

ПОЗИТИВНИЙ ХІРУРГІЧНИЙ КРАЙ У ПРОГНОЗУВАННІ ПЕРЕБІГУ РАКУ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ

С.О. Возіанов¹, В.М. Григоренко¹, С.М. Межеріцький², І.Г. Єршомін²,
Р.О. Данилець¹, Н.О. Сайдакова¹, М.В. Вікарчук¹

¹ ДУ«Інститут урології НАМН України»

² Херсонський обласний онкологічний диспансер

Вступ. Рак передміхурової залози (РПЗ) – одна із актуальних проблем сучасної онкоурології. За темпами зростання захворюваності та смертності за останні 10 років РПЗ посідає перше місце серед усіх злоякісних новоутворень [1]. Зокрема, в Україні, приріст вперше виявлених випадків РПЗ із 1989 до 2012 р. склав 350% [2].

Найбільш поширеним методом радикального лікування РПЗ є хірургічне видалення передміхурової залози (ПЗ) із сім'яними міхурцями та тазовою лімфадисекцією, за показаннями. У зв'язку з неоднозначними результатами радикальної простатектомії (РПЕ) в лікуванні хворих на РПЗ підвищується інтерес до причин виникнення рецидиву захворювання в післяопераційному періоді. Так, за даними M. Nan et al. біохімічний рецидив РПЗ у хворих після РПЕ при тривалому спостереженні визначався майже у 40% випадків, при цьому у переважній більшості пацієнтів (95%) він діагностується в перші п'ять років [3]. Інші автори вказують, що рецидив захворювання зустрічається протягом п'яти років після операції у 7–29% та через десять – у 15–35% [4; 5]. Різні варіанти патологічної стадії, значень ПСА та шкали Глісона мають неоднакове прогностичне значення. Зі збільшенням поширеності патологічного процесу, сироваткового маркера та диференціації процесу закономірно знижується радикальність операції, і відповідно зростає ризик рецидиву захворювання.

При проведенні РПЕ можливість широкого видалення перипростатичних тканин обмежена анатомічними особливостями цього органа. Нервозберігаюча методика операції дозволяє зберегти ерекtilьну і покращити соціальну адаптацію хворих, але підвищує вірогідність залишити резидуальну пухлину, що, у свою чергу, призводить до розвитку рецидиву. Фактором, що свідчить про наявність залишкової пухлинної тканини, є позитивний хірургічний край (ПХК) [6, 7, 8].

Під ПХК розуміють наявність пухлинних клітин у зовнішньому маркованому краї видаленої ПЗ [9, 10, 11, 12, 13]. За даними різних авторів, його частота після РПЕ становить від 6 до 79% і залежить від ступеня поширеності пухлини, її диференціювання, передопераційного рівня ПСА, а також від досвіду хірурга [10, 11, 14, 15, 16, 17]. Підтвердженням цього факту є різні значення показника 5-річної безрецидивної виживаності. При наявності ПХК він становить від 6,0 до 86,0% і від 47,0 до 94,6% при негативному статусі хірургічного краю [6, 7, 18, 19].

Мета дослідження: визначити предиктори позитивного хірургічного краю та їх вплив на розвиток біохімічного рецидиву після РПЕ.

Матеріали і методи дослідження. До проспективного дослідження включено 192 хворих на локалізований та місцево-розповсюджений РПЗ, яким із квітня 2008 до вересня 2012 р. було виконано РПЕ на базі Херсонського обласного онкологічного диспансеру та ДУ «Інститут урології НАМН України».

Діагноз РПЗ встановлено на підставі трансректальної мультифокальної біопсії передміхурової залози під УЗ-контролем. Середнє значення доопераційного рівня сироваткового ПСА склало $15,34 \pm 0,79$ (0,1–61,6) нг/мл: рівень ≤ 10 нг/мл був у 71 (37,0%); 10,1 – 19,9 нг/мл – у 75 (39,1%), ≥ 20 нг/мл – у 46 (23,9%). За даними пункційної біопсії середнє значення аденокарциноми за шкалою Глісона склало $5,9 \pm 0,1$ бала: ≤ 5 – у 27 (14,1%) хворих, 6 у 147 (76,6%), ≥ 7 у 18 (9,4%). Середній вік хворих на момент операції склав $65,7 \pm 0,5$ (46–80) року: 17,2% були у віці до 59 років, 82,8% – 60 років і старше. Для визначення стадії пухлинного процесу використовували класифікацію Міжнародного протираккового союзу за системою TNM 7-го видання (2010) [20].

Клінічна доопераційна стадія I ($T_1N_0M_0$) встановлена у 25 (13,0%), стадія II ($T_2N_0M_0$) – у 152 (79,2%), стадія III ($T_3N_0M_0$) – у 15 (7,8%).

Усі оперативні втручання були виконані двома хірургами. Позадулонна РПЕ виконувалася за модифікованою методикою, особливістю якої є ретельне виділення шийки сечового міхура і мембранозного відділу уретри. ПЗ видалялася після її відокремлення від сечового міхура і пересічення простатичного відділу уретри вище сім'яного горбика. На уретральному катетері формувався уретро-уретральний анастомоз. Нервозберігаюча методика виконувалася у відібраних пацієнтів з сприятливими факторами прогнозу. За показаннями виконувалась лімфаденектомія обтураторних та зовнішніх здухвинних лімфовузлів [21].

