

ПРОГНОСТИЧНА СТРАТИФІКАЦІЯ КЛІНІЧНО МІСЦЕВО—ПОШИРЕНОГО РАКУ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ

В. М. Григоренко, М. В. Вікарчук, Р. О. Данилець, О. О. Банас,
Н. В. Бровко, С. С. Волков

Інститут урології НАМН України, м. Київ

PROGNOSTIC STRATIFICATION OF CLINICALLY LOCALLY SPREAD CANCER OF PROSTATIC GLAND

V. M. Grygorenko, M. V. Vikarchuk, R. O. Danylets, O. O. Banas, N. V. Brovko, S. S. Volkov

Institute of Urology NAMS of Ukraine, Kyiv

Місцево—поширений РПЗ діагностують при проростанні пухлини за межі капсули передміхурової залози (ПЗ), в тому числі з інвазією в перипростатичну жирову клітковину, верхівку або шийку сечового міхура або сім'яні пухирці за відсутності регіонарних або віддалених метастазів. За оцінками фахівців, РПЗ у 12 — 35% хворих діагностують у стадії Т3 [1]. В останні роки частота виявлення РПЗ у III стадії значно зменшилася завдяки покращенню ранньої діагностики, широкому застосуванню ПСА як онкомаркера, проведенню тонкоіголкової мультифокальної біопсії ПЗ. У 2003 р. в Україні частота виявлення РПЗ у III стадії становила 31,1%, у 2013 р. — 23,1% у хворих за вперше діагностованого РПЗ [2].

Тактика лікування місцево—поширеного РПЗ — одне з невизначених питань сучасної онкології. За відсутності рандомізованих клінічних досліджень з порівняння ефективності РПЕ, променевої терапії (ПТ), гормональної терапії (ГТ) або поєднаного застосування цих методів, складно визначити оптимальну тактику лікування хворих. РПЕ з розширеною тазовою лімфаденектомією — один з методів вибору лікування хворих з приводу місцево—поширеного РПЗ за міжнародними стандартами [3]. Перевагою РПЕ є досягнення максимального видалення пухлини, а подальше морфологічне дослідження дозволяє відібрати хворих для проведення ад'ювантного лікування. Проспективні дослідження, проведені в цьому на-

Реферат

За період з 2002 по 2015 р. в клініці радикальна простатектомія (РПЕ) здійснена у 403 хворих з приводу раку передміхурової залози (РПЗ), з них у стадії cT3 — у 102 (25,3%). На підставі аналізу основних клінічних факторів ризику створена модель прогностичної стратифікації клінічно місцево—поширеного РПЗ на три групи: низького ризику — за відсутності даних про інвазію в сім'яні пухирці (стадія cT3a), вміст простат—специфічного антигену (ПСА) менше 20 нг/мл, ступінь диференціювання пухлини за Глісоном за даними біопсії 6 і менше; проміжного ризику — за наявності одного з несприятливих чинників прогнозу (стадія cT3b), ПСА 20 нг/мл і більше, показник за Глісоном 7 і більше; високого ризику — за наявності 2 і більше негативних прогностичних чинників. Тривалість спостереження у середньому 50,6 міс. Біохімічний рецидив у групах за низького, проміжного та високого ризику виник відповідно у 14,3, 37,1 та 62,3% хворих ($p < 0,05$), ризик його виникнення у хворих за проміжного ризику у 3,5 рази, за високого — у 9,9 рази більший, ніж за низького ризику. Стратифікація може бути корисною для практичних лікарів і дослідників при виборі тактики лікування хворих III клінічної стадії РПЗ.

Ключові слова: місцево—поширений рак передміхурової залози; прогностична стратифікація.

Abstract

In 2002 — 2015 yrs in the clinic radical prostatectomy was performed in 403 patients for prostatic cancer, including those having stage cT3 — in 102 (25.3%). Basing on analysis of main risk factors, a model of prognostic stratification of clinically locally spread prostatic cancer on three groups was created: with low risk — in the absence of data, confirming invasion into seminal vesicles (stage cT3a), the prostate—specific antigen (PSA) content less than 20 ng/ml, degree of cellular differentiation of tumor (Glisson's index) in accordance with biopsy data — 6 and less; with intermediate risk — while presence of one of unfavorable prognostic factors (stage cT3b), PSA 20 ng/ml and more, Glisson's index 7 and more; with high risk — while presence of two and more unfavorable prognostic factors. The follow—up duration was 50,6 mo at average. Biochemical recurrence in the groups while low, intermediate and high risk presence have occurred, accordingly, in 14.3, 37.1 and 62.3% patients ($p < 0.05$), and its occurrence risk in patients while intermediate risk present is in 3,5 times, in high risk — in 9.9 times bigger, than in a low risk. Stratification may appear useful for practical physicians and investigators while choosing tactics of treatment in patients with prostatic cancer clinical stage III.

