ПАТОМОРФОЛОГІЧНІ ФАКТОРИ ПРОГНОЗУ РЕЦИДИВУ МІСЦЕВО–ПОШИРЕНОГО РАКУ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ ПІСЛЯ РАДИКАЛЬНОЇ ПРОСТАТЕКТОМІЇ

В. М. Григоренко, М. В. Вікарчук, Р. О. Данилець, Ю. М. Бондаренко, В. О. Рудаков

Інститут урології НАМН України, м. Київ

PATHOMORPHOLOGICAL FACTORS OF THE RECURRENCE PROGNOSIS FOR LOCALLY–SPREAD PROSTATIC CANCER AFTER RADICAL PROSTATECTOMY

V. M. Grygorenko, M. V. Vikarchuk, R. O. Danylets, Yu. M. Bondarenko, V. O. Rudakov

Institute of Urology, Kyiv

Реферат

Мета. Проаналізувати патоморфологічні фактори прогнозу виникнення рецидиву клінічно верифікованого місцево–поширеного раку передміхурової залози (РПЗ) після радикальної простатектомії (РПЕ).

Матеріали і методи. Оцінювали вплив несприятливих патоморфологічних факторів на частоту виникнення біохімічного рецидиву у 106 хворих за місцево–поширеного РПЗ.

Результати. У 55 (51,9%) хворих виявлений рецидив РПЗ. Позитивний хірургічний край (ПХК) відзначений у 34,9% спостережень, периневральна інвазія пухлини (ПНІ) – у 49,1%, метастази в регіонарних лімфатичних вузлах – у 19,8%, показник Глісона 8 балів і більше – у 25,5%; у 25,5% – виявлений один, у 23,6% – два, у 13,2% – три, у 4,7% – всі чотири фактори. За відсутності несприятливих факторів рецидив виник у 14,3% хворих.

Висновки. У міру збільшення кількості несприятливих патоморфологічних факторів у хворих за клінічно верифікованого місцево–поширеного РПЗ статистично достовірно збільшується ризик виникнення рецидиву.

Ключові слова: місцево–поширений рак передміхурової залози; біохімічний рецидив; патоморфологічні фактори прогнозу.

Abstract

Objective. Pathomorphological factors of the recurrence prognosis for clinically verified locally–spread prostatic cancer after radical prostatectomy were analysed.

Materials and methods. The impact of unfavorable pathomorphological factors on the biochemical recurrence occurrence in 106 patients, suffering locally–spread prostatic cancer, was studied.

Results. In 55 (51.9%) patients the prostatic cancer recurrence was revealed. Positive surgical edge was noted in 34.9% of observations, perineural tumoral invasion – in 49.1%, metastases in regional lymphatic nodes – in 19.8%, the Gleason index value 8 points and more – in 25.5%; in 25.5% – the only one, in 23.6% – two, in 13.2% – three, and in 4.7% – all four factors were revealed. While absence of unfavorable factors the recurrence have occurred in 14.3% patients.

Conclusion. While enhancement of the unfavorable pathomorphological factors quantity in patients, suffering clinically verified locally–spread prostatic cancer, the recurrence occurrence risk is statistically trustworthily raising.

Keywords: locally–spread prostatic cancer; biochemical recurrence; pathomorphological factors of prognosis.

Рак передміхурової залози (РПЗ) – найбільш поширене злоякісне новоутворення у чоловіків у світі [1]. В останні роки значно збільшилась частота виявлення РПЗ у стадії локалізованого процесу, що пов'язане, насамперед, з покращенням ранньої діагностики завдяки широкому застосуванню простат–специфічного антигену (ПСА) як онкомаркера та тонкогілкової мультифокальної біопсії передміхурової залози (ПЗ). Проте, майже у 25% хворих РПЗ діагностують у стадії T3N0M0 [2].

РПЕ вважають «золотим стандартом» лікування локалізованого РПЗ. Значний прогрес хірургічної техніки (як відкритої, так і лапароскопічної) сприяв зниженню ризику виникнення ускладнень РПЕ, частота

яких за місцево–поширеного РПЗ не більша, ніж за локалізованого [3, 4].