Після оперативного втручання проводилось патоморфологічне дослідження видаленого препарату з визначенням ступеня диференціації пухлини за Глісоном. Гістологічні післяопераційні макропрепарати розрізали на 5 мм аксіальні зрізи, фіксувалися формаліном і консервувалися парафіном. Фарбування здійснювалось гематоксиліном і еозином. ПХК визначався, як наявність пухлинних клітин на зафарбованій периферичній ділянці макропрепарату.

Контроль рівня сироваткового ПСА після операції проводився на 3-, 6-, 9-, 12-, 18- і 24-му місяці після операції, а потім щорічно. Наявність біохімічного рецидиву визначалась, як підвищення рівня загального ПСА до 0,2 нг/мл і вище.

Проаналізовано частоту виявлення позитивного хірургічного краю (ПХК), залежно від віку, патоморфологічної стадії, групи ризику за D'Amico, доопераційного рівня ПСА, ступеня диференціації пухлини за Глісоном, об'єму ПЗ за даними УЗД, показника щільності ПСА, наявності чи відсутності периневральної інвазії. Крім того, вивчали ефективність неоад'ювантної гормональної терапії.

Характеристику пацієнтів, передопераційну, інтраопераційну та післяопераційну інформацію було занесено в захищену базу даних та ретроспективно оцінено. Для статистичної обробки всі дані про хворих були внесені в електронні таблиці EXCEL. Статистичний аналіз отриманих результатів проводили з використанням статистичних програм SPSS 18.0 for Windows.

Для оцінки взаємозв'язку 2 ознак проводили кореляційний аналіз за критерієм Кендалла або будували таблиці спряженості. Тривалість життя оцінювали від першого дня операції (РПЕ) до останнього дня спостереження або смерті. Безрецидивну виживаність оцінювали за методом Каплана–Майєра. Різниця приймалась вірогідною при значенні $p < 0,05$.

Результати і їх обговорення. При гістологічному дослідженні у 49 (25,5%) із 192 хворих виявлено ПХК. У 15 (30,6%) випадках ПХК локалізувався в апікальній частині ПЗ (по лінії перетину уретри), у 14 (28,6%) – базальних відділах (по лінії резекції сечового міхура), у 17 (34,7%) – по задньобоківій поверхні. У 3 (6,1%) пацієнтів було мультифокальне ураження, у 42 (85,7%) – фокальне, у 7 (14,3%) – протяжне.

Встановлено, що в разі наявності ПХК (як фокального, так і протяжного), частота розвитку біохімічного рецидиву значно вище, ніж у категорії пацієнтів з негативним хірургічним краєм (табл. 1).

Як видно із табл. 1 серед 192 прооперованих хворих 29 (15,1%) мали біохімічний рецидив захворювання. Із них у достовірній більшості (18 – 62,1±9,0%) виявлено ПХК, тоді як у 11 (37,9±9,0%) він був відсутній. У хворих з негативним хірургічним краєм рецидив діагностований у 7,7±2,2%, а з ПХК – у 36,7±6,9%. У переважній більшості випадків (81,0%) безрецидивного перебігу захворювання хірургічний край був негативним і лише у 19,0% хворих без рецидиву РПЗ було виявлено ПХК.

У всіх хворих із протяжним ПХК виник рецидив захворювання. Це дозволяє припустити, що протяжність хірургічного краю є одним з основних несприятливих факторів, що обумовлюють виникнення рецидиву. Протягом першого року спостереження безрецидивна виживаність становила серед хворих із протяжним ПХК 14,3%. Варто наголосити на відсутності відмінності по ймовірності виникнення рецидиву після РПЕ серед пацієнтів з негативним і позитивним фокальним хірургічним краями ($p > 0,05$). За таких умов наявність фокального ПХК не є визначальним критерієм

Таблиця 1
Частота виникнення біохімічного рецидиву залежно від статусу хірургічного краю

| Хірургічний край | Всього | Рецидив (n=29) | | | Немає рецидиву (n=163) | | | P |
|------------------|--------|----------------|------|-----|------------------------|------|-----|--------|
| | | абс. | % | M | абс. | % | M | |
| Позитивний n=49 | 49 | 18 | 62,1 | 9,0 | 31 | 19,0 | 7,0 | 0,0001 |
| Негативний n=143 | 143 | 11 | 37,9 | 9,0 | 132 | 81,0 | 3,4 | |
| Всього | 192 | 29 | 100 | | 163 | 100 | | |

для негайного призначення ад'ювантної терапії з метою покращення результатів лікування.

При наявності ПХК рецидив виникав у середньому через $8,9 \pm 3,8$ міс., при негативному – $13,0 \pm 7,0$ міс. ($p=0,388$). Спостерігається тенденція до більш раннього розвитку біохімічного рецидиву у хворих з ПХК (рис. 1).

