

tions from the prostate-specific antigen working group // J. Clin. Oncol. — 1999; 17:3461–3467.

6. Goodin S., Rao K.V., DiPaola R.S. State-of-the-art treatment of metastatic hormone-refractory prostate cancer // Oncologist. — 2002; 7(4):360–370.

7. Rosental M.A. Advanced in the management of prostate cancer // Austral. N. Z. J. Med. — 2000; 30(5):593–599.

8. Isaacs J.T. The biology of hormone-refractory prostate cancer. Why does it develop? // Urol. Clin. North. Am. — 1999; 26:263–273.

9. Oh W.K., Kanthoff P.W. Management of hormone refractory prostate cancer: current standarts and future prostests // J. Urol. — 1998; 160:1220–1229.

10. Kirby R.S., Christmas T.J., Brawer M.K. et al. Prostate cancer // Second. edition. — 2001; 187–198.

## Положительный хирургический край при радикальной позадилоной простатэктомии: частота, прогностические факторы, медикаментозная профилактика

С.Б. Петров, С.А. Ракул

Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург

### *Positive Surgical Margin in Radical Retropubic Prostatectomy: Incidence and Prognostic Factors*

S.B. Petrov, S.A. Rakul

Military Medical Academy

*Increased incidence of radical prostatectomies in the treatment of patients with prostatic cancer (PC) necessitates analysis of causes of the disease relapses after surgery. Positive surgical margin (PSM) is considered as one of the main causes.*

*Aim — study of the incidence of PSM in patients with a history of retropubic radical prostatectomy for clinically local and locally disseminated PC and evaluation of prognostic factors.*

*The incidence of PSM was analyzed in 271 patients with a history of retropubic prostatectomy, with consideration for the preoperative level of PSA, tumor differentiation and dissemination; the efficiency of neoadjuvant therapy (NAT) for PSM reduction was evaluated.*

*PSM was detected in 84 (31.0%) patients. Significant criteria for PSM prognosis are clinical stage of disease, Glisson sum, and relative number of positive biopsy columns. NAT significantly reduced the incidence of PSM only in patients with local PC.*

*NAT is indicated for patients with clinical signs of extraprostatic extension. It is ineffective in patients with locally disseminated PC because it cannot change the incidence of PSM.*

Одним из основных методов лечения больных клинически локализованным раком предстательной железы (РПЖ) является радикальная простатэктомия (РПЭ). За последние 2 десятилетия ее роль значительно возросла, что обусловлено проведенным детальным изучением анатомии таза, совершенствованием хирургической техники, а также повышением качества ранней диагностики РПЖ [1]. Выявление при патоморфологическом исследовании в наружном крае макропрепарата предстательной железы (ПЖ) раковых клеток считают признаком положительного хирургического края (ПХК) [2–5]. Частота выявления ПХК после позадилоной РПЭ, по разным данным, составляет от единичных случаев до 70% и зависит от степени распространенности опухоли, ее дифференцировки, объема и локализации, предоперационного уровня простатспецифического антигена (ПСА), а также от опыта хирурга [6–11]. Наличие ПХК является одной из основных причин рецидива РПЖ у пациентов, перенесших РПЭ [12, 13]. По данным Epstein J. I. и соавт. [14], смертность пациентов, перенесших РПЭ, в течение 13,5 года при наличии ПХК составляет 40,0% и при отрицательном хирургическом

крае — только 10,0%. Различают 2 вида ПХК: экстра- и интрапростатический [15, 16]. В первом случае разрез проходит через опухоль, вышедшую за пределы простаты, во втором — непосредственно через ПЖ и опухоль, локализованную в ней. Интрапростатический ПХК еще называют ятрогенным, так как он нередко связан с погрешностями хирургической техники [17–19].

Целью исследования явилось изучение частоты ПХК у пациентов, перенесших позадилоную РПЭ по поводу клинически локализованного и местнораспространенного РПЖ, а также выявление прогностических факторов.