Keywords: locally spread prostatic cancer; prognostic stratification.

прямку, окреслили лише загальні підходи до лікування таких хворих [4, 5].

У більшості робіт, присвячених оцінці онкологічних результатів РПЕ, ПТ або мультимодального лікування хворих з приводу місцево—поширеного РПЗ, проблемою є неоднорідність груп [6, 7]. Коли у

більшості хворих на РПЗ у стадії cT3 лікування виявляється ефективним, деякі хворі вмирають, незалежно від застосованої тактики. Отже, потрібно переглянути існуючу систему розподілу хворих за місцево—поширеного РПЗ і розробити оптимальну стратифікацію цієї гетерогенної групи.

Мета дослідження: розробити модель прогностичної стратифікації клінічно місцево—поширеного РПЗ для прогнозування онкологічних результатів РПЕ.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

За період з 2002 по 2015 р. в клініці РПЕ виконана у 403 хворих з приводу РПЗ. Обстежені 102 (25%) хворих, у яких до операції діагностований РПЗ у стадії cT3N0M0. Вік хворих від 40 до 74 років, у середньому 62,1 року. Тривалість спостереження від 12 до 159 міс, у середньому 50,6 міс.

В усіх хворих до проведення пальцевого ректального дослідження або трансректального ультразвукового дослідження (УЗД) визначали рівень ПСА. Діагноз РПЗ верифікований за даними трансректальної мультифокальної біопсії ПЗ щонайменше з 6 точок. Усім хворим проведено остеосцинтиграфію, КТ або МРТ органів малого таза. За наявності ознак регіонарних або віддалених метастазів пацієнтів не включали у дослідження. Клінічну стадію встановлювали за класифікацією Міжнародного протиракового союзу за системою TNM 7—го видання (2010) [8]. Клінічна стадія cT3a встановлена за наявності ознак інвазії пухлини за межі капсули ПЗ, без інвазії в сім'яні пухирці, cT3b — за наявності МРТ— або КТ— ознак інвазії пухлини в сім'яні пухирці.

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

В усіх хворих здійснено відкриту або лапароскопічну РПЕ з білатеральною розширеною тазовою лімфаденектомією. Після втручання проводили морфологічне дослідження видаленої ПЗ, сім'яних пухирців та лімфатичних вузлів, визначали ступінь диференціювання пухлини за Глісоном, оцінювали стан хірургічного краю. Препарати для гістологічного дослідження готували за стандартною методикою, фарбували гематоксином та еозинном.

Після операції визначали рівень ПСА у сироватці, проводили пальцеве ректальне дослідження через

Таблиця 1. Доопераційні характеристики хворих, які увійшли в дослідження

Показник	Кількість спостережень	
	абс.	%
Рівень ПСА, нг/мл		
до 10	8	7,8
10 – 20	29	28,4
більше 20	65	63,7
Показник за Глісоном в біопсійному матеріалі		
2 – 6	49	48,0
7	33	32,4
8 – 10	20	19,6
Стадія cT3a	52	51,0
Стадія cT3b	50	49,0

кожні 3 міс протягом 2 років, через кожні 6 міс — протягом 3 – 5 років, у подальшому — щороку. Наявність біохімічного рецидиву визначали як підвищення рівня ПСА до 0,2 нг/мл і більше. За показаннями проводили остеосцинтиграфію, КТ або МРТ. Ад'ювантне лікування розпочинали через 1 – 3 міс після операції, за наявності несприятливих морфологічних факторів ризику (позитивний хірургічний край, периневральна інвазія, метастази в регіонарних лімфатичних вузлах). Паліативне лікування розпочинали пізніше ніж через 3 міс після операції у хворих при виникненні біохімічного рецидиву або клінічно підтвердженого прогресування пухлинного процесу.

