

## Факторы прогноза биохимического рецидива локализованного и местно-распространенного рака простаты после радикальной простатэктомии\*

В.А. Черняев<sup>1</sup>, В.Б. Матвеев<sup>2</sup>, М.И. Волкова<sup>2</sup>, З.Н. Никифорова<sup>3</sup>, В.Е. Шевченко<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Кафедра онкологии ФПДО МГМСУ;

<sup>2</sup>отделение урологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН;

<sup>3</sup>лаборатория онкопротеомики отделения профилактики и эпидемиологии опухолей НИИ канцерогенеза ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва

Контакты: Виталий Александрович Черняев [cherarc@gmail.com](mailto:cherarc@gmail.com)

**Цель исследования:** выявить факторы прогноза биохимического рецидива у больных раком предстательной железы, подвергнутых радикальной простатэктомии.

**Материалы и методы.** Проанализированы результаты лечения 386 больных раком предстательной железы T2-4N0-1M0, подвергнутых радикальной простатэктомии (РПЭ) в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, в период с 1997 по 2011 г. Медиана возраста – 61,0 года. Медиана концентрации простатспецифического антигена (ПСА) до лечения – 10,3 нг/мл. У 77 больных проводилась количественная оценка плазменного содержания VEGF, VEGFR2, VEGFR3, TGF-β1, CD105, IL-6 методом ELISA до операции. Всем больным выполнена РПЭ. Категория pT расценена как pT2 у 228 (59,1%), pT3 – у 144 (37,3%), pT4 – у 14 (3,6%) больных; категория pN+ диагностирована в 34 (8,8%) случаях. Сумма баллов по шкале Глисона (индекс Глисона) < 7 выявлена у 254 (65,8%), ≥ 7 – у 132 (34,2%) пациентов. Перинеуральная инвазия имела место в 188 (48,7%), ангиолимфатическая – в 126 (32,6%) случаях. Медиана наблюдения – 30,5 (12–164) мес.

**Результаты.** Рецидивы зарегистрированы у 64 (16,6%) из 386 больных в среднем через 17,6 мес после операции. В многофакторном анализе выявлена независимая прогностическая значимость уровня ПСА (отношение рисков (ОР) 0,161 (95% ДИ 0,058–0,449);  $p = 0,001$ ), операционного индекса Глисона (ОР 0,496 (95% ДИ 0,268–0,917);  $p = 0,025$ ) и категории pN (ОР 0,415 (95% ДИ 0,181–0,955);  $p = 0,039$ ). В зависимости от числа независимых факторов риска развития ПСА-рецидива пациенты разделены на группы хорошего (0 факторов), промежуточного (1 фактор), плохого (2 фактора) и очень плохого (3 фактора) прогноза. Предсказательная точность модели – 0,720 (95% ДИ 0,656–0,784). Высокие дооперационные плазменные концентрации VEGF (≥ 67 пкг/мл) ( $p = 0,005$ ), VEGFR2 (≥ 3149 пкг/мл) ( $p = 0,036$ ), VEGFR3 (≥ 2268 пкг/мл) ( $p = 0,001$ ), TGF-β1 (≥ 14473 пкг/мл) ( $p = 0,052$ ) являлись факторами неблагоприятного прогноза выживаемости без ПСА-рецидива.

**Заключение.** Независимыми факторами риска ПСА-рецидива после радикальной простатэктомии являются ПСА, операционный индекс Глисона и категория pN. Сочетанное использование данных признаков позволяет прогнозировать биохимическое прогрессирование с точностью 0,720. Предоперационные концентрации VEGF, VEGFR2, VEGFR3, TGF-β1 в плазме крови потенциально являются перспективными маркерами биохимического рецидива РПЭ после хирургического лечения и нуждаются в дальнейшем изучении.