#### **Материал и методы**

В период с 1998 по 2005 г. наблюдали 271 пациента, которому в клинике урологии Военно-медицинской академии была выполнена позадилоная РПЭ с двусторонней тазовой лимфаденэктомией. Средний возраст респондентов составил 67 лет (41–80 лет): 28,37% были в возрасте до 60 лет, 55,35% — от 61 до 70 лет и 16,28% — старше 70 лет. Содержание ПСА сыворотки крови на момент операции составляло в среднем 13,24 нг/мл (3,26–50,0 нг/мл). Диагноз РПЖ установлен на основании трансрек-

тальной мультифокальной биопсии простаты под ультразвуковым наведением. Гистологическое исследование макропрепарата проводили по стандартной схеме.

Проанализировали частоту выявления ПХК в зависимости от дооперационного уровня ПСА, степени дифференцировки и распространенности опухоли, определенных при мультифокальной биопсии простаты. Кроме того, изучали эффективность неoadъювантной терапии (НАТ), применяемой в предоперационном периоде с целью снижения вероятности ПХК у пациентов с подозрением на наличие местно-распространенного процесса, в виде монотерапии препаратами из группы антиандрогенов (флуцином, андрокур) или аналогами гонадотропин-рилизинг-гормона (золадекс, бусерелин) в течение 3 мес.

**Результаты**

На первоначальном этапе исследования сопоставляли стадии РПЖ у обследованных в пред- и послеоперационном периоде (табл. 1).

Как следует из табл. 1, в предоперационном периоде у 251 (92,62%) из 271 больного был диагностирован клинически локализованный РПЖ (у 66 – Т1 и у 185 – Т2) и только у 20 (7,38%) – местно-распространенный процесс (Т3а). При патоморфологическом исследовании удаленного во время операции материала не обнаружен опухолевый рост в ПЖ (pT0) у 17 (6,27%) пациентов. Опухоль, ограниченная простатой (pT2), выявлена у 174 (64,21%) больных, распространенная за ее пределы (pT3) – у 78 (28,78%) и прорастающая в соседние анатомические структуры (pT4) – у 2 (0,74%). При гистологическом исследовании регионарных лимфатических узлов у 18 (6,64%) пациентов обнаружены метастазы (pN+). Следовательно, клиническая диагностика РПЖ в предоперационном периоде отличалась от послеоперационной (патоморфологической) преимущественным занижением степени распространенности и соответственно стадии онкологического процесса.

Таблица 1. Частота клинической и патоморфологической стадий РПЖ

Клиническая стадия	Количество больных		Патоморфологическая стадия			
	абс.	%	pT <sub>2</sub>	pT <sub>3</sub>	pT <sub>4</sub>	pT <sub>0</sub>
T <sub>1</sub>	66	24,35	46	13	—	7
T <sub>2</sub>	185	68,27	122	51	2	10
T <sub>3</sub>	20	7,38	6	14	—	—
Всего...	271	100	174	78	2	17

Таблица 2. Частота ПХК в зависимости от клинической стадии РПЖ

Клиническая стадия	Число больных	Частота ПХК	
		абс.	%
T <sub>1</sub>	66	12	18,18
T <sub>2</sub>	185	59	31,89
T <sub>2a</sub>	84	17	20,24
T <sub>2b</sub>	81	33	40,74
T <sub>2c</sub>	20	9	45,0
T <sub>3</sub>	20	13	65,0
Всего...	271	84	31,00

Таблица 3. Частота ПХК в зависимости от патоморфологической стадии РПЖ

Патоморфологическая стадия	Число больных	Частота ПХК	
		абс.	%
pT <sub>2</sub>	173	22	12,72
pT <sub>3</sub>	78	60	76,92
pT <sub>3a</sub>	46	32	69,57
pT <sub>3b</sub>	32	28	87,5
pT <sub>4</sub>	2	2	100
pT <sub>0</sub>	17	—	—
Всего...	271	84	31,00

ПХК выявлен у 84 (31,0%) больных. У 1/3 (29,76%) пациентов он располагался по заднебоковой поверхности простаты, у каждого 4-го (25,0%) – в области апекса, у каждого 5-го (19,05%) – в области шейки мочевого пузыря и только у 7,14% – на передней поверхности ПЖ. У оставшихся 16 (19,05%) больных ПХК был мультифокальным.

