуют полученные данные, из которых видно, что при показателе доли позитивных биопсийных столбиков менее 0,2 случаи

рецидива составляли 17%, а при показателе более 0,5 достигали 59%. Тенденция к явному росту числа рецидивов прослеживается при повышении суммы Глисона: частота рецидивов у больных с суммой Глисона 4 балла равна 5%, с суммой Глисона 5 баллов — 14%, с суммой Глисона 6 баллов — 40%, с суммой Глисона  $> 7$  баллов — 78%. Вклад наличия перинеуральной инвазии в частоту возникновения рецидива подтверждает то обстоятельство, что 40% случаев рецидива имеют место в присутствии этого признака против 15% при отсутствии перинеураль-

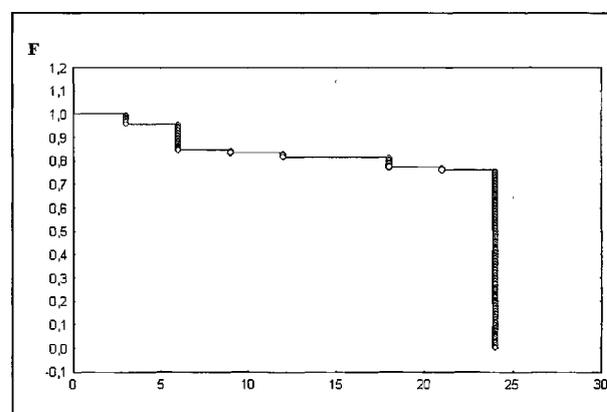


Рис. 2. Функция вероятности двухлетней безрецидивной выживаемости больных после HIFU-абляции простаты по методу Каплана—Мейера: t — время после операции в месяцах, F — функция вероятности безрецидивной выживаемости

ной инвазии. Кроме того, значительно преобладают случаи рецидива у больных с наличием лимфоваскулярной инвазии над случаями рецидива у больных с отсутствием данного признака: 75% против 17% соответственно. Результаты расчетов коэффициентов корреляции показали, что между всеми независимыми признаками и зависимым параметром-откликом «рецидив» существует прямая статистически значимая ( $p < 0,05$ ) корреляционная связь. Наибольшую «по силе» корреляционную связь с рецидивом имеют следующие признаки: уровень PSA, плотность PSA, сумма Глисона, лимфоваскулярная инвазия, периневральная инвазия. Эта связь является умеренной. Между долей положительных биопсийных столбиков и рецидивом корреляционная связь слабая.

**Заключение.** Проведенное исследование свидетельствует о необходимости комплексной оценки факторов риска развития рецидива опухоли на дооперационном этапе. Используемая нами математическая модель позволяет выявлять пациентов с высоким риском рецидива заболевания после HIFU-абляции простаты. Таким больным требуется более тщательное наблюдение в послеоперационном периоде для осуществления адекватных лечебных мероприятий.

#### Выводы:

1. Наиболее высокой прогностической ценностью и информативностью в предсказании рецидива РПЖ после HIFU-абляции простаты обладают следующие факторы: уровень сывороточного PSA и его плотность, сумма Глисона, лимфоваскулярная и периневральная инвазии.

2. Частота возникновения рецидива РПЖ находится в прямой зависимости от значений количественных прогностических признаков.

3. При планировании лечения пациентов до и после HIFU-абляции простаты необходима комплексная оценка факторов риска рецидива новообразования.

**Конфликт интересов.** Работа выполнена в рамках научного направления НИР кафедры урологии ГБОУ ВПО «СарГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России «Разработка новых технологий и алгоритмов диагностики и лечения больных с различной патологией органов мочеполовой системы на основе фундаментальных исследований». Номер государственной регистрации 01200959766 от 06.10.2009 г.

#### Библиографический список

1. Лепор Г. Есть ли место для минимально инвазивных технологий лечения рака предстательной железы? // Экспериментальная и клиническая урология. 2011. Т. 3, № 2. С. 12–14.
2. Братиславский Г. Выбор метода лечения локализованного рака предстательной железы: современные тенденции // Экспериментальная и клиническая урология. 2011. Т. 3, № 2. С. 27–28.
3. Шосси К. Мировой опыт HIFU-терапии РПЖ // Экспериментальная и клиническая урология. 2011. Т. 3, № 2. С. 44–47.
4. Аполихин О.И., Сивков А.В., Шадркин И.А. HIFU-терапия рака предстательной железы // Экспериментальная и клиническая урология. 2011. Т. 3, № 2. С. 48–53.
5. Aus G. Current status of HIFU and cryotherapy in prostate cancer: a review // Eur. Urol. 2006. Vol. 50, № 5. P. 927–934.
6. High-intensity focused ultrasound for the treatment of localized prostate cancer: 5-year experience / A. Blana, B. Walter, S. Rogenhofer [et al.] // Urology. 2004. Vol. 63, № 2. P. 297–300.