**Ключевые слова:** рак предстательной железы, радикальная простатэктомия, биохимический рецидив, VEGF, VEGFR2, VEGFR3, TGF-β1

### Prognostic factors of biochemical recurrence after radical prostatectomy for localized and locally-advanced prostate cancer

V.A. Chernyaev<sup>1</sup>, V.B. Matveev<sup>2</sup>, M.I. Volkova<sup>2</sup>, Z.N. Nikiforova<sup>3</sup>, V.E. Shevchenko<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of oncology FPDO MGMSU;

<sup>2</sup>department of urology N.N. Blokhin Cancer research center;

<sup>3</sup>oncoproteomics laboratory research institute of Cancerogenesis N.N. Blokhin Cancer research center, Moscow

**Purpose.** To reveal prognostic factors of PSA-failure following radical prostatectomy in patients with localized and locally-advanced prostate cancer.

**Materials and methods.** Medical data of 386 consecutive patients with localized and locally-advanced prostate cancer who underwent radical prostatectomy from 1997 to 2011 were analyzed. Median age was 61.0 years. Median PSA before surgery – 10.3 ng/ml. Plasma levels of VEGF, VEGFR2, VEGFR3, TGF-β1, CD105, IL-6 were measured using Enzyme Linked-Immuno-Sorbent Assay (ELISA) before radical prostatectomy in 77 patients. Postoperatively the tumours were categorized as pT2 in 228 (59.1%), pT3 – in 144 (37.3%), pT4 – in 14 (3.6%); pN+ – in 34 (8.8%) cases. Gleason score < 7 was present in 254 (65.8%), ≥ 7 – in 132 (34.2%) specimens. Perineural invasion was identified in 188 (48.7%), angiolymphatic invasion – in 126 (32.6) cases.

**Results.** Biochemical recurrence occurred in 64 (16.6%) out of 386 patients at a median follow-up of 30.5 (12–164) months. Independent predictors of biochemical recurrence were PSA (HR 0.161 (95% CI:0.058–0.449);  $p = 0.001$ ), Gleason sum in surgical specimens (HR 0.496

\* Данное исследование было проведено благодаря гранту, полученному Российским обществом онкоурологов.

(95% CI: 0.268–0.917);  $p = 0.025$ ),  $pN$  (HR 0.415 (95% CI: 0.181–0.955);  $p = 0.039$ ). The patients were divided into 3 prognostic groups: good (0 factor), intermediate (1 factor), poor (2 factors) and very poor (3 factors) (AUC – 0.720 (95% CI: 0.656–0.784)). High preoperative levels VEGF ( $\geq 67$  pg/ml) ( $p = 0.005$ ), VEGFR2 ( $\geq 3149$  pg/ml) ( $p = 0.036$ ), VEGFR3 ( $\geq 2268$  pg/ml) ( $p = 0.001$ ), TGF- $\beta$ 1 ( $\geq 14473$  pg/ml) ( $p = 0.052$ ) were identified as unfavorable prognostic factors for survival without PSA-failure.

**Conclusion.** Independent prognostic factors of biochemical recurrence after prostatectomy were PSA, Gleason sum and  $pN$ . Joint effect of the factors allows to predict PSA-relapse with accuracy 0.720. Preoperative serum levels VEGF, VEGFR2, VEGFR3, TGF- $\beta$ 1 potentially are perspective markers for PSA-failure after surgical treatment prostate cancer, further trials are needed.

**Key words:** prostate cancer, radical prostatectomy, biochemical recurrence, VEGF, VEGFR2, VEGFR3, TGF- $\beta$ 1

Внедрение в широкую клиническую практику определения уровня простатического специфического антигена (ПСА) привело к увеличению доли локализованных форм рака предстательной железы (РПЖ) среди впервые выявленных случаев заболевания. В связи с этим значительно увеличилось количество кандидатов для радикального лечения, в том числе – хирургического. У 15–30% больных, подвергнутых радикальной простатэктомии (РПЭ), при наблюдении в течение 5 лет и более отмечается повышение уровня ПСА [1, 2], что расценивается как биохимический рецидив РПЖ. У 34% пациентов повышение ПСА транслируется в появление клинически определяемых метастазов, которые в 43% случаев служат причиной смерти [2]. Теоретически больные группы высокого риска должны находиться под более тщательным наблюдением или могут являться кандидатами для адъювантной терапии с целью улучшения результатов лечения. В связи с этим весьма актуально выделение группы больных, имеющих высокий риск развития биохимического рецидива РПЖ после РПЭ.