Изучали частоту ПХК в зависимости от стадии заболевания, выявленной клинически и патоморфологически. В табл. 2 представлена частота ПХК при различных клинически установленных стадиях РПЖ. При клинически локализованной форме аденокарци-

Таблица 4. Частота ПХК в зависимости от среднего КПС

ОППС, %	Число больных	Частота выявления ПХК	
		абс.	%
< 30	108	19	17,59
30–60	95	29	30,53
> 60	68	36	52,94

Таблица 5. Частота ПХК при НАТ

Патоморфологическая стадия	Число пациентов с НАТ	Частота ПХК при НАТ		Общая частота ПХК, %	p
		абс.	%		
pT <sub>2</sub>	24	1	4,17	12,72	≤ 0,001
pT <sub>3</sub>	29	23	82,76	76,92	> 0,05

номы ПХК обнаружен у 71 пациента: у 12 (18,75%) из 66 – в стадии T1, у 17 (20,24%) из 84 – в стадии T2a, у 33 (40,74%) из 81 – в стадии T2b и у 9 (45,0%) из 20 – в стадии T2c. При местно-распространенной форме онкологического заболевания он выявлен в 65,0% случаев (у 13 из 20 больных). Результаты сопоставления частоты ПХК и патоморфологической стадии приведены в табл. 3. При распространении опухоли в пределах простаты (pT2) ПХК выявлен у 22 (12,72%) из 173 пациентов, при экстрапростатической экстензии (pT3a) – у 32 (69,57%) из 46, при вовлечении в патологический процесс семенных пузырьков (pT3b) – у 28 (87,5%) из 32 и при прорастании опухоли в окружающие органы (pT4) – у 2 (100%). Следовательно, при диагностировании местно-распространенной аденокарциномы ПЖ имеет место высокий риск ПХК.

При анализе частоты ПХК у оперированных по поводу РПЖ с различными показателями ПСА сыворотки крови выявлено, что при уровне ПСА до 10 нг/мл он имел место в 30 (29,3%) из 103 случаев, а при более высоких его значениях – у 54 (32,14%) из 168 (p > 0,05). Следовательно, зависимость частоты ПХК от показателей ПСА сыворотки крови в предоперационном периоде не выявлена.

При изучении частоты ПХК у пациентов с разной степенью дифференцировки аденокарциномы простаты показано, что при сумме Глисона ≥ 7 ПХК обнаружен в 71,43% случаев (у 10 из 14), а при меньших ее значениях – более чем в 2 раза реже – в 28,79% (у 74 из 257; p ≤ 0,05). Следовательно, при низкодифференцированной аденокарциноме простаты имеется достоверно высокий риск выявления ПХК.

Существенного внимания заслуживают результаты изучения частоты ПХК у пациентов с РПЖ в зависимости от количества положительных столбиков (КПС), полученных при мультифокальной биопсии простаты. Их выражали в относительном показателе положитель-

ных столбиков (ОППС), который вычисляли по формуле:

$$\text{ОППС} = \frac{\text{КПС}}{\text{ОКС}} \times 100\%$$

где ОКС – общее количество столбиков, полученных при биопсии ПЖ.

Результаты указанных исследований приведены в табл. 4. У пациентов с ОППС < 30 % ПХК диагностирован в 17,59% случаев (у 19 из 108), с ОППС от 30 до 60% – в 30,53% случаев (у 29 из 95), а при ОППС > 60% – в 52,94% (у 36 из 68). Таким образом, частота ПХК достоверно зависит от объема онкологического

процесса в ПЖ, что отражается показателем КПС.

У 53 пациентов, у которых на основании пальпаторных и биопсийных данных был заподозрен местно-распространенный онкологический процесс (экстрапростатическая экстензия), с целью снижения частоты ПХК в течение 3 мес проводили неоадьювантную монотерапию антиандрогенами (флуцином, андрокур) или аналогами гонадотропин-рилизинг-гормона (золадекс, бусерелин). В табл. 5 приведена частота выявления ПХК при НАТ. При локализованной в простате опухоли (pT2) после проведенной предоперационной НАТ только у 1 (4,17%) из 24 больных был выявлен ПХК, тогда как общая частота его выявления составила 12,72%. При местно-распространенной (pT3) аденокарциноме у пациентов, получавших НАТ, ПХК выявлен в 82,76% случаев (у 23 из 29), а ее отсутствие – в 76,92%. Таким образом, после проведения НАТ частота ПХК достоверно снизилась в 3 раза у пациентов с локализованными опухолями простаты и не изменилась у больных с местно-распространенным процессом.