При аналізі кривих безрецидивної виживаності залежно від стану хірургічного краю простежені особливості, що полягають в інтенсивності виникнення рецидиву за часом спостереження. Так, у перші 10 міс. після РПЕ у 26,5% хворих із ПХК виявлено біохімічний рецидив. Протягом наступних 10 міс. до них приєдналися ще 8,2%. У результаті через 30 міс. лише у 63,3% хворих з ПХК продовжувався безрецидивний період, який тривав до кінця спостереження. Тоді як у разі відсутності ПХК поступове збільшення випадків рецидиву до цього часу не перевищувало 8% і такою ситуація була протягом дослідження. Тобто, у 92,3% хворих із відсутнім ПХК тривав безрецидивний період. Медіана безрецидивної виживаності до кінця спостереження не досягнута.

Зазначене обґрунтовує необхідність, у випадку виявлення ПХК, скорочення строків проведення контрольного обстеження після РПЕ та при наявності одного із додаткових несприятливих факторів прогнозу (Глісоне ≥ 7 , ПСА ≥ 10 нг/мл, екстракапсулярна інвазія) – термінового призначення післяопераційної ГТ та/або ПТ.

Проведена оцінка інформативності кожної клінічної та патоморфологічної ознаки щодо вірогідності виявлення ПХК.

Одним із факторів ризику розвитку злоякісної патології ПЗ є вік 60 і більше років, а несприятливим фактором прогнозу перебігу при діагностованому РПЗ – менше 60 років. На момент включення в дослідження середній вік обстежених складав $65,60 \pm 0,56$ року. Серед них 17,2% хворих були у працездатному віці, 82,8% – старші 60 років. Значимих відмінностей у частоті виявлення ПХК залежно від віку не виявлено – $\chi^2=0,03$, $p=0,85$. Разом з тим, варто вказати на практично однакову частоту ПХК у пацієнтів до та після 60 років (24,2% та 25,8%), що пояснюється, на нашу думку, більш агресивним перебігом захворювання у осіб молодшого віку (табл. 2).

Підтвердженням цього факту є частота біохімічного рецидиву серед осіб до 60 років. Як видно із табл. 3, серед хворих із рецидивом РПЗ ПХК зустрічався у 44,4% випадків, тоді як за його відсутності – лише у 16,7% ($p < 0,05$).

Встановлено залежність частоти ПХК від патоморфологічно підтвердженої стадії захворювання (табл. 4). Серед хворих із локалізованим РПЗ у 25 (16,1%) виявлено ПХК: у т.ч. I стадія – 0%, II стадія – 19,7%, місцеворозповсюдженим – у 22 (62,9%) хворих, генералізованим – у 2 (100%). Отже, із поширенням злоякісного процесу достовірно зростає частота виявлення

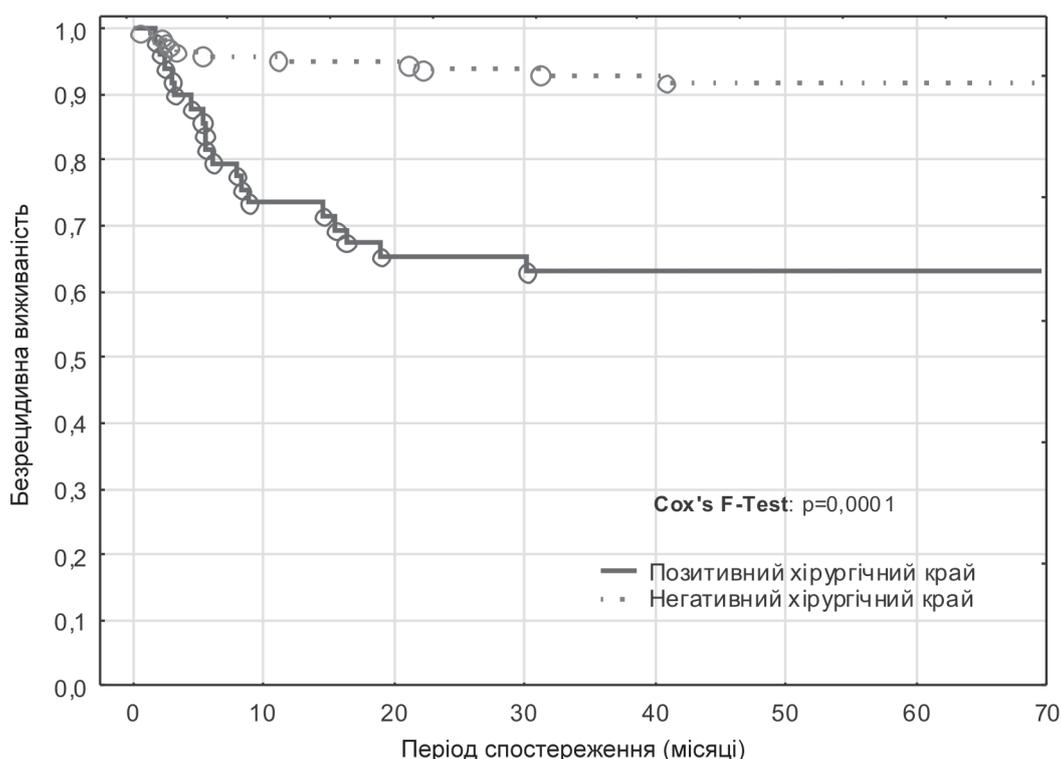


Рис. 1. Безрецидивна виживаність залежно від стану хірургічного краю

Таблиця 2

Частота виявлення ПХК залежно від віку

| Вік, роки | ПХК | Відсутній ПХК | χ^2 | P |
|------------------|------------|---------------|----------|-------|
| До 60, n=33 | 8 (24,2%) | 25 (75,8%) | 0,03 | 0,853 |
| Старше 60, n=159 | 41 (25,8%) | 118 (74,2%) | | |