**Цель исследования** – выявление факторов риска биохимического рецидива РПЖ после РПЭ.

#### Материалы и методы

В исследовании проанализированы результаты лечения 386 больных локализованным и местно-распространенным РПЖ, подвергнутых РПЭ в урологическом отделении ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН в период с 1997 по 2011 г. Медиана возраста  $61,0 \pm 6,4$  (43–74) года (моложе 60 лет – 40,4%, 60 лет и старше – 59,6%). Медиана концентрации ПСА до начала лечения составила  $10,3 \pm 12,4$  нг/мл (ПСА < 10 нг/мл – 186 (48,1%) случаев, ПСА  $\geq 10$  нг/мл – 200 (51,9%) случаев). Категория сТ расценена как сТ1 у 67 (17,3%), сТ2 – у 283 (73,1%), сТ3 – у 37 (9,6%) из 386 больных. Отдаленных метастазов не выявлено ни в одном случае. Во всех наблюдениях до начала лечения верифицирована аденокарцинома (сумма баллов по шкале Глисона (индекс Глисона) < 7 – у 227 (71,76%) пациентов,  $\geq 7$  – у 109 (28,25%) больных).

Всем 386 больным выполнена позадилоная РПЭ (с неoadъювантной гормонотерапией (ГТ) агонистами лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона (ЛГРГ), назначенной по месту первичного обращения за меди-

цинской помощью, – 62 (16,1%). Хирургическое вмешательство включало удаление предстательной железы (ПЖ) с семенными пузырьками и двустороннюю тазовую лимфаденэктомию. Нервосберегающая простатэктомия выполнена 121 (31,3%) пациенту (в 84 (21,8%) случаях сохранены сосудисто-нервные пучки с 2, в 37 (9,5%) – с 1 стороны). С целью улучшения функциональных результатов хирургического лечения в 233 (60,4%) случаях проведено сохранение шейки мочевого пузыря (МП) по разработанной в клинике методике.

Семидесяти семи пациентам проведена оценка плазменных концентраций сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), его рецепторов 2-го и 3-го типов (VEGFR2 и VEGFR3), трансформирующего фактора роста  $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1) и его корецептора CD105 (Endoglin), а также интерлейкина-6 (IL-6) с помощью Enzyme Linked-Immuno-Sorbent Assay (ELISA) до операции.

Медиана наблюдения составила 30,5 (12–164) мес. Продолжительность жизни оценивали с первого дня лечения РПЖ до последнего дня наблюдения или смерти. Биохимическим рецидивом у оперированных больных считали уровень ПСА > 0,2 нг/мл. Анализ результатов проводили при использовании блока статистических программ SPSS 13.0 для Windows. Статистическую взаимосвязь уровня молекулярных маркеров и ПСА-рецидива оценивали с помощью корреляционного анализа. Строили ROC-кривые, оценивающие точность прогнозирования ПСА-рецидива на основании концентрации потенциальных маркеров. По координатам ROC-кривых выделяли пороговое значение концентрации маркеров. Общую (ОВ) и специфическую выживаемость оценивали по методу Каплана–Майера, различия выживаемости определяли с помощью log-rank-теста. Для выявления прогностически значимых для выживаемости факторов использовали одно- и многофакторный регрессионный анализ Cox.

