

А. И. Мурадханов, Н.В. Рудишкин

АНАЛИЗ ПРЕДОПЕРАЦИОННЫХ ПАРАМЕТРОВ, КАЧЕСТВА ПРОВЕДЕНИЯ ОПЕРАЦИИ И МОРФОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ В ДИАГНОСТИКЕ И ПРОГНОЗИРОВАНИИ ТЕЧЕНИЯ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Научный руководитель к.м.н., доцент Захарова Виктория Алексеевна

Кафедра патологической анатомии

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Резюме. Предоперационный уровень ПСА $\geq 11,6$ нг/мл и GG ≥ 2 в биопсийном материале явились предикторами РПЖ с инвазией семенных пузырьков и наличия регионарных метастазов. Наличие экстрапростатического распространения и объем РПЖ $> 14,6\%$ ткани простаты увеличивает вероятность наличия ПХК в операционном материале. Вырезка с исследованием всей ткани ПЖ повышает вероятность выявления экстрапростатического распространения РПЖ при его наличии.

Ключевые слова: Рак предстательной железы, прогностические группы, сумма Глисона, позитивный хирургический край.

Resume. In our study, the preoperative PSA level ≥ 11.6 ng/ml and GG ≥ 2 in the biopsy were predictors of locally advanced prostate cancer (PCa) with the seminal vesicles invasion and lymph nodes metastases. The extraprostatic extension and the volume of PCa $> 14,6\%$ of prostate tissue increase the probability of positive margins in the material of radical prostatectomy. Total histopathology examination of prostate tissue in radical prostatectomy increases the probability of extraprostatic extension PCa revealing if it exists.

Keywords: Prostate Cancer, Grade Group, Gleason Score, Positive Margin.

Актуальность. Рак предстательной железы (РПЖ) – одна из самых частых форм онкологических заболеваний мужчин зрелого возраста. По темпам роста РПЖ занимает 1-е место среди всех злокачественных новообразований в Республике Беларусь с ростом ежегодно регистрируемых в республике случаев с 546 до 3860 (за период 1990-2014 гг.) [1-2].

Цель: Установить роль морфологических факторов, влияющих на выбор тактики ведения пациентов с раком предстательной железы.

Задачи:

1. Оценить значение предоперационного уровня простат-специфического антигена и прогностических групп РПЖ в биопсийном материале для прогнозирования рTNM и степени дифференцировки РПЖ в материале радикальных простатэктомий

2. Проанализировать частоту выявления и возможные причины позитивного хирургического края в материале радикальных простатэктомий

3. Проанализировать, как методика вырезки операционного материала влияет на морфологические параметры, подлежащие оценке в материале радикальных простатэктомий

Материалы и методы. Предмет исследования – материал радикальных простатэктомий (РПЭ) 111 пациентов. Возраст пациентов на момент операции составил в среднем $61 \pm 5,4$ года. Установление стадии РПЖ осуществлялось на основе рTNM классификации карцином предстательной железы (ПЖ) (7th Edition, 2010), гистологический тип опухоли согласно классификации опухолей ПЖ ВОЗ (WHO,

2016) [3-4]. Статистическая обработка данных проводилась с использованием программ Statistica 8.0, MedCalc 18.2.1, различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. В рамках проведенного исследования, все случаи РПЖ были представлены ацинарной аденокарциномой различной степени дифференцировки с мультифокальным ростом и множественными очагами перинеуральной инвазии, в том числе и у наружного края капсулы.

Согласно результатам проведенного корреляционного анализа, предоперационный уровень простат-специфического антигена (ПСА) и прогностическая группа (GG) в биопсийном материале были взаимосвязаны с рядом морфологических параметров РПЖ в операционном материале (Таблица 1).