Таблиця 3

Частота біохімічного рецидиву залежно від віку та стану хірургічного краю

| Вік, роки | Рецидив, абс. | В т.ч. мали ПХК, абс. (%) | Немає рецидиву, абс. | В т.ч. мали ПХК, абс. (%) |
|------------------|---------------|---------------------------|----------------------|---------------------------|
| До 60, n=33 | 9 | 4 (44,4%) | 24 | 4 (16,7%) |
| Старше 60, n=159 | 20 | 14 (70,0%) | 139 | 27 (19,4%) |

Таблиця 4

Частота виявлення позитивного хірургічного краю залежно від патоморфологічної стадії

| Стадія | ПХК | Відсутній ПХК | χ^2 | P |
|-----------|------------|---------------|----------|--------|
| I, n=28 | 0 (0%) | 28 (100%) | 43,4 | 0,0001 |
| II, n=127 | 25 (19,7%) | 102 (80,3%) | | |
| III, n=35 | 22 (62,9%) | 13 (37,1%) | | |
| IV, n=2 | 2 (100%) | 0 (0%) | | |

ПХК та, водночас, ймовірність рецидивування. Для підтвердження наведемо конкретні дані. Так, серед хворих із рецидивом РПЗ при I стадії ПХК не спостерігався, при II стадії 50,0% мали ПХК, при III – 87,5%, при IV – 100% ($p < 0,05$).

Середній об'єм ПЗ у групі хворих із наявністю ПХК склав $44,8 \pm 13,9$ см³, Ме 46 см³, інтерквартильний розмах – 40–51 см³. Середній об'єм ПЗ у хворих без ПХК – $44,0 \pm 14,0$ см³, Ме 42 см³, інтерквартильний розмах 37–50 см³. Тобто, між ними достовірних відмінностей не встановлено ($p = 0,16$). Не відмічено різниці й у частоті виявлення ПХК краю у хворих з малим та великим об'ємом ПЗ (табл. 5). У той же час, у більшості хворих із рецидивом РПЗ та великим об'ємом ПЗ, було виявлено ПХК: 80,0% хворих з об'ємом ПЗ більше 40 см³ мали ПХК, проти 42,9% з об'ємом ПЗ до 40 см³.

З огляду на значення показника ПСА в діагностиці РПЗ інтерес представляють результати порівняльного аналізу його величин із фактом наявності чи відсутності ПХК. Середній

рівень ПСА в групі з наявністю ПХК склав $22,9 \pm 10,9$ нг/мл, Ме 19,7 нг/мл (5,9–59,0 нг/мл), інтерквартильний розмах 12,9–29,5 нг/мл. Середній рівень ПСА в групі хворих без ПХК – $12,7 \pm 8,9$ нг/мл, Ме 10,4 нг/мл (0,1–61,6 нг/мл), інтерквартильний розмах 6,8–14,4 нг/мл. Виявлено, що із зростанням рівня ПСА сироватки крові збільшується кількість хворих з ПХК. Зокрема, при значенні ПСА до 10 нг/мл він був у 4 (5,6%) із 71 хворого, від 10 до 20 нг/мл – у 21 (28,0%) із 75, а більше 20 нг/мл – у 24 (52,2%) із 46. Отже, має місце чітка залежність частоти ПХК від передопераційних показників ПСА сироватки крові. При порівнянні рівня ПСА в даних групах відмінності достовірні ($p = 0,0001$) (табл. 6). Серед хворих із рецидивом РПЗ, не виявлено чіткої залежності між частотою виявлення ПХК та рівнем доопераційного ПСА: зокрема, серед хворих, які мали ПХК, рецидив спостерігався у 66,7% при ПСА до 10 нг/мл, 50,0% – при ПСА від 10 до 20 нг/мл та у 75% – при ПСА більше 20 нг/мл.