Тому радикальне хірургічне втручання вважають одним з методів вибору у лікуванні таких хворих. Проте, питання щодо радикальності хірургічного втручання при поширенні пухлини за межі капсули ПЗ неоднозначне й дискусійне.

У більшості досліджень, присвячених оцінці онкологічних результатів РПЕ, променевої терапії або комбінованого лікування хворих з приводу місцево–поширеного РПЗ, визначають неоднорідність цієї групи [5, 6].

Так, у більшості хворих при РПЗ у стадії cT3 лікування може бути ефективним, проте, деякі хворі вмирають, незалежно від застосованої так-

тики. За даними світової літератури, у хворих за клінічно верифікованого місцево–поширеного РПЗ після РПЕ показники 5–річного безрецидивного виживання становлять 45 – 62%, 5–річного канцер–специфічного – 84 – 98%, 5–річного загального – 84 – 91% [7].

Таким чином, місцево–поширений РПЗ характеризується високою частотою виявлення несприятливих патоморфологічних факторів та виникнення рецидивів після хірургічного втручання, потребує проведення додаткової променевої та/або гормональної терапії після операції [8, 9]. Тому для визначення оптимального обсягу лікування необхідно провести комплексну оцінку патоморфологічних характеристик

пухлини та їх вплив на онкологічні результати РПЕ у хворих.

Мета. Проаналізувати патоморфологічні фактори при прогнозуванні біохімічного рецидиву у хворих за клінічно верифікованого місцево-поширеного РПЗ після РПЕ.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

За період з 2002 по 2015 р. в клініці РПЕ виконана у 419 хворих. Обстежені 106 (25,3%) хворих, у яких до операції діагностували РПЗ у стадії cT3N0M0 та cT4N0M0.

Діагноз верифікований за даними трансректальної мультифокальної біопсії ПЗ. В усіх хворих перед пальцевим ректальним дослідженням або трансректальним УЗД визначали рівень ПСА у сироватці. Усім хворим проведені остеосцинтиграфія, КТ або МРТ органів малого таза.

Стадію РПЗ встановлювали за класифікацією Міжнародного протиракового союзу TNM 7-го видання (2010) [10]: стадія cT3a – за наявності ознак інвазії пухлини за межі капсули ПЗ без інвазії в сім'яні пухирці, cT3b – за даними МРТ або КТ ознак інвазії пухлини в сім'яні пухирці; cT4 – при поширенні пухлини в суміжні органи, крім сім'яних пухирців.

Клінічна характеристика хворих до операції наведена в *табл. 1*.

Усім хворим виконана РПЕ з білатеральною розширеною тазовою лімфаденектомією, у 75 (70,8%) – відкрита, у 31 (29,2%) – лапароскопічна.

Після патоморфологічного дослідження видаленої ПЗ з сім'яними пухирцями та лімфатичними вузлами визначали ступінь диференціації пухлини за Глісоном, наявність ПНІ та стан ПХК. Макропрепарати розрі-

зали на 5 мм аксіальні зрізи, фіксували у розчині нейтрального формаліну, заключали в парафін. Зрізи фарбували гематоксиліном та еозином.

Контрольне обстеження включало визначення рівня ПСА у сироватці та пальцеве ректальне дослідження через 1 міс після операції та через кожні 3 міс в подальшому. Наявність біохімічного рецидиву визначали за підвищення рівня загального ПСА понад 0,2 нг/мл. За показаннями проводили остеосцинтиграфію, КТ або МРТ. Максимальна тривалість спостереження після операції становила 129 міс, медіана – 48,9 міс, 45 (42,5%) пацієнтів жили більше 5 років.

Характеристика пацієнтів занесена в захищену базу даних та оцінена ретроспективно. Для статистичної обробки всі дані внесені в електронні таблиці EXCEL.

Проаналізовані патоморфологічні фактори прогнозу: стан регіонарних лімфатичних вузлів, ПХК, ПНІ, ступінь диференціації пухлини за Глісоном, частота біохімічного рецидиву. Показники безрецидивного виживання оцінювали за методом Каплана–Мейєра. Статистичний аналіз результатів проводили з використанням програм SPSS 18.0 for Windows. Для оцінки взаємозв'язку двох ознак проводили кореляційний аналіз за критерієм Кендалла. Різницю вважали вірогідною при $p < 0,05$. Для виявлення прогностично значущих для виживання чинників застосовували одно- та багатофакторний регресійний аналіз Cox.