#### Результаты

При гистологическом исследовании во всех 386 случаях подтверждено наличие аденокарциномы. Индекс Глисона  $\geq 7$  выявлен в 132 (34,2%) наблюдениях. Несоответствие биопсийного и операционного индексов Глисона отмечено в 25,2% случаев. Категория рТ расценена как рТ2 у 223 (57,8%), рТ3 – у 144 (37,3%),

**Таблица 1.** Факторы прогноза выживаемости без биохимического рецидива у больных РПЖ, подвергнутых РПЭ

Фактор	Log-rank-тест, <i>p</i>	Регрессионный анализ	
		P-value	ОР (95 % ДИ)
ПСА < 10 нг/мл против ≥ 10 нг/мл	< 0,0001	< 0,0001	0,161 (0,058–0,449)
Индекс Глисона по данным биопсии < 7 против ≥ 7	< 0,0001	0,398	0,767 (0,415–1,418)
cT1-cT2 против cT3	0,059	0,187	1,923 (0,728–5,083)
Неоадьювантная ГТ	0,323	0,896	0,957 (0,494–1,853)
Сохранение шейки МП	0,691	0,609	0,855 (0,470–1,556)
Сохранение нервных пучков	0,140	0,929	0,972 (0,514–1,837)
Операционный индекс Глисона < 7 против ≥ 7	< 0,0001	0,025	0,496 (0,268–0,917)
Проращение капсулы ПЖ	0,051	0,835	0,871 (0,238–3,185)
Перинеуральная инвазия	0,003	0,610	0,809 (0,359–1,823)
Инвазия в семенные пузырьки	< 0,0001	0,699	0,856 (0,389–1,885)
Ангиолимфатическая инвазия	0,003	0,649	0,831 (0,374–1,843)
pN0 vs pN+	< 0,0001	0,039	0,415 (0,181–0,955)
Положительный хирургический край	0,535	0,194	1,919 (0,718–5,129)

pT4 – у 14 (3,6%) больных. Распространение опухоли за пределы капсулы ПЖ зарегистрировано в 153 (39,6%) случаях (фокальное – 12 (3,1%), протяженное – 141 (36,5%)). Расхождение значений категорий cT и pT имело место в 147 (38,1%) наблюдениях. Перинеуральная инвазия выявлена в 188 (48,7%), ангиолимфатическая – в 126 (32,6%) из 386 препаратов. Регионарные метастазы (категория pN+) верифицированы у 34 (8,8%) больных (поражение 2 и более лимфатических узлов (ЛУ) – 12 (3,1%)). Несоответствие категории cN стадии pN выявлено в 33 (8,5%) из 386 случаев, при этом у пациентов с клинически отрицательными ЛУ выявлены регионарные метастазы. Наличие опухолевых клеток по краю резекции (положительный хирургический край) выявлено в 44 (11,4%) из 386 наблюдений.

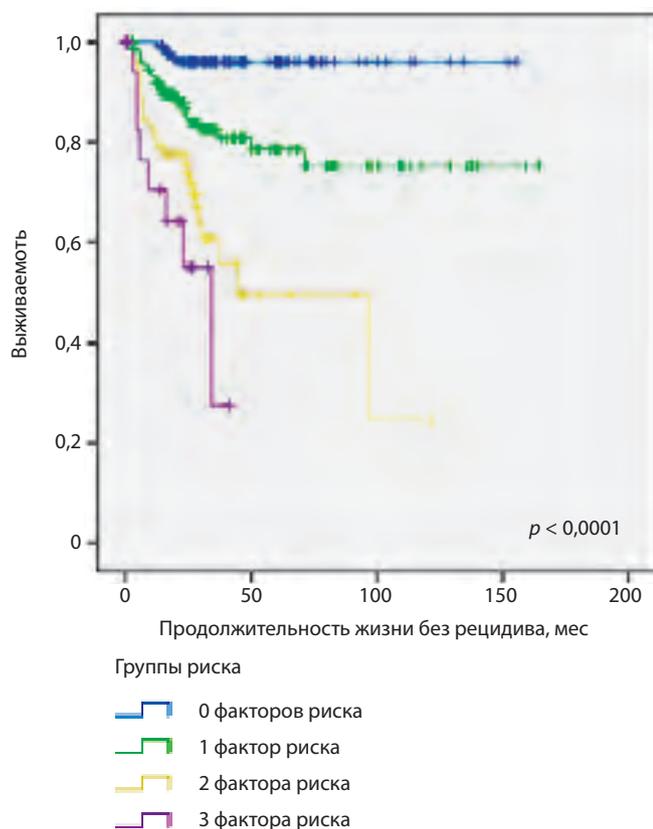
Рецидивы зарегистрированы у 64 (16,6%) из 386 больных в среднем через  $17,6 \pm 16,4$  мес после окончания лечения. Только ПСА-рецидив выявлен у 50 (12,9%), местный рецидив – у 9 (2,3%), отдаленные метастазы – у 5 (1,3%) больных. Двадцать четыре пациента (9 – с локальными рецидивами и 15 – с ПСА-рецидивом, источником которого считали зону первичной опухоли после РПЭ), имеющих ПСА < 1,5 нг/мл, получали спасительную дистанционную лучевую терапию (ДЛТ) (суммарная очаговая доза 68–70 Гр). В 34 случаях (5 – с метастазами и 29 – с ПСА-рецидивом, обусловленным диссеминацией опухолевого процесса) проводили ГТ агонистами ЛГРГ (немедленную – в 12, отсроченную – в 22 случаях).