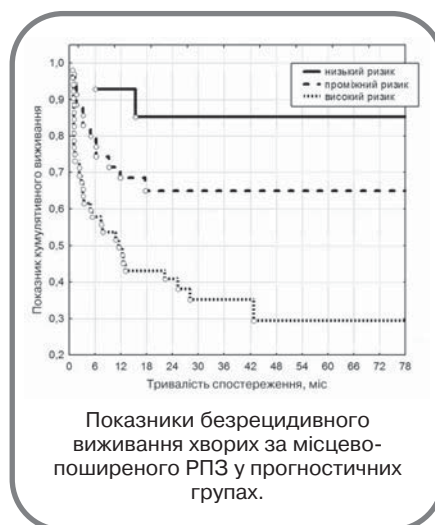
Характеристику пацієнтів, передопераційну, інтраопераційну та післяопераційну інформацію занесли в захищену базу даних та оцінювали ретроспективно. Для стати-

стичної обробки всі дані внесені в електронні таблиці EXCEL. Статистичний аналіз отриманих результатів проведений з використанням статистичних програм SPSS 18.0 for Windows. Для оцінки взаємозв'язку 2 ознак здійснювали кореляційний аналіз за критерієм Кендалла або будували таблиці спряженості. Тривалість життя оцінювали від першого дня операції (РПЕ) до останнього дня спостереження або смерті хворого. Безрецидивні показники виживання оцінювали за методом Каплана—Майєра. Різницю приймали статистично значущою при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За період спостереження живі 86 (84,3%), померли 16 (15,7%) хворих, в тому числі 7 (6,9%) — від РПЗ або його ускладнень. У 45 (44,1%) пацієнтів період спостереження перевищив 5 років. Біохімічний рецидив виник у 48 (47,1%) хворих. Показники п'ятирічного безрецидивного виживання становили 51,9%, канцер-специфічного — 93,5%.

За даними одноваріантного аналізу, найбільш достовірним прогностичним фактором ризику виникнення біохімічного рецидиву РПЗ були клінічні ознаки інвазії пухлини в сім'яні пухирці (оцінка ризику — ОР 4,8; 95% довірчий інтервал — ДІ 1,9 – 12,1), ступінь диференціації пухлини за Глісоном 7 і більше в біопсійному матеріалі (ОР 2,2; 95% ДІ 0,8 – 6,1) та рівень ПСА до операції 20 нг/мл і більше (ОР 1,5; 95% ДІ 0,6 – 3,8).



Таблиця 2. Характеристика хворих після операції

Показник	Кількість спостережень за ризику						p
	низького		проміжного		високого		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Показник Глісона в операційному матеріалі							
2 – 6	7	50,0	18	51,4	4	7,5	0,0004
7	5	35,7	13	37,1	28	52,8	
8	2	14,3	4	11,4	21	39,6	
Ступінь поширення первинної пухлини							
pT2	5	35,7	9	25,7	4	7,5	0,0001
pT3a	4	28,6	17	48,6	7	13,2	
pT3b	3	21,4	8	22,9	37	69,8	
pT4	2	14,3	1	2,9	5	9,4	
Метастазування в регіонарні лімфатичні вузли	–	–	3	8,6	17	32,1	0,0034
ПНІ	6	42,9	17	48,6	28	52,8	0,785
ПХК	2	14,3	10	28,6	24	45,3	0,0574
Ад'ювантна ПТ	2	14,3	8	22,9	16	30,2	0,434
Ад'ювантна ГТ	4	28,6	12	34,3	30	56,6	0,049
Паліативна ПТ	–	–	4	11,4	4	7,5	0,402
Паліативна ГТ	1	7,1	4	11,4	6	11,3	0,894
Біохімічний рецидив	2	14,3	13	37,1	33	62,3	0,0021

Примітка. ПХК – позитивний хірургічний край; ПНІ – перинеуральна інвазія пухлини.

На підставі аналізу трьох основних клінічних факторів ризику створена модель прогностичної стратифікації клінічно місцево—поширеного РПЗ на три групи: низького ризику (у 14 хворих) — за відсутності даних про інвазію в сім'яні пухирці (стадія cT3a), ПСА менше 20 нг/мл, показник Глісона за даними біопсії 6 і менше; проміжного ризику (у 35 хворих) — за наявності одного з несприятливих чинників прогнозу (стадія cT3b), ПСА 20 нг/мл і більше; показник Глісона 7 і більше; високого ризику (у 53 хворих) — за наявності 2 і більше негативних прогностичних чинників.

Онкологічні результати та морфологічні особливості пухлини в групах статистично достовірно різнилися. Біохімічний рецидив у групах низького, проміжного та високого ризику виник відповідно у 14,3, 37,1 та 62,3% хворих ($p < 0,05$) (див. рисунок), ризик його виникнення у хворих за проміжного ризику в 3,5 разу, за високого ризику — у 9,9 разу більший, ніж за низького ризику.