Таблиця 1. Характеристика хворих до операції

Показник	Величина показника
Середній вік, років	62,2 ± 0,6 (40 - 74)
Середня тривалість спостереження, міс	55,7 ± 3,2 (12 - 129)
Середній ПСА, нг/мл	29,4 ± 1,3 (2,5 - 150)
до 10, абс. (%)	8 (7,5)
10 - 20, абс. (%)	31 (29,2)
понад 20, абс. (%)	67 (63,2)
Середній показник Глісона в біопсійному матеріалі, балів	6,7 ± 0,4 (2 - 9)
6 і менше, абс. (%)	49 (46,2)
7, абс. (%)	36 (34,0)
8 - 10, абс. (%)	21 (19,8)
Стадія за TNM, абс. (%)	
cT3a	55 (51,9)
cT3b	50 (47,2)
cT4	1 (0,9)

Таблиця 2. Результати моноваріантного аналізу впливу негативних патоморфологічних факторів прогнозу на частоту біохімічного рецидиву

Патоморфологічний фактор	Біохімічний рецидив		ОР (95% ДІ)	p
	абс.	%		
Стан лімфатичних вузлів				
відсутні метастази (n=85)	43	50,6	1	
наявні метастази (n=21)	12	57,1	1,3 (0,5 - 3,4)	0,590
Хірургічний край				
негативний (n=69)	26	37,7	1	
позитивний (n=37)	29	78,4	6,0 (2,4 - 15,1)	0,0001
ПНІ				
відсутня (n=54)	15	27,7	1	
наявна (n=52)	40	76,9	8,7 (3,6 - 20,9)	0,0001
Показник Глісона, балів				
до 8 (n=79)	35	44,3	1	
8 і більше (n=27)	20	74,1	3,6 (1,4 - 9,5)	0,004

Примітка. ОР – оцінка ризику; ДІ – довірчий інтервал. Те ж у табл. 3.

РЕЗУЛЬТАТИ

Протягом періоду спостереження безрецидивний перебіг відзначений у 51 (48,1%) хворого, у 55 (51,9%) – виник рецидив, показники 5-річного безрецидивного виживання становили 47,7%.

Лише у 60 (56,6%) пацієнтів стадія захворювання не змінилася за даними патоморфологічного дослідження видаленої ПЗ з сім'яними пухирцями та лімфатичними вузлами. У 17,9% хворих відзначений локалізований ріст РПЗ, у 5,7% – поширення на навколишні тканини, у 19,8% – на лімфатичні вузли. Збільшення ступеня диференціації пухлини за Глісоном після операції спостерігали у 40 (37,7%) хворих, з них у 19

(17,9%) – показник Глісона становив 8 – 10 балів.

З інших несприятливих патоморфологічних факторів, ПХК виявлений у 37 (34,9%) хворих, ПНІ – у 52 (49,1%). Загалом, несприятливу гістологічну характеристику пухлини (показник Глісона 8 балів і більше, наявність ПХК, ПНІ або метастазів в регіонарних лімфатичних вузлах) відзначали у 71 (67,0 %) хворого, в тому числі у 27 (25,5%) – одну, у 25 (23,6%) – дві, у 14 (13,2%) – три, у 5 (4,7%) – чотири.

Проаналізований вплив на виникнення біохімічного рецидиву РПЗ таких несприятливих факторів, як стан регіонарних лімфатичних вузлів, показник Глісона у видаленому препараті, наявність ПХК та ПНІ. Результати аналізу наведені у *табл. 2*.

Отже, за наявності ПНІ, ПХК та ступеня диференціації пухлини за Глісоном 8 балів і більше достовірно підвищувався ризик виникнення рецидиву РПЗ. За наявності метастазів в регіонарних лімфатичних вузлах достовірно погіршення прогнозу не спостерігали. Проте, несприятливий перебіг РПЗ при поширенні його в лімфатичні вузли зумовлює необхідність зважати на цей фактор при прогнозуванні перебігу захворювання.

