

© С.Х.Аль-Шукри, С.Ю.Боровец, 2005
УДК 616.65-006.6-089-033.2

С.Х. Аль-Шукри, С.Ю. Боровец

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ ОТДАЛЕННОГО МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОЙ ПРОСТАТЭКТОМИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

S.Kh.Al-Shukri, S.Yu.Borovets

CLINICO-MORPHOLOGICAL PREDICTORS OF DISTANT METASTASES AFTER RADICAL PROSTATECTOMY IN PATIENTS WITH PROSTATE CANCER

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

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Выявление клиничко-морфологических предикторов отдаленного метастазирования после радикальной позадилоной простатэктомии у больных раком предстательной железы и создание прогностической математической модели возникновения данного осложнения. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Проведен анализ частоты отдаленного метастазирования у 150 больных локализованными формами рака предстательной железы после радикальной позадилоной простатэктомии с учетом клиничко-морфологических факторов риска данного осложнения. Максимальный период динамического наблюдения составил 5 лет. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Установлено, что ведущими факторами риска появления отдаленных метастазов оказались клинические и морфологические факторы: прорастание опухоли семенных пузырьков по данным трансректальной ультрасонографии ($F=20,94$; $p<0,00001$) и степень дифференцировки опухоли при трансректальной биопсии простаты ($F=26,51$; $p<0,00001$), а также экстракапсулярное распространение новообразования при морфологическом исследовании операционного материала ($F=21,84$; $p<0,00001$). С помощью линейного дискриминантного анализа создана математическая модель, которая позволяет в 96,6% случаев ($\lambda = 0,54$; $p<0,000001$) прогнозировать возникновение отдаленных метастазов рака предстательной железы. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Предсказание появления отдаленных метастазов рака предстательной железы после радикальной простатэктомии необходимо осуществлять с учетом комплексной оценки клиничко-морфологических факторов риска данного осложнения.

Ключевые слова: рак предстательной железы, радикальная простатэктомия, отдаленные метастазы, клиничко-морфологические факторы риска.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to reveal clinico-morphological predictors of distant metastases after radical retropubic prostatectomy in prostate cancer patients and to create a prognostic mathematical model of the appearance of this complication. **PATIENTS AND METHODS.** An analysis of incidence of distant metastases was made in 150 patients with localized forms of prostate cancer after radical retropubic prostatectomy with special reference to clinico-morphological factors of risk of this complication. The maximal period of the dynamic follow-up was 5 years. **RESULTS.** It was found that the leading risk factors of the appearance of distant metastases proved to be clinical and morphological factors: ingrowth of the tumor into the seminal vesicles by the data of transrectal ultrasonography ($F=20.94$; $p<0.00001$) and the degree of tumor differentiation in transrectal biopsy of the prostate ($F=26.51$; $p<0.00001$), as well as extracapsular spread of the tumor by the data of a morphological examination of the operation material ($F=21.84$; $p<0.00001$). The linear discriminant analysis was used to make a mathematical model which allowed prognosis of the appearance of distant metastases of prostate cancer in 96.6% of cases ($I=0.54$; $p<0.000001$). **CONCLUSION.** Prediction of the appearance of distant metastases of prostate cancer after radical prostatectomy should be made with regard for clinico-morphological factors of risk of this complication.

Key words: prostate cancer, radical prostatectomy, distant metastases, clinico-morphological risk factors.

ВВЕДЕНИЕ

Рак предстательной железы является распространенным злокачественным новообразованием у мужчин старше 50 лет [1]. Радикальная простатэктомия остается приоритетным методом хирургического лечения локализованных форм рака

простаты, а рецидив опухоли и появление отдаленных метастазов – основными причинами послеоперационной летальности [2, 3].

В современной литературе имеются сведения о факторах риска опухолевой прогрессии (рецидива рака простаты и отдаленного метастазирования

ния) после радикальной простатэктомии. К ним относят некоторые молекулярные маркеры: фактор роста фибробластов, интерлейкин-8 [4], клинико-лабораторные факторы: дооперационный уровень простатоспецифического антигена (ПСА) в плазме крови, клиническая стадия болезни [5, 6], а также морфологические факторы: степень злокачественности новообразования простаты по шкале Глисона, патологическая стадия опухоли [7] и др. Вместе с тем, прогнозирование продолженного роста опухоли и отдаленного метастазирования остается весьма сложной задачей, поскольку эти процессы обусловлены сложной совокупностью генетических, клинических, морфологических и других факторов, индивидуальной у каждого пациента.

Целью нашей работы явилось выявление клинико-морфологических предикторов отдаленного метастазирования после радикальной позадилоной простатэктомии у больных раком предстательной железы и создание прогностической математической модели возникновения данного осложнения на основании комплексной оценки факторов риска с применением современных методов статистического анализа.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В основу нашего исследования были положены результаты обследования и хирургического лечения 150 больных локализованными формами рака предстательной железы, которым выполнялась позадилоная радикальная простатэктомия. Средний возраст больных составил $61,5 \pm 0,4$ года (от 49 до 71 года). Исследование проводилось совместно с университетской урологической клиникой г. Оденсе (Дания) в период с 1996 по 2003 год.