Таблица 1. Взаимосвязь ПСА и GG в биопсии с морфологическими параметрами РПЖ в операционном материале

Признак	ПСА	pT	Gleason score	pN	V, % РПЖ
ПСА	-	$\rho=0,25^*$	$\rho=0,26^*$	$\rho=0,18^*$	$\rho=0,21^*$
GG в биопсии	$\rho=0,27^*$	$\rho=0,39^*$	$\rho=0,49^*$	$\rho=0,27^*$	-

* – $p < 0,05$

Дисперсионный анализ выявил значимо более высокий предоперационный уровень ПСА (Рисунок 1А) и значение GG РПЖ в биопсийном материале (Рисунок 1Б) в группах пациентов с инвазией семенных пузырьков (СП, pT3b), наличием регионарных метастазов (N1) и GG3-GG5 РПЖ в материале РПЭ. Одновременно, согласно полученным результатам (Рисунок 1), ни уровень ПСА, ни GG РПЖ в биопсийном материале не позволяли на предоперационном этапе дифференцировать локализованный РПЖ (pT2c) от местно-распространенных опухолей с наличием экстрапростатического распространения (ЭПР, pT3a).

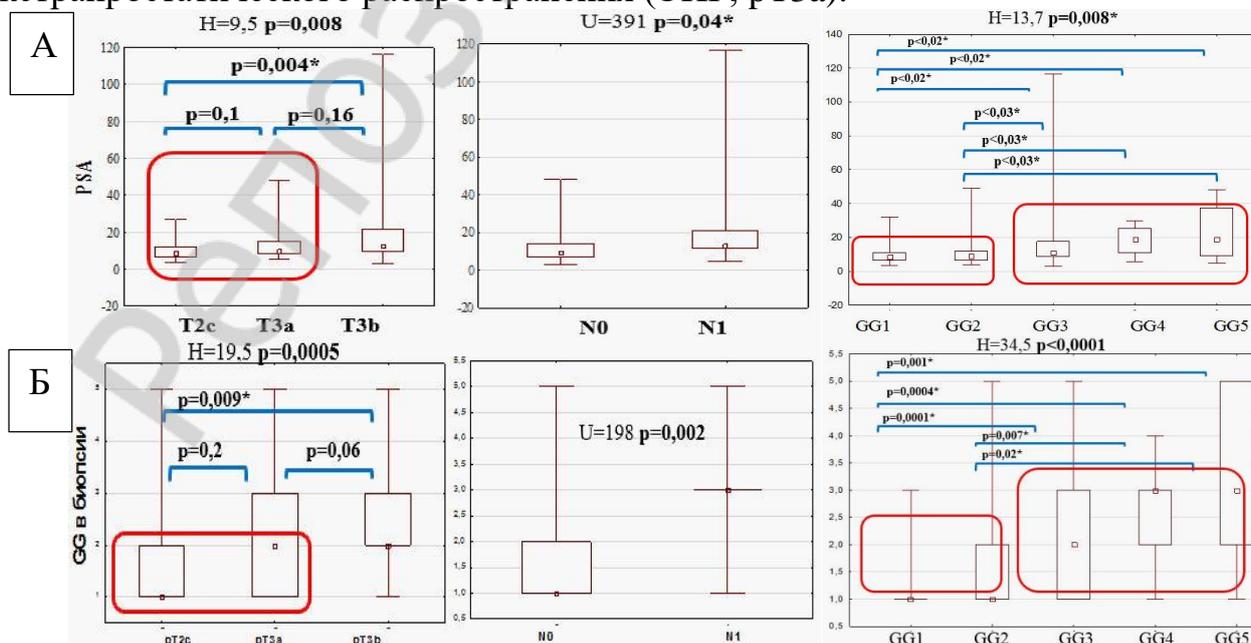


Рисунок 1 – Зависимость pT , pN и GG РПЖ в операционном материале от предоперационного уровня ПСА (А) и GG в биопсийном материале (Б)

В структуре GG РПЖ в биопсийном материале в 95% случаев РПЖ был представлен фокусами с суммой Глисона ≤ 7 ($GG1$ – 61%, $GG2$ – 16%, $GG3$ – 18%). При этом категория GG в материале РПЭ превышала таковую в биопсийном в 41% случаев.