Прогноз перебігу РПЗ після РПЕ погіршувався за наявності кількох несприятливих факторів. Тому проведений порівняльний аналіз між кількістю несприятливих патоморфологічних ознак і частотою та ризиком виникнення рецидиву (*табл. 3*).

У міру збільшення кількості несприятливих патоморфологічних факторів збільшувались частота та ризик виникнення рецидиву РПЗ після РПЕ. Так, якщо за відсутності несприятливих ознак рецидив виник у 14,3% хворих, за наявності будь-якого фактора – майже у 50%, за наявності усіх чотирьох несприятливих факторів рецидив виник в усіх хворих, його ризик збільшився у 30 разів.

ОБГОВОРЕННЯ

Доцільність проведення РПЕ з приводу місцево-поширеного РПЗ обговорюється. Проте, з огляду на численні докази ефективності хірургічного лікування хворих РПЕ

Таблиця 3. Залежність частоти та ризику виникнення біохімічного рецидиву від кількості несприятливих патоморфологічних факторів

Кількість несприятливих факторів	Біохімічний рецидив		ОР (95% ДІ)	p
	абс.	%		
Відсутні (n=35)	5	14,3	1	-
1 (n=27)	13	48,1	5,6 (1,7 - 18,7)	0,004
2 (n=25)	17	68,0	12,8 (3,60 - 45,2)	< 0,001
3 (n=14)	12	85,7	36,0 (6,12 - 211,6)	< 0,001
4 (n=5)	5	100,0	30,0 (2,87 - 313,5)	< 0,001

вважають методом вибору у лікуванні таких хворих. Розуміння факторів, що впливають на онкологічні результати, дозволяє індивідуалізовано підходити до вибору оптимального обсягу лікування місцево-поширеного РПЗ.

Нами підтверджено, що наявність ПХК, ПНІ та високого показника Глісона у хворих за клінічно верифікованого місцево-поширеного РПЗ значно погіршує онкологічні результати їх лікування, наявність метастазів в лімфатичних вузлах не збільшувала частоту виникнення рецидиву.

З 21 хворого, у якого гістологічно підтверджено наявність метастазів у тазових лімфатичних вузлах, у 15 він був поодиноким, у 4 – їх було по 2, у решти – по 3 і більше. В усіх хворих за множинного метастатичного ураження тазових лімфатичних вузлів за період спостереження виник рецидив РПЗ, його відзначали також у 3 (75,0%) хворих за наявності двох метастазів та у 6 (40,0%) – поодиноким метастазу.

Невисока (відносно загальної когорти хворих) частота біохімічного рецидиву за гістологічно верифікованих метастазів в регіонарних лімфатичних вузлах (57,1%, загалом у досліджуваній групі – 51,9%; OR=1,3; 95% ДІ 0,5 – 3,4) свідчила не лише про прогностичне, а й лікувальне значення розширення лімфаденектомії під час РПЕ за місцево-поширеного РПЗ.

Отже, при виконанні розширеної тазової лімфаденектомії наявність гістологічно підтвердженого метастатичного ураження лімфатичних вузлів не може бути самостійним фактором прогнозу виникнення біохімічного рецидиву, її слід розглядати у комплексі з іншими факторами. Важливим прогностичним фактором прогнозу перебі-

гу РПЗ після РПЕ вважають ріст пухлини по лінії резекції. Встановлено, що за наявності ПХК біохімічний рецидив виникав достовірно частіше, ніж у пацієнтів за негативного хірургічного краю. Біохімічний рецидив протягом періоду спостереження виник в усіх 6 хворих – за мультифокального та у 7 з 8 (87,5%) – протяжного ПХК.

ПНІ за даними гістологічного дослідження виявлена у 52 (49,1%) хворих, одностороння – у 40 (76,9%), двостороння – у 12 (23,1%). У більшості (72,7%) хворих за наявності рецидиву РПЗ виявлено ПНІ, за відсутності рецидиву – у 29,4%. Доведено, що при ПНІ ризик виникнення біохімічного рецидиву у 8,7 разу більший (OR=8,7; 95% ДІ 3,6 – 20,9).

У хворих за наявності ПНІ була стабільно висока частота їх виявлення протягом першого року спостереження з інтенсивністю, що перевищувала таку у хворих без ПНІ, в 4 рази.