7. Chaussy C., Thuroff S. The status of high-intensity focused ultrasound in the treatment of localized prostate cancer and the impact of a combined resection // Curr. Urol. Rep. 2003. Vol. 4, № 3. P. 248–252.

8. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix consensus conference / M. Roach III, G. Hanks, H. Thames Jr. [et al.] // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2006. Vol. 65, № 4. P. 965–974.

9. PSA nadir is a significant predictor of treatment failure after high-intensity focused ultrasound (HIFU) treatment of localised prostate cancer / R. Ganzer, S. Rogenhofer, B. Walter [et al.] // Eur. Urol. 2007. Jul. 17; [Epub ahead of print].

10. Lee H. M., Hong J. H., Choi H. Y. High-intensity focused ultrasound therapy for clinically localized prostate cancer // Prostate Cancer Prostatic Dis. 2006. Vol. 9, № 4. P. 439–443.

11. Control of prostate cancer by transrectal HIFU in 227 patients / L. Poissonnier, J.Y. Chapelon, O. Rouviere [et al.] // Eur. Urol. 2007. Vol. 51, № 2. P. 381–387.

12. High-intensity focused ultrasound and localized prostate cancer: efficacy results from the European multicentric study / S. Thuroff, C. Chaussy, G. Vallancien [et al.] // J. Endourol. 2003. Vol. 17, № 8. P. 673–677.

13. Treatment of localized prostate cancer using high-intensity focused ultrasound / T. Uchida, H. Ohkusa, Y. Nagata [et al.] // BJU Int. 2006. Vol. 97, № 1. P. 56–61.

#### Translit

1. Lepor G. Est» li mesto dlja minimal»no invazivnyh tehnologij lechenija raka predstatel»noj zhelezy? // Jeksperimental»naja i klinicheskaja urologija. 2011. T. 3, № 2. S. 12–14.

2. Bratislavskij G. Vybor metoda lechenija lokalizovannogo raka predstatel»noj zhelezy: sovremennye tendencii // Jeksperimental»naja i klinicheskaja urologija. 2011. T. 3, № 2. S. 27–28.

3. Shossi K. Mirovoj opyt HIFU-terapii RPZh // Jeksperimental»naja i klinicheskaja urologija. 2011. T. 3, № 2. S. 44–47.

4. Apolihin O.I., Sivkov A.V., Shaderkin I.A. HIFU-terapija raka predstatel»noj zhelezy // Jeksperimental»naja i klinicheskaja urologija. 2011. T. 3, № 2. S. 48–53.

5. Aus G. Current status of HIFU and cryotherapy in prostate cancer: a review // Eur. Urol. 2006. Vol. 50, № 5. P. 927–934.

6. High-intensity focused ultrasound for the treatment of localized prostate cancer: 5-year experience / A. Blana, B. Walter, S. Rogenhofer [et al.] // Urology. 2004. Vol. 63, № 2. P. 297–300.

7. Chaussy C., Thuroff S. The status of high-intensity focused ultrasound in the treatment of localized prostate cancer and the impact of a combined resection // Curr. Urol. Rep. 2003. Vol. 4, № 3. P. 248–252.

8. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix consensus conference / M. Roach III, G. Hanks, H. Thames Jr. [et al.] // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2006. Vol. 65, № 4. P. 965–974.

9. PSA nadir is a significant predictor of treatment failure after high-intensity focused ultrasound (HIFU) treatment of localised prostate cancer / R. Ganzer, S. Rogenhofer, B. Walter [et al.] // Eur. Urol. 2007. Jul. 17; [Epub ahead of print].

10. Lee H. M., Hong J. H., Choi H. Y. High-intensity focused ultrasound therapy for clinically localized prostate cancer // Prostate Cancer Prostatic Dis. 2006. Vol. 9, № 4. P. 439–443.

11. Control of prostate cancer by transrectal HIFU in 227 patients / L. Poissonnier, J.Y. Chapelon, O. Rouviere [et al.] // Eur. Urol. 2007. Vol. 51, № 2. P. 381–387.

12. High-intensity focused ultrasound and localized prostate cancer: efficacy results from the European multicentric study / S. Thuroff, C. Chaussy, G. Vallancien [et al.] // J. Endourol. 2003. Vol. 17, № 8. P. 673–677.

13. Treatment of localized prostate cancer using high-intensity focused ultrasound / T. Uchida, H. Ohkusa, Y. Nagata [et al.] // BJU Int. 2006. Vol. 97, № 1. P. 56–61.