Изучение прогностического значения GG и ПСА с использованием ROC-анализа также показало, что наличие в биопсийном материале РПЖ $GG \geq 2$ ($AUC=0.74$ $p < 0.001$) и предоперационный уровень ПСА $> 11,6$ нг/мл ($AUC=0.69$ $p=0.004$) являются предикторами наличия инвазии семенных пузырьков ($pT3b$). А также, предоперационный уровень ПСА $> 11,6$ нг/мл ($AUC=0.69$ $p=0.04$) является предиктором наличия метастазов в регионарных лимфоузлах ($pN1$).

Морфологическая характеристика РПЖ в операционном материале в зависимости от прогностических групп в биопсийном представлена на рисунке 2.

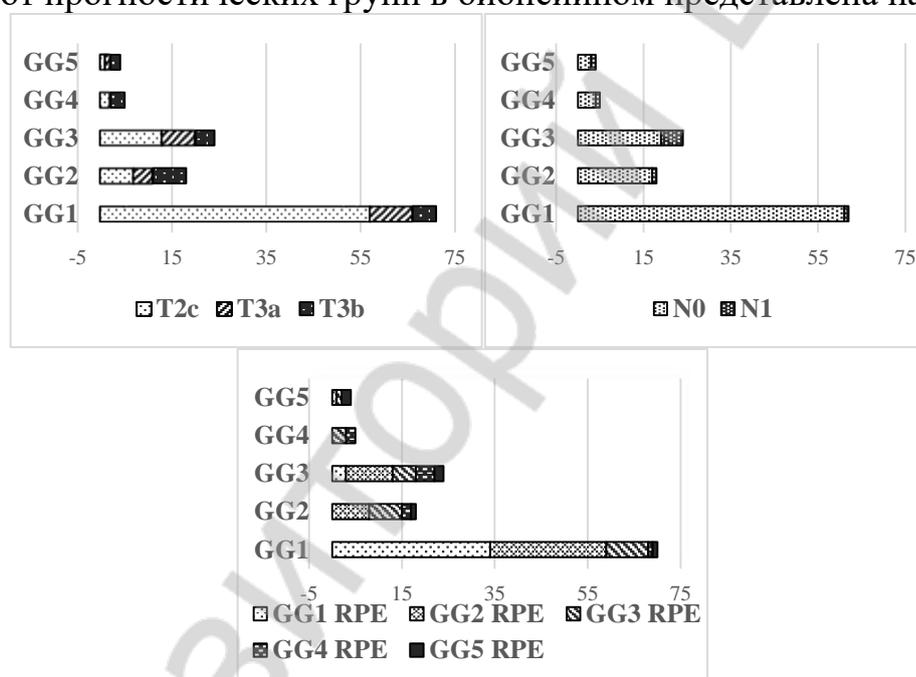


Рисунок 2 - Распределение случаев РПЖ по pT , pN и GG в материале РПЭ в зависимости от прогностической группы РПЖ в биопсийном материале

Одним из признаков оценки качества выполнения операции является отсутствие позитивного хирургического края (ПХК) в материале РПЭ, который выступает фактором риска развития биохимического рецидива. В исследованном материале, ПХК выявлялся в 43% случаев с преимущественной локализацией в области верхушки (55%) и заднелатеральной поверхности ПЖ (25%), а также основания ПЖ/шейки мочевого пузыря (16%) и семенных пузырьков (СП, 5%), коррелировал с морфологическими параметрами РПЖ в материале РПЭ (Таблица 2) и был ассоциирован с объемом РПЖ $> 14,6\%$ ткани ПЖ ($AUC=0,69$ $p < 0,001$).

Таблица 2. Взаимосвязь ПХК с морфологическими параметрами РПЖ в операционном материале

к	Призна	Объе м ПЖ	Инвази я СП	ЭПР	pT	Объем РПЖ, %
---	--------	--------------	----------------	-----	------	-----------------

ПХК	$\rho = -0,22^*$	$\rho = 0,19^*$	$\rho = 0,16^*$	$\rho = 0,29^*$	$\rho = 0,33^*$
-----	------------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------

* – $p < 0,05$

Причинами наличия ПХК в материале радикальных простатэктомий явились:

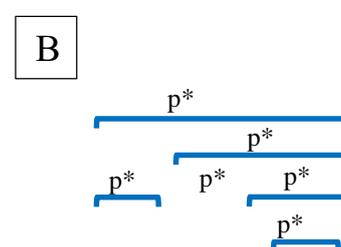
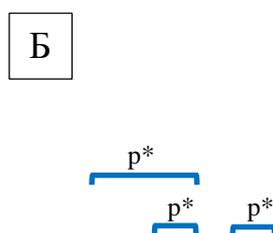
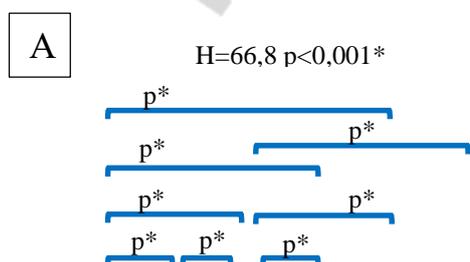
1. Наличие экстрапростатического распространения опухоли
2. Большой объем предстательной железы (за счет сопутствующей доброкачественной гиперплазии ПЖ)
3. Большой объем РПЖ
4. Недооценка степени местного распространения РПЖ на этапе предоперационной диагностики.

Анализ методики и объема вырезки операционного материала РПЭ выявил прямую корреляционную взаимосвязь между объемом исследуемого материала и вероятностью наличия ЭПР и ПХК, а также обратную зависимость с объемом РПЖ (Таблица 3), что подтверждается результатами дисперсионного анализа (Рисунок 3).

Таблица 3. Взаимосвязь объема вырезки материала РПЭ с морфологическими параметрами РПЖ в операционном материале РПЭ

Признак		Общее № кус.	№ кус.ПЖ	№ кус.СП	№ л/у
pT		$\rho = 0,16^*$	$\rho = 0,13$	$\rho = 0,16$	-
Объем РПЖ, %		$\rho = -0,18^*$	$\rho = -0,35^*$	-	-
pN		$\rho = 0,08$	-	-	$\rho = 0,22^*$
Инвазия СП		$\rho = 0,04$	-	$\rho = 0,08$	-
ЭПР	Фокальная	$\rho = 0,17^*$	$\rho = 0,31^*$	-	-
	Мультифокальная	$\rho = 0,36^*$	$\rho = 0,34^*$	-	-
	Инвазия капсулы	$\rho = 0,15^*$	$\rho = 0,27^*$	-	-
	Инвазия шейки МП	$\rho = 0,32^*$	$\rho = 0,32^*$	-	-
ПХК	Единичный	$\rho = 0,14$	$\rho = 0,14$	-	-
	Множественный	$\rho = 0,27^*$	$\rho = 0,27^*$	-	-
	Верхушка	$\rho = 0,14$	$\rho = 0,14$	-	-
	Задне-латеральный	$\rho = 0,18^*$	$\rho = 0,18^*$	-	-
	Основание ПЖ	$\rho = 0,13$	$\rho = 0,13$	-	-
	СП	$\rho = 0,15^*$	$\rho = 0,15^*$	$\rho = 0,22^*$	-