Таблиця 5

Частота виявлення позитивного хірургічного краю залежно від об'єму ПЗ

| Об'єм ПЗ | ПХК | Відсутній ПХК | χ^2 | P |
|----------------------------------|------------|---------------|----------|-------|
| ≤ 40 см ³ , n=81 | 18 (22,2%) | 63 (77,8%) | 0,8 | 0,371 |
| > 40 см ³ , n=111 | 31 (27,9%) | 80 (72,1%) | | |

Частота виявлення позитивного хірургічного краю
залежно від доопераційного рівня ПСА

| Рівень ПСА, нг/мл | ПХК | Відсутній ПХК | χ^2 | P |
|-------------------|------------|---------------|----------|--------|
| ≤ 10, n=71 | 4 (5,6%) | 67 (94,4%) | 32,2 | 0,0001 |
| 10–20, n=75 | 21 (28,0%) | 54 (72,0%) | | |
| > 20, n=46 | 24 (52,2%) | 22 (47,8%) | | |

Відомим, проте недостатньо вивченим і доведеним критерієм оцінки патологічного процесу в ПЗ є щільність ПСА. Вона представляє показник у вигляді співвідношення загального ПСА до об'єму і підвищує специфічність першого. Величина показника у сукупності із анатомічними особливостями малого тазу може бути вирішальною у проведенні радикального лікування. Визначення клінічного значення цього показника у хворих, у яких виявлено ПХК, потребувала уточнення. Така робота була проведена, а її результати представляються наступним чином. У хворих з ПХК усереднений показник щільності ПСА складав $0,53 \pm 0,36$ нг/мл/см³, із негативним хірургічним краєм – $0,31 \pm 0,21$ нг/мл/см³ ($p < 0,05$). Частота виявлення ПХК прямо пропорційно зростала із величиною показника щільності ПСА. Доля пухлин із позитивним хірургічним краєм у хворих зі щільністю ПСА у межах 0–0,3 нг/мл/см³ дорівнювала 12,7%, 0,31–0,6 нг/мл/см³ – 35,6%, більше 0,6 нг/мл/см³ – 48,4% (табл.7). Як видно з наведених даних показники частоти ПХК у вказаних інтервалах щільності ПСА статистично відрізняються ($p=0,0001$).

Протилежна картина спостерігається у разі відсутності ПХК, а саме: зі збільшенням показника щільності ПСА кількість таких випадків

зменшується. Проте, вірогідність різниці простежується лише між першими двома інтервальними значеннями. Коли величина показника > 0,6 нг/мл/см³, відсоток хворих з позитивним та негативним хірургічним краєм був практично однаковим.

Таким чином, за величиною показника щільності ПСА з достатньою долею вірогідності можна передбачати частоту ПХК, а разом з тим, більшу ймовірність визначення рецидиву.

Частота ПХК відрізнялась у хворих із різним післяопераційним диференціюванням пухлини за Глісоном. Вона була більшою серед хворих із низькодиференційованим РПЗ: 53,8% проти 37,5% – із високо- та помірnodиференційованою аденокарциномою. Різниця наведених величин між групами є статистично значимим ($p = 0,0004$), що свідчить про існуючу конкордатність між градацією пухлини за Глісоном та частотою ПХК (табл. 8). Серед хворих, із рецидивом захворювання, ПХК виявлено у 75,0% випадків при ступені диференціації за Глісоном 7 і більше, проти 57,1% – при показнику Глісона до 6.

Таким чином, хворі з ПХК при сумі Глісона 7 і більше балів є кандидатами для раннього використання ад'ювантних методів лікування.

Підсумовуючи, наголосимо, що наведена вище інформація дозволяє передбачати на-

Таблиця 7

Частота виявлення позитивного хірургічного краю
залежно від щільності ПСА

| Щільність ПСА, нг/мл/см ³ | ПХК | Відсутній ПХК | χ^2 | P |
|--------------------------------------|------------|---------------|----------|--------|
| ≤ 0,3, n=102 | 13 (12,7%) | 89 (87,3%) | 20,4 | 0,0001 |
| 0,3–0,6, n=59 | 21 (35,6%) | 38 (64,4%) | | |
| > 0,6, n=31 | 15 (48,4%) | 16 (51,6%) | | |

Таблиця 8

Частота виявлення позитивного хірургічного краю залежно від показника Глісона

| Індекс Глісона | ПХК | Відсутній ПХК | χ^2 | P |
|----------------|------------|---------------|----------|--------|
| ≤ 6, n=166 | 35 (37,5%) | 131 (78,9%) | 12,7 | 0,0004 |
| ≥ 7, n=26 | 14 (53,8%) | 12 (46,2%) | | |

явність ПХК у хворих із ПСА > 10 нг/мл/см³, щільністю ПСА > 0,3 нг/мл/см³, III–IV стадії РПЗ та при індексі Глісона ≥ 7.

Відомий факт, що проведення гормонотерапії, як у нео- так і ад'ювантному режимах, попереджує подальший розвиток місцевопоширеної пухлини ПЗ, мотивувало вивчення частоти виявлення ПХК у випадках застосування в комплексі лікувальної неoad'ювантної гормональної терапії (НГТ). Результати такої роботи подані в табл. 9.

Частина хворих, у яких після НГТ був виявлений ПХК, склала 0,42±0,12, а без її проведення – 0,18±0,17. Більша частка хворих з ПХК після курсу НГТ, очевидно, пов'язана з тим, що лікування частіше призначалось у випадках із більш несприятливими доопераційними даними. Таким чином, можна припустити, що проведення передопераційної терапії не впливає на частоту виявлення ПХК, проте дане питання потребує подальшого, детальнішого вивчення.