**Обсуждение**

ПХК является одним из основных факторов рецидива РПЖ после РПЭ [4, 20, 21]. В последние десятилетия отмечена отчетливая тенденция к снижению частоты ПХК, что обусловлено не только улучшением диагностики и стадирования РПЖ, но и совершенствованием хирургической техники и внедрением высокотехнологичных методик [10, 22]. Общая частота ПХК у оперированных нами по поводу аденокарциномы простаты больных составила 31,0%. Относительно высокий уровень его встречаемости объясняется запоздалой диагностикой заболевания вследствие поздней обращаемости пациентов (у 28,79% имела место стадия pT3), а также ошибками при стадировании онкологического про-

цесса (у каждого 5-го пациента с клинической стадией заболевания T1 и у каждого 3-го со стадией T2 наблюдалась экстрапростатическая экстензия). Наиболее часто ПХК выявлялся по заднебоковой поверхности и в области апекса простаты.

Нами была предпринята попытка выявления зависимости частоты ПХК от предоперационных клинических данных (уровень ПСА сыворотки крови, результаты биопсии простаты — КПС и сумма Глисона, клиническая стадия заболевания).

Установлена четкая связь частоты ПХК с клинической и патоморфологической стадией заболевания. При клинически локальном процессе опухоли ПХК в препарате выявлен практически у каждого 5-го оперированного в стадии T1 и T2a (в 18,75 и 20,24% случаев соответственно), в 2 раза чаще — после операции в стадии T2b и T2c (40,74 и 45,0% соответственно) и у 2/3 (65,0%) больных при местно-распространенной опухоли (T3). Патоморфологические исследования полностью подтверждают эти данные: при распространении опухоли в пределах простаты ПХК обнаружен у каждого 8-го обследованного (в 12,72% случаев), при экстрапростатической экстензии — более чем у 2/3 (69,57%), при вовлечении в патологический процесс семенных пузырьков — у 9/10 (87,5%) и при распространении опухоли на соседние органы — в 100% случаев. Столь высокая частота ПХК при распространении опухоли за пределы ПЖ объясняется невозможностью широкого иссечения тканей вокруг нее вследствие анатомических особенностей (относительно узкий малый таз, наличие костного кольца вокруг простаты).

Четкая корреляция показателей ПСА сыворотки крови с частотой ПХК не выявлена. Вместе с тем при высоких значениях этого маркера ПХК в макропрепаратах встречался несколько чаще, чем при низких. Весьма значимым показателем для прогноза ПХК является степень дифференцировки опухоли. При сумме Глисона  $\geq 7$  ПХК встречался более чем в 2 раза чаще, чем при более низких значениях ( $p < 0,01$ ).

Важным прогностическим критерием при прогнозировании ПХК является относительное количество положительных биопсийных столбиков, полу-

ченных при мультифокальной биопсии простаты. Если аденокарцинома ПЖ выявлена в 30,0% столбиков, то ПХК встречается почти у каждого 5-го больного, при 30,0–60,0% — у каждого 3-го и при большем их количестве — более чем у половины пациентов. Таким образом, при выявлении аденокарциномы простаты более чем в 60,0% столбиков имеется достоверно высокая вероятность обнаружения ПХК в макропрепарате.

НАТ у пациентов с раком простаты с целью снижения частоты ПХК впервые была предпринята в 1944 г. в виде орхэктомии перед РПЭ [23]. В настоящее время считают, что под влиянием НАТ усиливается апоптоз и снижается пролиферативная активность раковых клеток [24]. Вероятно, это обуславливает «down staging» (снижение стадии на фоне уменьшения объема опухоли), а также уменьшение объема ПЖ и локальную реакцию тканей, что позволяет хирургу более тщательно выделить простату из окружающих анатомических образований [25–27]. В проведенном нами исследовании установлено, что применение НАТ у пациентов с локализованной формой аденокарциномы ПЖ достоверно снижало частоту ПХК, тогда как при местно-распространенной форме заболевания — практически не изменяло вероятность его наличия в макропрепарате простаты после РПЭ.