* – $p < 0,05$



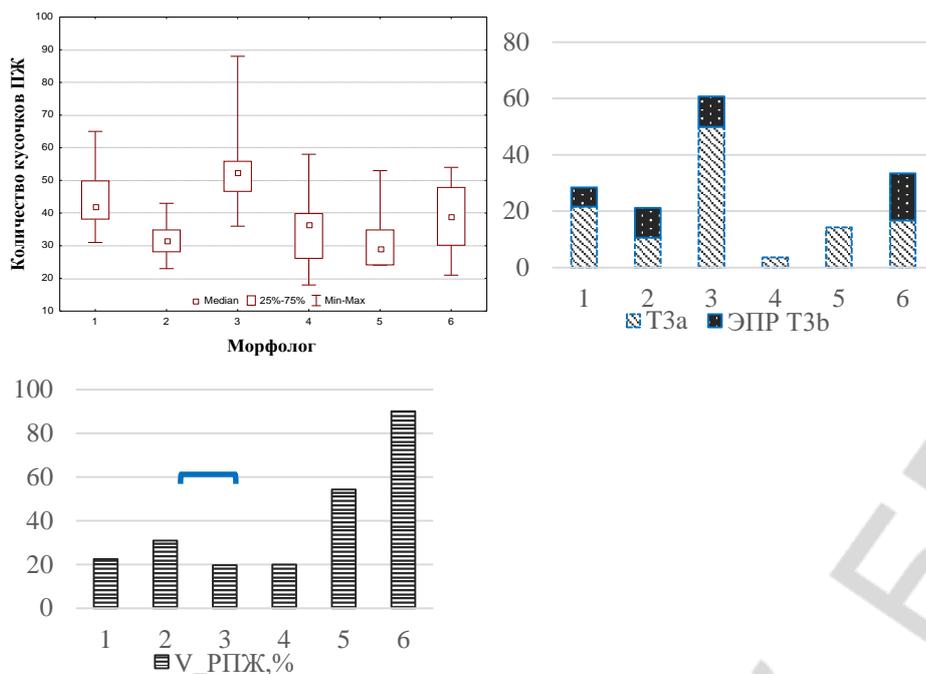


Рисунок 3 – Дисперсионный анализ объема вырезки в зависимости от морфолога (А); частота выявления ЭПР (Б) и регистрируемый объем РПЖ (В) в зависимости от морфолога

Выводы:

- Анализ предоперационного уровня ПСА и прогностических групп РПЖ в биопсийном материале выявил значимые корреляции с параметрами pTNM и степенью дифференцировки РПЖ в материале радикальных простатэктомий. Уровень ПСА $\geq 11,6$ нг/мл и GG ≥ 2 явились предикторами наличия местно-распространенного РПЖ с инвазией семенных пузырьков и регионарных метастазов.
- Одновременно, между группами локализованного РПЖ и РПЖ с признаками инвазии капсулы уровень ПСА и GG в биопсийном материале не имели значимых различий и не позволяли на предоперационном этапе дифференцировать локализованный РПЖ от местно-распространенного с инвазией капсулы.
- В биопсийном материале в 95% случаев РПЖ был представлен фокусами с суммой Глисона ≤ 7 . При этом категория GG в материале радикальных простатэктомий превышала таковую в биопсийном в 41% случаев.
- ПЖК был взаимосвязан с такими морфологическими параметрами в материале РПЭ как pT, наличием экстрапростатического распространения (в том числе инвазии СП), объемом РПЖ $> 14,6\%$ ткани ПЖ и характеризовался преимущественной локализацией в области верхушки, заднелатеральной поверхности ПЖ и основания/шейки мочевого пузыря и семенных пузырьков.
- Объем вырезки и исследование всей ткани ПЖ увеличивает вероятность выявления экстрапростатического распространения РПЖ и позитивного хирургического края, а также информативность параметра объема РПЖ.

Muradkhanau A.I., Rudishkin N.V.

**PREOPERATIVE PARAMETERS ANALYSIS, SURGERY AND
HISTOPATHOLOGY EXAMINATION QUALITY IN THE DIAGNOSIS AND
PROGNOSIS OF PROSTATE CANCER**

Tutors: M.D., PhD, Associate Professor V.A. Zakharava

Department of Pathology

Belarusian State Medical University, Minsk

Литература

1. Красный С.А. Скрининг рака предстательной железы в Республике Беларусь / С. А. Красный [и др]. – Минск: Принтхаус, 2015. – 160 с.: ил. 62. – ISBN 978-985-7112-05-0.
2. Семёнов С.А. Скрининг рака предстательной железы у молодых мужчин [Электронный ресурс] / С.А. Семёнов // Здоровоохранение: науч. – метод. журн. – 2017. – Режим доступа: <http://www.zdrav.by/> - (Дата обращения: 25.03.2018).
3. Epstein JI. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System [text]* / Epstein JI, Egevad L, Amin MB. et al. // Am J Surg Pathol. – 2016. – Vol. 40. – Suppl. 2. – P. 244-252.
4. Moch H. Tumours of the urinary system and male genital organs. WHO Classification of tumours/ Holder Moch, Peter A. Humphrey, Thomas M. Ulbright [et al.]; – Lyon: IARC Press, 2016.