Для виявлення ступеня ризику, а отже й вірогідності прогресування захворювання після проведеного радикального лікування найбільш часто в клінічній практиці використовується розподіл хворих на групи за D'Amico [22]. У контексті роботи цікаво було дослідити зв'язок частоти виявлення ПХК із тією чи іншою групою ризику за D'Amico. Результати співставлення подані в табл. 10. Встановлено прямопропорційне зростання частоти виявлення ПХК із групою ризику, $p=0,0001$. При аналізі частоти

виявлення ПХК у хворих, із рецидивом РПЗ, відмічено, що 20% були із групи проміжного ризику та 70,8% – із групи високого ризику.

Отримані цілком очікувані дані. Адже за D'Amico критеріями розподілу за ступенем ризику є рівень ПСА, стадія захворювання та рівень диференціації пухлини за Глісоном. Як видно із даних табл. 9, простежується пряма лінія залежності, а саме: зі зростанням групи ризику збільшується відсоток хворих з ПХК. Проте, якщо у разі високого ризику отримані переконливі результати (у 46,9% із них був ПХК), то при проміжному ризику лише у 8,2%. Зазначене обумовлює потребу у пошуку можливостей за допомогою використання додаткових методів збільшити вірогідність прогнозування перебігу РПЗ при проміжному ризику за D'Amico, що сприятиме вибору адекватного ведення хворих як до, так і після РПЕ. Із представлених вище даних, до таких можна віднести ПХК, а звідси, опосередковано й ті критерії, за якими визначається ймовірність його виявлення.

Подальшому вивченню підлягало визначення сполучення ПХК та периневральної інвазії (ПНІ). Встановлено прямо пропорційний вплив наявності ПНІ на виявлення ПХК: 61,2% хворих за наявності ПНІ мали ПХК, та лише 38,8% за її відсутності, $p = 0,002$ (табл. 11).

Ризик виявлення ПХК залежно від відомих несприятливих факторів прогнозу був розрахований за відношенням шансів (рис.2). Встановлено, що найбільший він у хворих групи ви-

Таблиця 9

Частота виявлення ПХК залежно від проведення неoad'ювантної ГТ

| Лікування | ПХК | Відсутній ПХК | χ^2 | P |
|-----------------------|------------|---------------|----------|--------|
| Проводилось, n=59 | 25 (42,4%) | 34 (57,6%) | 12,7 | 0,0004 |
| Не проводилось, n=133 | 24 (18,0%) | 109 (82,0%) | | |

Таблиця 10

Частота виявлення ПХК залежно від групи ризику за D'Amico

| Група ризику | ПХК | Відсутній ПХК | χ^2 | P |
|-----------------|------------|---------------|----------|--------|
| Низький, n=23 | 0 (0%) | 23 (100%) | 46,3 | 0,0001 |
| Проміжний, n=73 | 4 (8,2%) | 69 (94,5%) | | |
| Високий, n=96 | 45 (46,9%) | 51 (53,1%) | | |

Таблиця 11

Частота виявлення у ПХК хворих, залежно від наявності периневральної інвазії

| ПНІ | ПХК | Відсутній ПХК | χ^2 | P |
|-----------------|------------|---------------|----------|-------|
| Наявна, n=80 | 30 (61,2%) | 50 (35,0%) | 10,4 | 0,002 |
| Відсутня, n=112 | 19 (38,8%) | 93 (65,0%) | | |

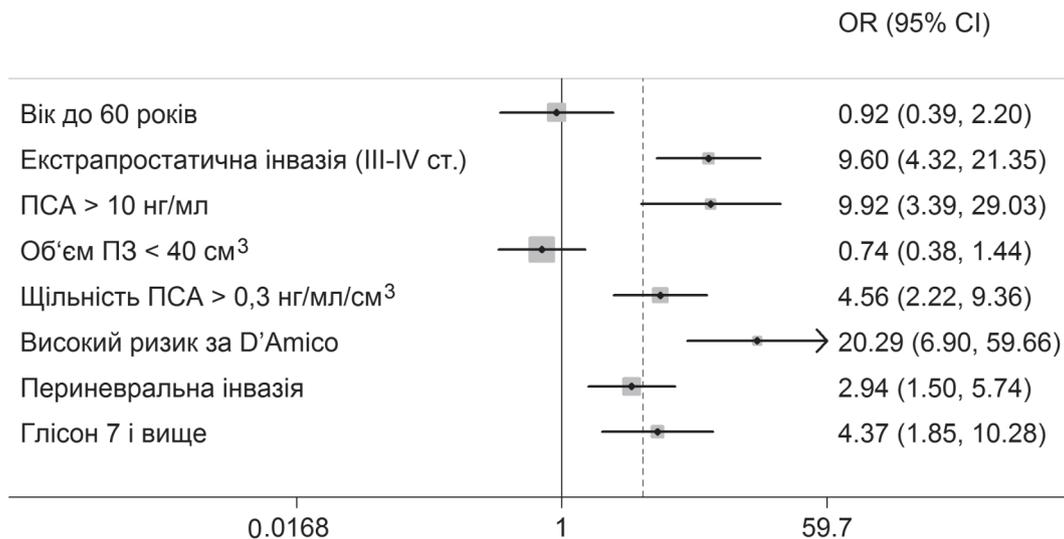


Рис. 2. Відношення шансів виявлення ПХК, залежно від інших несприятливих факторів прогнозу перебігу РПЗ