Из 386 больных, включенных в исследование, 383 (99,2%) живы (319 (82,6%) – без признаков болезни, 54 (13,9%) – с ПСА-рецидивом, 10 (2,6%) – с метастазами), 3 (0,9%) – умерли (2 (0,6%) – от рака, 1 (0,3%) – от тромбоэмболии легочной артерии после РПЭ). Пятилетняя ОВ в группе 386 больных составила 99,5%, специфическая – 99,7%, выживаемость без ПСА-рецидива – 78,7%.

По данным однофакторного анализа, на выживаемость без ПСА-рецидива после РПЭ благоприятно влияют дооперационный и послеоперационный индекс Глисона < 7 ( $p < 0,0001$ ), ПСА до операции

**Таблица 2.** Выживаемость без ПСА-рецидива в зависимости от предоперационной концентрации молекулярных маркеров

Маркер	5-летняя выживаемость без ПСА-рецидива, %	<i>p</i>
VEGF < 67 пкг/мл VEGF ≥ 67 пкг/мл	65,5 0	0,005
VEGFR2 > 3149 пкг/мл VEGFR2 ≤ 3149 пкг/мл	92,7 33,7	0,036
VEGFR3 > 2268 пкг/мл VEGFR3 ≤ 2268 пкг/мл	100,0 33,8	0,001
TGF-β1 > 14473 пкг/мл TGF-β1 ≤ 14473 пкг/мл	91,2 34,3	0,052
IL-6 > 17 пкг/мл IL-6 ≤ 17 пкг/мл	83,9 71,1	0,341



Выживаемость без ПСА-рецидива в зависимости от числа независимых факторов риска

$< 10$  нг/мл ( $p < 0,0001$ ), отсутствие инвазии в семенные пузырьки ( $p < 0,0001$ ), перинеуральной ( $p = 0,003$ ) и ангиолимфатической инвазии ( $p = 0,003$ ), а также категория рN0 ( $p < 0,0001$ ). Проведение неoadъювантной ГТ не оказывало влияния на выживаемость без биохимического рецидива. Сохранение функционально значимых зон (нервных пучков и шейки МП) не ухудшало результатов хирургического лечения. В многофакторном анализе подтверждена независимая прогностическая значимость уровня ПСА (отношение рисков (ОР) 0,161 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,058–0,449);  $p = 0,001$ ), операционного индекса Глисона (ОР 0,496 (95% ДИ 0,268–0,917);  $p = 0,025$ ) и категории рN0 (ОР 0,415 (95% ДИ 0,181–0,955);  $p = 0,039$ ) (табл. 1). В зависимости от числа независимых факторов риска развития ПСА-рецидива пациенты разделены на группы хорошего (0 факторов), промежуточного (1 фактор), плохого (2 фактора) и очень плохого (3 фактора) прогноза. Показатели безрецидивной выживаемости (БРВ) для данных групп достоверно различаются (рисунок). Предсказательная точность предложенной модели – 0,720 (95% ДИ 0,656–0,784).