При використанні запропонованої моделі встановлено, що у більшості хворих групи низького ризику РПЕ як самостійний метод лікування виявилась ефективною, ад'ю-

вантна ПТ проведена 14,3% хворих, ад'ювантна ГТ — 26,8%, біохімічний рецидив виник у 2 (14,3%) хворих. У 35,7% пацієнтів за даними морфологічного дослідження діагностований локалізований РПЗ, тобто, відзначене завищення клінічної стадії.

З іншого боку, у значної кількості хворих за високого ризику виявлені несприятливі морфологічні характеристики пухлини ПЗ, зокрема, позитивний хірургічний край — у 45,3%, перинеуральна інвазія — у 52,8%, метастази в регіонарних лімфатичних вузлах — у 32,1%. У більшості хворих за високого ризику проведено мультимодальне лікування (ад'ювантна ПТ — у 30,2%, ад'ювантна ГТ — у 56,6%); біохімічний рецидив виник у 33 (62,3%) хворих (табл. 2).

Очевидно, в групі високого ризику захворювання мало агресивний перебіг, незважаючи на обрану тактику лікування. Саме ці хворі повинні бути в центрі уваги дослідників нових методик та схем комплексного підходу до лікування РПЗ.

Неоднозначним є група проміжного ризику щодо визначення оптимального обсягу лікування. Оскільки у 62,9% хворих за період спостереження біохімічний рецидив не вияв-

лений, ад'ювантна ПТ проведена у 22,9%, ад'ювантна ГТ — у 34,3% хворих, частота несприятливих прогностичних характеристик менша, ніж в групі високого ризику, таким пацієнтам може бути запропонована РПЕ як метод вибору з подальшим мультимодальним лікуванням після дослідження морфологічних особливостей пухлини.

ВИСНОВКИ

1. Запропонована прогностична стратифікація місцево—поширеного РПЗ є простою у застосуванні практичними лікарями для вибору оптимальної тактики лікування хворих III клінічної стадії РПЗ.

2. У більшості хворих за низького ризику РПЕ може бути ефективною як самостійний метод лікування.

3. Ризик виникнення біохімічного рецидиву місцево—поширеного РПЗ у хворих за проміжного ризику — у 3,5 разу, за високого ризику — у 9,9 разу вищий, ніж за низького ризику.

4. За високого ризику у більшості пацієнтів захворювання має агресивний перебіг, необхідні дослідження нових методик та схем комплексного підходу до їх лікування.

ЛІТЕРАТУРА

1. Van den Ouden D. Management of locally advanced prostate cancer / D. Van den Ouden, F. H. Schroder // *World J. Urol.* — 2000. — Vol. 18. — P. 194 — 203.
2. Рак в Україні: бюлетень національного канцер—реєстру України. — К., 1989 — 2013.
3. NCCN guidelines on prostate cancer, version 1.2016. National Comprehensive Cancer Network Website. — Режим доступу: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf.
4. Phase III postoperative adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy compared with radical prostatectomy alone in pT3 prostate cancer with postoperative undetectable prostate-specific antigen: ARO 96—02/AUO AP 09/95 / T. Wiegand, D. Bottke, U. Steiner [et al.] // *J. Clin. Oncol.* — 2009. — Vol. 27. — P. 2924 — 2930.
5. Adjuvant androgen deprivation for high—risk prostate cancer after radical prostatectomy: SWOG S9921 study / T. B. Dorff, T. W. Flaig, C. M. Tangen [et al.] // *Ibid.* — P. 2040 — 2045.
6. Secondary therapy, metastatic progression, and cancer—specific mortality in men with clinically high—risk prostate cancer treated with radical prostatectomy / O. Yossepowitch, S. E. Eggener, A. M. Serio [et al.] // *Eur. Urol.* — 2008. — Vol. 53. — P. 950 — 959.
7. Long—term outcome following radical prostatectomy in men with clinical stage T3 prostate cancer / B. S. Carver, F. J. Bianco Jr., P. T. Scardino, J. A. Eastham // *J. Urol.* — 2006. — Vol. 176. — P. 564 — 568.
8. Sobin L. H. *International Union against Cancer*. 7th ed. 2009 / L. H. Sobin, M. K. Gospodarowicz, Ch. Wittekind. — Chichester, West Sussex, UK; Hoboken, NJ: Wiley—Blackwell, 2010. — P. 243 — 248.