сокого ризику за D'Amico, рівнем доопераційного ПСА вище 10 нг/мл, ступенем диференціації пухлини за Глісоном 7 і вище та екстрапростатичним поширенням пухлини ПЗ. Враховуючи те, що група ризику за D'Amico відображає всі три вище зазначені параметри, в аспекті прогнозування виявлення ПХК необхідно звернути увагу на показник щільності ПСА. Слід зазначити, що ризик ймовірності виявлення ПХК однаковий при щільності ПСА >0,3 нг/мл/см³ та показнику Глісона ≥ 7 . Не можна залишати поза увагою й периневральну інвазію пухлини. Як видно, ймовірність виявлення ПХК у хворих із ПНІ є достатньо високою (OR-2,94), що підкреслює значення показника при комплексному прогнозуванні рецидиву РПЗ.

Висновки

Наявність ПХК статистично достовірно підвищує ризик виникнення біохімічного рецидиву після РПЕ. У хворих з ПХК спостерігається тенденція до більш раннього розвитку біохімічного рецидиву. У випадку виявлення ПХК слід скоротити строки проведення контрольного обстеження після РПЕ та при наявності одного із додаткових несприятливих фак-

торів прогнозу (Глісон ≥ 7 , ПСА ≥ 10 нг/мл, екстракапсулярна інвазія) – термінового призначення післяопераційної ГТ та/або ПТ. Особливу увагу необхідно звернути на хворих із протяжним ПХК, оскільки ризик рецидиву РПЗ у даному випадку особливо високий. Такі пацієнти також потребують негайного призначення післяопераційного комплексного лікування.

Підвищений ризик виявлення ПХК мають чоловіки із групи високого ризику за D'Amico (як складових групування за D'Amico: хворі із рівнем доопераційного ПСА вище 10 нг/мл, ступенем диференціації пухлини за Глісоном 7 і вище та екстрапростатичним поширенням пухлини ПЗ) та показником щільності ПСА вище 0,3 нг/мл/см³. У той же час, у хворих із групи низького та проміжного ризику за D'Amico ПХК виявляється рідко. Вплив неoad'ювантної гормональної терапії на частоту виявлення ПХК не встановлено та потребує уточнення. Удосконалення хірургічної техніки, своєчасне призначення ад'ювантної ГТ та/або ПТ у хворих з протяжним ПХК та фокальним ПХК у комбінації з додатковими несприятливими факторами прогнозу дозволить покращити результати хірургічного лікування РПЗ.

Список літератури

1. Ferlay J., Autier P., Boniol M. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2010 // *Ann. Oncol.* – 2011. – V. 18. – P. 581–592.
2. *Рак в Україні, бюлетень національного канцер-реєстру України.* – Київ, 1989–2013.
3. Han M., Partin A.W., Zahurak M., Piantadosi S., Epstein J.I., Walsh P.C. Biochemical (prostate specific antigen) recurrence probability following radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer // *J. Urol.* – 2003. – V. 169, N 2. – P. 517.

4. Каприн А. Д., Петрова М. В., Костин А. А., Цыбульский А. Д. Осложнения комплексного и комбинированного лечения местнораспространенного рака предстательной железы // Радиология – практика. – 2006.

5. Ficarra V., Novara G., Artibani W., Cestari A., Galfano A., Graefen M., Guazzoni G., Guillonneau B., Menon M., Montorsi F. Retropubic, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy: a systematic review and cumulative analysis of comparative studies // Eur. Urol. – 2009. – V. 55. – P. 1037–1063.

6. Cheng L., Darson M.F., Bergstralh E.J., Slezak J., Myers R.P., Bostwick D.G. Correlation of margin status and extraprostatic extension with progression of prostate carcinoma // Cancer. – 1999. – V. 86. N 9. – P. 1775–1782.

7. Swindle P., Eastham J.A., Ohori M., Kattan M.W., Wheeler T., Maru N., Slawin K., Scardino P.T. Do margins matter? The prognostic significance of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens // J. Urol. – 2005. – V. 174, N 3. – P. 903–907.

8. Wieder J.A., Soloway M.S. Incidence, etiology, location, prevention and treatment of positive surgical margin after radical prostatectomy // J. Urol. – 1998. – V. 160, N 1. – P. 299–315.

9. Велиев Е.И., Петров С.Б., Лоран О.Б. Частота и локализация позитивного хирургического края и его роль в прогнозировании рецидива рака предстательной железы // Урология. – 2004. – № 6. – С. 19–21.

10. Петров С.Б., Ракул С.А. Положительный хирургический край при радикальной позадилоной простатэктомии: частота, прогностические факторы, медикаментозная профилактика // Онкоурология. – 2006. – № 1. – С. 40–44.

11. Epstein J.I. Evaluation of radical prostatectomy capsular margins of resection. The significance of margins designated as negative, closely approaching, and positive // Am. J. Surg. Pathol. – 1990. – V. 14, N 7. – P. 626–632.

12. Mazzucchelli R., Santinelli A., Lopez-Beltran A., Scarpelli M., Montironi R. Evaluation of prognostic factors in radical prostatectomy specimens with cancer // Urol. Int. – 2002. – V. 68, N 4. – P. 209.