З інших факторів негативного прогнозу перебігу РПЗ особливу увагу приділяли ступеню диференціації за показником Глісона. У 75% хворих за показника Глісона після операції 8 балів і більше виник біохімічний рецидив (OR=3,6; 95% ДІ 1,4 – 9,5).

Проте, під час прогнозування перебігу РПЗ у хворих за клінічно місцево-поширеного РПЗ важливим є не лише виявлення того чи іншого несприятливого фактору, а й визначення їх кількості. Застосування прогностичної субкласифікації, основаної на системі визначення кількості несприятливих патоморфологічних факторів, має бути визначальним під час прийняття рішення про призначення ад'ювантної терапії, застосування якої може значно покращити онкологічні результати лікування місцево-поширеного РПЗ.

ВИСНОВКИ

1. У хворих за клінічно верифікованого місцево-поширеного РПЗ відзначають високу частоту виявлення несприятливих патоморфологічних факторів та біохімічного рецидиву.

2. За наявності ПХК, ПНІ, показника Глісона 8 балів і більше достовірно підвищується ризик виникнення

рецидиву РПЗ після РПЕ. Наявність поодиноких метастазів в тазових лімфатичних вузлах, за умови проведення розширеної тазової лімфаденектомії, не погіршує результати лікування таких хворих.

3. У міру збільшення кількості несприятливих патоморфологічних факторів у хворих за клінічно верифікованого місцево-поширено-

го РПЗ збільшується ризик виникнення рецидиву захворювання. Так, за наявності одного несприятливого фактора прогнозу ризик появи біохімічного рецидиву збільшується у 5,6 разу, двох – у 12,8 разу, трьох – у 36 разів, чотирьох – у 30 разів.

REFERENCES

1. Arnold M, Karim-Kos HE, Coebergh JW, Byrnes G, Antilla A, Ferlay J, et al. Recent trends in incidence of five common cancers in 26 European countries since 1988: Analysis of the European Cancer Observatory. *Eur J Cancer*. 2015 Jun;51(9):1164–87.
2. Gnanapragasam VJ, Mason MD, Shaw GL, Neal DE. The role of surgery in high-risk localised prostate cancer. *Br J Urol Int*. 2012;109(5):648–58.
3. Loeb S, Smith ND, Roehl KA, Catalona WJ. Intermediate-term potency, continence, and survival outcomes of radical prostatectomy for clinically high-risk or locally advanced prostate cancer. *Urology*. 2007;69:1170–5.
4. Sanda MG, Dunn RL, Michalski J, Sandler HM, Northouse L, Hembroff L, et al. Quality of life and satisfaction with outcome among prostate-cancer survivors. *New Engl J Med*. 2008;358:1250–61.
5. Yossepowitch O, Eggener SE, Serio AM, Carver BS, Bianco FJ Jr, Scardino PT, et al. Secondary therapy, metastatic progression, and cancer-specific mortality in men with clinically high-risk prostate cancer treated with radical prostatectomy. *Eur Urol*. 2008;53:950–9.
6. Carver BS, Bianco FJ Jr, Scardino PT, Eastham JA. Long-term outcome following radical prostatectomy in men with clinical stage T3 prostate cancer. *J Urol*. 2006;176:564–8.
7. Xylinas E, Dache A, Rouprêt M. Is radical prostatectomy a viable therapeutic option in clinically locally advanced (cT3) prostate cancer? *Br J Urol Int*. 2010;106(11):1596–600.
8. Daly T, Hickey BE, Lehman M, Francis DP, See AM. Adjuvant radiotherapy following radical prostatectomy for prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;CD007234.
9. Briganti A, Karnes RJ, Da Pozzo LF, Cozzarini C, Capitanio U, Gallina A, et al. Combination of adjuvant hormonal and radiation therapy significantly prolongs survival of patients with pT2–4 pN0 prostate cancer: results of a matched analysis. *Eur Urol*. 2011;59:832–40.
10. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind Ch. *International Union against Cancer*. 7th ed. 2009. Chichester, West Sussex, UK; Hoboken, NJ : Wiley–Blackwell; 2010:310 p.