Дооперационное комплексное обследование пациентов включало определение содержания ПСА в плазме крови, трансректальную (ТР) ультрасонографию предстательной железы и семенных пузырьков. При необходимости выполнялись компьютерная и магнитно-резонансная томография органов малого таза. Диагноз рака предстательной железы устанавливался на основании результатов мультифокальной ТР биопсии предстательной железы под ультразвуковым контролем. При наличии гипоэхогенных очагов производилась прицельная биопсия каждого подозрительного на опухоль участка ткани. При анализе биопсийного материала оценивались степени дифференцировки новообразования и злокачественности (по шкале Глисона).

При морфологическом исследовании операционного материала оценивали состояние удаленной во время операции ткани предстательной железы, семенных пузырьков, парапростатической клетчат-

ки и удаленных подвздошных лимфатических узлов. Степень злокачественности опухоли характеризовали по шкале Глисона. Экстракапсулярную инвазию оценивали как распространение опухоли сквозь капсулу предстательной железы, а инвазию в семенные пузырьки – как прорастание опухоли сквозь перивезикулярную фасцию. При отсутствии экстракапсулярной инвазии процесс считали органоограниченным, при наличии экстракапсулярной экстензии, но в отсутствие позитивного хирургического края, т.е. при радикально иссеченной опухоли, процесс классифицировали как ограниченный удаленным образцом ткани.

Период динамического наблюдения за пациентами в послеоперационном периоде у большинства пациентов составил пять лет.

Полученные результаты анализировали с использованием общепотребительных методов параметрической и непараметрической статистики на ПЭВМ с применением стандартных программ прикладного статистического анализа (Statistica for Windows v.6.0 [8] и др.).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведенное послеоперационное морфологическое исследование показало, что из 150 прооперированных больных у 83 (53,3%) имелась стадия новообразования простаты pT2, а у остальных 67 (44,7%) больных – pT3. С увеличением патологической стадии опухоли предстательной железы повышался риск послеоперационной летальности. Так, из 83 больных при pT2 стадии новообразования умерло 9 (10,8%) человек, тогда как из 67 больных при pT3 – 20 (29,9%) человек ($\chi^2 = 8,59$; $p = 0,004$).

В разные сроки динамического наблюдения после радикальной простатэктомии отдаленные метастазы были выявлены у 15 (10%) больных: в позвоночник – у трех, в кости таза – у четырех, в легкие – у пяти и в печень – у трех пациентов. Эти метастазы явились причиной их гибели, которая наступила в течение года после выполненной операции.

По результатам проведенного нами анализа ведущими (существенно влияющими на частоту появления отдаленных метастазов) оказались клинические и морфологические факторы: прорастание опухолью семенных пузырьков по данным ТР ультрасонографии и степень дифференцировки опухоли при ТР биопсии простаты, а также экстракапсулярное распространение новообразования при морфологическом исследовании операционного материала и др. (таблица).

Ниже приведена формула (дискриминантная

Клинические и морфологические предикторы отдаленного метастазирования у больных раком предстательной железы после радикальной простатэктомии

Предикторы отдаленного метастазирования	F	p
Гемоспермия до операции	9,95	=0,0023
Прорастание опухоли семенных пузырьков при пальцевом исследовании per rectum	20,94	<0,00001
Прорастание опухоли семенных пузырьков по данным ТР ультразвукографии	46,08	<0,00001
Расположение опухоли в основании простаты	19,17	=0,0001
Степень дифференцировки новообразования при ТР биопсии простаты	26,51	<0,00001
Экстракапсулярное распространение новообразования при морфологическом исследовании	21,84	<0,00001

функция), с помощью которой можно прогнозировать возникновение отдаленных метастазов после радикальной простатэктомии:

$$D = 1,87 \times H + 0,94 \times PR + 1,39 \times US1 + 1,02 \times US2 - 0,46 \times d + 1,89 \times M,$$

где: D – отдаленные метастазы (дискриминантная функция); H – наличие гемоспермии до операции (0 – отсутствует; 1 – имеется); PR – прорастание опухоли семенных пузырьков при пальцевом исследовании per rectum (0 – отсутствует; 1 – имеется); US1 – прорастание семенных пузырьков по данным ТР ультразвукового исследования (0 – отсутствует; 1 – имеется); US2 – опухоль расположена в основании простаты, по данным ТР ультразвукового исследования (0 – нет; 1 – да); d – степень дифференцировки новообразования по результатам ТР биопсии (1 – низкодифференцированная; 2 – среднедифференцированная; 3 – высокодифференцированная опухоль); M – позитивный хирургический край при морфологическом исследовании (0 – отсутствует; 1 – имеется).