13. Ojea C.A., Gonzalez P.A., Dominguez F.F. Prognostic implications of positive margins in radical prostatectomy specimens // Actas. Urol. Esp. – 2005. – V. 29, N 7. – P. 641–647.

14. Ackerman D.A., Barry J.M., Wicklund R.A., Olson N., Lowe B.A. Analysis of risk factors associated with prostate cancer extension to the surgical margin and pelvic node metastasis at radical prostatectomy // J. Urol. – 1993. – V. 150, N 6. – P. 1845–1850.

15. Eastham J. A., Kattan M.W., Riedel E., Begg C.B., Wheeler T.M., Gerigk C., Gonen M., Reuter V., Scardino P.T. Variations among individual surgeons in the rate of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens // J. Urol. – 2003. – V. 170, N 4. – P. 2292–2295.

16. Walsh P.C., Donker P. J. Impotence following radical prostatectomy: insight into etiology and prevention // J. Urol. – 1982. – V. 128, N 2 – P. 492–497.

17. Weldon V.E., Tavel F.R., Neuwirth H., Cohen R. Patterns of positive specimen margins and detectable prostate specific antigen after radical perineal prostatectomy // J. Urol. – 1995. – V. 153, N 5. – P. 1565–1569.

18. Pettus J.A., Weight C.J., Thompson C.J., Middleton R.G., Stephenson R.A. Biochemical failure in men following radical retropubic prostatectomy: impact of surgical margin status and location // J. Urol. – 2004. – V. 171, N 1. – P. 129–132.

19. Sofer M., Hamilton-Nelson K.L., Cavintos F. et al. Positive surgical margins after radical retropubic prostatectomy: the influence of site and number on progression // J. Urol. – 2002. – V. 167, N 6. – P. 2453–2456.

20. Sobin L.H., Gospodarowicz M.K., Wittekind Ch. International Union against Cancer. 7th ed., 2009. – Chichester, West Sussex, UK; Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell, 2010. – P. 243–248.

21. Пат. КМ № 9952, UA, МПК⁷ А61В17/00. Спосіб хірургічного лікування раку передміхурової залози / О.Ф. Возіанов, В.М. Григоренко, І.О. Клименко, В.В. Мрачковський, Л.М. Негрей; замовник УАМНУ; № и 200504058; заявл. 28.04.2005; Опуб. 17.10.2005. – Бюл. № 10. – 3 с.

22. D'Amico A.V., Whittington R., Malkowicz S.B. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer // JAMA. – 1998. – V. 280. – P. 969–974.

Реферат

ПОЗИТИВНИЙ ХИРУРГИЧЕСКИЙ КРАЙ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ТЕЧЕНИЯ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

С.А. Возианов, В.М. Григоренко,
С.М. Межеритский, И.Г. Еремин,
Р.О. Данилец, Н.А. Сайдакова,
М.В. Викарчук

Изучен риск обнаружения положительно-го хирургического края в зависимости от кли-нико-морфологических параметров и его влия-ние на безрецидивную выживаемость у 192 боль-ных, которым была выполнена радикальная про-статэктомия по поводу рака предстательной же-лезы. Положительный хирургический край оп-ределен у 49 (25,5%) больных. Биохимический рецидив констатирован у 36,7% случаев при наличии положительного хирургического края и у 7,7% при его отсутствии ($p < 0,05$). Протя-женным хирургический край был у 7 больных, у всех диагностирован рецидив заболевания. При наличии положительного хирургического края наблюдается тенденция к более раннему разви-тию рецидива. Повышенный риск обнаружения положительного хирургического края имеют мужчины из группы высокого риска по D'Amico и показателем плотности ПСА выше $0,3 \text{ нг/мл/см}^3$. Не установлено влияние неoadъювантной гормональной терапии на состояние хирурги-ческого края.

Ключевые слова: рак предстательной же-лезы, радикальная простатэктомия, позитивный хирургический край, биохимический рецидив.

Адреса для листування

В.М. Григоренко
E-mail: grygorenkosl@gmail.com

Summary

POSITIVE SURGICAL MARGIN IN PREDICTING THE COURSE OF PROSTATE CANCER

S. Vozianov, V. Grigorenko,
S. Mezheritski, I. Yeremin,
R.O. Danilets, N.A. Saidakova,
M.V. Vikrachuk

The risk of positive surgical margins based on clinic-morphological parameters and its effect on recurrence-free survival was investigated in 192 patients who have undergone radical prostatectomy for prostate cancer. Positive surgical margins detected in 49 (25.5%) patients. Biochemical recurrence was in 36.7% of cases with positive surgical margins and 7.7% in its absence ($p < 0.05$). Multiple surgical margins was in 7 cases, all have recurrence. There is tendency to earlier recurrence in patients with a positive surgical margins. Patients with high risk by D'Amico and PSA density more 0.3 ng/ml/cm^3 have increased risk of positive surgical margins. The impact of neoadjuvant hormone therapy on surgical margins status was not found.

Keywords: prostate cancer, radical prostatectomy, positive surgical margins, biochemical recurrence,