Таким образом, клиническая стадия заболевания, сумма Глисона и относительное КПС являются значимыми критериями прогноза ПХК перед РПЭ. Пациентам с клиническими признаками экстрапростатической экстензии (клиническая стадия аденокарциномы простаты T2c и выше, или низкая степень ее дифференцировки — сумма Глисона  $\geq 7$ , или более 60% положительных столбиков при мультифокальной биопсии железы) показано проведение НАТ, что, возможно, уменьшит вероятность ПХК. Назначение НАТ одним препаратом длительностью до 3 мес больным с местно-распространенным РПЖ нецелесообразно вследствие отсутствия ее влияния на частоту ПХК. Очевидно, что необходимо проведение клинических исследований для определения длительности предоперационной терапии и возможного комбинированного использования препаратов с целью максимальной андрогенной блокады у пациентов с местно-распространенным РПЖ.

#### Литература

1. Wingo P.A., Guest J.L., McGinnis L. et al. Patterns of inpatient surgeries for the top four cancers in the United States, National Hospital Discharge Survey, 1988–95 // *Cancer Causes Control*. — 2000. — V. 11, № 6. — P. 497–512.
2. Epstein J.I. Evaluation of radical prostatectomy capsular margins of resection. The

- significance of margins designated as negative, closely approaching, and positive // *Amer. J. Surg. Path.* — 1990. — V. 14, № 7 — P. 626–632.
3. Ackerman D.A., Barry J.M., Wicklund R.A. et al. 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, № 6. — P. 1845–1850.
4. Ohori M., Wheeler T.M., Kattan M.W. et al. Prognostic significance of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens // *J. Urol.* — 1995. — V. 154, № 5. — P. 1818–1824.
5. D'Amico A.V., Whittington R.,