При значении D, меньшем или равном 1,50, прогноз благоприятный (низкий риск метастазирования); при значении D, большем 1,55, прогноз неблагоприятный (высокий риск метастазирования). Чувствительность метода – 91,7%; специфичность – 99,2%; предсказательная ценность положительного результата – 91,7%; предсказательная ценность отрицательного результата – 97%; суммарная точность предсказания – 96,6%.

При использовании данной формулы становится возможным прогнозировать с высокой точностью предсказания возникновение отдаленных метастазов после радикальной простатэктомии ($\lambda = 0,54$; $p < 0,0001$).

Прогностические возможности формулы можно проиллюстрировать следующим клиническим примером.

Больной О., 65 лет (история болезни 1804), поступил в клинику в плановом порядке с диагнозом рак предстательной железы. При поступлении предъявлял жалобы на дизурию и гемоспермию. При пальцевом исследовании per rectum пальпировался уплотненный и болезненный участок ткани предстательной железы, расположенный в левой

ее доле. При ТР ультразвуковом исследовании новообразование простаты визуализировалось как диффузно-неоднородное гипоехогенное образование с неровными контурами, размером 2,0 см в диаметре, возникло подозрение о наличии прорастания опухоли в семенные пузырьки. Диагноз был подтвержден после выполненной ТР мультифокальной биопсии, по результатам которой имелаась средняя степень дифференцировки новообразования. Послеоперационное морфологическое исследование подтвердило наличие инвазии опухоли в семенные пузырьки – pT3b стадию новообразования. При расчете по предложенной нами формуле значение дискриминантной функции (D) составило 3,28 (больше 1,55), что свидетельствует о высоком риске появления отдаленных метастазов. Через 11 месяцев после радикальной простатэктомии у больного были обнаружены метастазы в поясничный отдел позвоночника на уровне Th₇ – Th₈.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное нами исследование свидетельствует о необходимости комплексной оценки факторов риска отдаленного метастазирования. Возможность предсказания его развития в послеоперационном периоде на основании одного отдельно взятого фактора риска (к примеру, стадия новообразования по результатам морфологического исследования) невелика. По нашим данным, при стадии опухоли pT2 умерло 10,8%, а при pT3 – 29,9% больных, тогда как с учетом комплексной оценки факторов риска возможность предсказания летального исхода от отдаленных метастазов существенно выше – 96,6% ($\chi^2 = 12,4$; $p < 0,0001$).

Кроме того, удалось оценить и индивидуальный вклад каждого фактора риска (см. таблицу). С помощью созданной нами математической модели можно выявлять пациентов с повышенным риском возникновения отдаленных метастазов. В послеоперационном периоде они нуждаются в более тщательном динамическом наблюдении, включающем мониторинг содержания уровня ПСА в плазме крови (рецидив которого может быть связан с появлением метастазов), скинтиграфию костей скелета, ультразвуковое исследова-

ние органов брюшной полости и др. Своевременное выявление отдаленных метастазов позволяет проводить адекватные лечебные мероприятия, prolongирующие продолжительность жизни пациента.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комплексная оценка клинико-морфологических факторов позволяет с высокой степенью надежности прогнозировать появление отдаленных метастазов после радикальной простатэктомии у больных раком предстательной железы.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Аль-Шукри СХ, Ткачук ВН. *Опухоли мочеполовых органов: руководство для врачей*. «Питер», СПб, 2000; 278 – 279
2. Downs TM, Kane CJ, Grossfeld GD et al. Surgery for prostate cancer: rationale, technique and outcomes. *Cancer Metast Rev* 2002; 21 (1): 29 – 44

3. Lepor H. Practical consideration in radical retropubic prostatectomy. *Urol Clin North Am* 2003; 30(2): 363-368

4. Isaacs JT. Molecular markers for prostate cancer metastasis: Developing diagnostic methods for predicting the aggressiveness of prostate cancer. *Am J Pathol* 1997; 150 (5): 1511-1521

5. Lerner SE, Blute ML, Bergstralh EJ et al. Analysis of risk factors for progression in patients with pathologically confined prostate cancers after radical retropubic prostatectomy. *J Urol* 1996; 156 (1): 137-143

6. Bostwick DG. Practical clinical application of predictive factors in prostate cancer. A review with an emphasis on quantitative methods in tissue specimens. *Am Soc Cytol* 1998; 20 (5): 323 – 343

7. Bauer JJ, Connelly RR, Seterhenn IA et al. Biostatistical modeling using traditional preoperative and pathological prognostic variables in the selection of men at high risk for disease recurrence after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Urol* 1998; 159 (3): 929 – 933

8. Поллард Д. *Справочник по вычислительным методам статистики*. Пер. с англ. – Финансы и статистика, М., 1982; 344

Поступила в редакцию 09.02.2005 г.