- Malkowicz S.B. et al. An analysis of the time course of postoperative prostate-specific antigen failure in patients with positive surgical margins: implications on the use of adjuvant therapy // *Urology*. — 1996. — V. 47, № 4 — P. 538–547.
6. Rosen M.A., Goldstone L., Lapin S. et al. Frequency and location of extracapsular extension and positive surgical margins in radical prostatectomy specimens // *J. Urol.* — 1992. — V. 148, № 2, Pt. 1. — P. 331–337.
7. Watson R.B., Civantos F., Soloway M.S. Positive surgical margins with radical prostatectomy: detailed pathological analysis and prognosis // *Urology*. — 1996. — V. 48, № 1. — P. 80–90.
8. Tigrani V.S., Bhargava V., Shinohara K., Presti J.C.Jr. Number of positive systematic sextant biopsies predicts surgical margin status at radical prostatectomy // *Urology*. — 1999. — V. 54, № 4. — P. 689–693.
9. Gao X., Mohideen N., Flanigan R.C. The extent of biopsy involvement as an independent predictor of extraprostatic extension and surgical margin status in low risk prostate cancer: implications for treatment selection // *J. Urol.* — 2000. — V. 164, № 6. — P. 1982–1986.
10. Horsch R., Jung H., G?tz T. et al. Radical perineal prostatectomy — a single institution study on prospectively controlled results in a consecutive series of 1220 cases // *Eur. Urol.* — 2005. — V. 4, № 3. — P. 102.
11. Patel V. Histopathologic outcomes of robotic radical prostatectomy 400 cases // *Eur. Urol.* — 2005. — V. 4, № 3. — P. 10.
12. Grossfeld G.D., Chang J.J., Broering J.M. et al. Impact of positive surgical margins on prostate cancer recurrence and the use of secondary cancer treatment: data from the CAPSURE database // *J. Urol.* — 2000. — V. 163, № 4. — P. 1171–1177.
13. Pettus J.A., Weight C.J., Thompson C.J. et al. Biochemical failure in men following radical retropubic prostatectomy: impact of surgical margin status and location // *J. Urol.* — 2004. — V. 171, № 1. — P. 129–132.
14. Epstein J.I., Carmichael M.J., Pizov G., Walsh, P.C. Influence of capsular penetration on progression following radical prostatectomy: a study of 196 cases with long-term followup // *J. Urol.* — 1993. — V. 150, № 1. — P. 135–141.
15. Stamey T.A., Villers A.A., McNeal J.E. et al. Positive surgical margins at radical prostatectomy: importance of the apical dissection // *J. Urol.* — 1990. — V. 143, № 6. — P. 1166–1172.
16. Voges G.E., McNeal J.E., Redwine E.A. et al. Morphologic analysis of surgical margins with positive findings in prostatectomy for adenocarcinoma of the prostate // *Cancer*. — 1992. — V. 69, № 2. — P. 520–526.
17. Weldon V.E., Tavel F.R., Neuwirth H. et al. Patterns of positive specimen margins and detectable prostate specific antigen after radical perineal prostatectomy // *J. Urol.* — 1995. — V. 153, № 5. — P. 1565–1569.
18. Stephenson R.A., Middleton R.G., Abbott T.M.: Wide excision (nonnerve sparing) radical retropubic prostatectomy using an initial perirectal dissection // *J. Urol.* — 1997. — V. 157, № 1. — P. 251–255.
19. Shuford M.D., Cookson M.S., Chang S.S. et al. Adverse prognostic significance of capsular incision with radical retropubic prostatectomy // *J. Urol.* — 2004. — V. 172, № 1. — P. 119–123.
20. Iselin C.E., Robertson J.E., Paulson D.F. Radical perineal prostatectomy: oncological outcome during a 20-year period // *J. Urol.* — 1999. — V. 161, № 1. — P. 163–168.
21. Barocas D.A., Han M., Epstein J.I. et al. Does capsular incision at radical retropubic prostatectomy affect disease-free survival in otherwise organ-confined prostate cancer? // *Urology*. — 2001. — V. 58, № 5. — P. 746–751.
22. Swindle P., Eastham J.A., Ohori M. et al. Do margins matter? The prognostic significance of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens // *J. Urol.* — 2005. — V. 174, № 3. — P. 903–907.
23. Vallet B.B. Radical perineal prostatectomy subsequent to bilateral orchiectomy // *Del. Med. J.* — 1944. — V. 6. — P. 19.
24. Polito M., Muzzonigro G., Minardi D. et al. Effects of neoadjuvant androgen deprivation therapy on prostatic cancer // *Eur. Urol.* — 1996. — V. 30, Suppl. 1. — P. 26–31.
25. Soloway M.S. Role of induction androgen deprivation before radical prostatectomy // *Semin. Urol.* — 1995. — V. 13, № 2. — P. 142–147.
26. Civantos F., Soloway M.S., Pinto J.E. Histopathological effects of androgen deprivation in prostatic cancer // *Semin. Urol. Oncol.* — 1996. — V. 14, № 2, Suppl. 2. — P. 22–31.
27. Witjes, W. P., Schulman, C. C., Debruyne, F. M. Preliminary results of a prospective randomized study comparing radical prostatectomy versus radical prostatectomy associated with neoadjuvant hormonal combination therapy in T2-3 N0 M0 prostatic carcinoma // *Urology*. — 1997. — V. 49, № 3A, Suppl. — P. 65–69.

## Лечение болевого синдрома с помощью хлорида стронция-89 у больных раком предстательной железы с метастазами в кости

А.Д. Рыжков, Р.И. Габуня, С.В. Ширяев

ГУ РОИЦ им. Н.Н. Блохина РАМН

*Strontium-89 Chloride Treatment of Pain Syndrome in Patients with Prostatic Cancer Metastasizing into Bones*

*A.D. Ryzhkov, R.I. Gabunia, S.V. Shiryayev*

*N.N. Blokhin Oncological Research Center, Russian Academy of Medical Sciences*

*Aim — to evaluate the clinical efficiency of strontium-89 chloride in the treatment of pain syndrome in patients with prostatic cancer (PC) with metastases in the bones.*

*99 patients with PC metastases to the bones were examined. Analgesic and antitumor effects of strontium-89 chloride were evaluated. Analgesic effect was noted in 73% of patients with hormone-resistant PC and 92% of patients receiving hormone therapy and biphosphonates, in whom the drug effect did not depend on the extent of tumor involvement. No effect was observed mainly in the patients with lytic lesions. Strontium-89 chloride contributes to bone tissue repair.*