У 77 больных, у которых оценивали уровень потенциальных молекулярных маркеров, факторами

неблагоприятного прогноза ПСА-рецидива РПЖ являлись: высокие дооперационные плазменные концентрации VEGF ( $\geq 67$  пкг/мл) ( $p = 0,005$ ), VEGFR2 ( $\geq 3149$  пкг/мл) ( $p = 0,036$ ), VEGFR3 ( $\geq 2268$  пкг/мл) ( $p = 0,001$ ), TGF- $\beta$ 1 ( $\geq 14473$  пкг/мл) ( $p = 0,052$ ) (табл. 2). Влияния уровней CD105, IL-6 на прогноз не выявлено.

### Обсуждение

При большинстве злокачественных опухолей постепенно стандартной стратегией становится риск-адаптированная терапия, позволяющая исключить чрезмерно активное наблюдение и/или токсичное лечение у пациентов с низкой вероятностью прогрессирования и, напротив, улучшить результаты в группе высокого риска за счет применения более агрессивных лечебных подходов. В связи с этим большой интерес вызывают исследования, направленные на выделение факторов риска и моделирование вероятности прогрессирования заболевания, в том числе у радикально оперированных больных РПЖ [3–7].

Предоперационный уровень ПСА, коррелирующий со степенью распространенности РПЖ, является общепризнанным фактором прогноза рецидива заболевания. Наиболее часто применяемым пограничным значением является 10 нг/мл; также упоминаются 15 и 20 нг/мл [3–7]. При анализе нашей серии наблюдений концентрация ПСА  $\geq 10$  нг/мл до лечения считалась независимым фактором неблагоприятного прогноза биохимического рецидива.

Логично было бы предположить, что местная распространенность (категория Т) опухолевого процесса должна коррелировать с риском прогрессирования заболевания. Однако в нашей серии наблюдений клинические данные (категории сТ и сN<sub>1</sub>) обладали крайне низкой значимостью в отношении прогнозирования вероятности ПСА-рецидива после РПЭ. Наиболее вероятным объяснением этому факту служит высокая частота ошибок стадирования. По данным разных авторов, при морфологическом исследовании операционного материала в 30–50% случаев опухоли сТ<sub>2</sub> расцениваются как рТ<sub>3</sub>, а 10–15% больных с категорией сТ<sub>3</sub> имеют патологическую стадию рТ<sub>4</sub>. В нашей серии наблюдений несоответствие клинических и морфологических данных (категории сТ и рТ) зарегистрировано в 38,1% случаев. Частота клинического занижения категории N доходит до 20–40% [8], в нашем исследовании – в 8,5%. Неверная оценка стадии заболевания нивелирует предикторную значимость дооперационных данных о распространенности первичной опухоли и наличия регионарных метастазов.

Морфологически верифицированное распространение опухоли за пределы капсулы ПЖ ассоциировано с повышением риска биохимического прогрессирования заболевания ( $p = 0,051$ ). Мы не выявили

зависимости прогноза от протяженности экстракапсулярной экстензии ( $p = 0,563$ ), хотя некоторые исследователи полагают, что клинически значима лишь протяженная транскапсулярная инвазия [9]. Вростание опухоли в семенные пузырьки у наших пациентов оказывало значимое неблагоприятное влияние на риск ПСА-рецидива, что подтверждается данными большинства исследователей [3–7]. Категория pN+ ассоциирована с резким ухудшением прогноза оперированных больных. Пятилетняя БРВ пациентов с регионарными метастазами составляет 25–56 % [10]. В нашей серии наблюдений категория pN+ являлась независимым фактором неблагоприятного прогноза и приводила к достоверному снижению 5-летней выживаемости без биохимического рецидива ( $p = 0,039$ ).

Распространение опухоли по просвету кровеносных и лимфатических сосудов – наиболее вероятный механизм метастазирования РПЖ. Не удивительно, что наличие ангиолимфатической инвазии приводило к снижению выживаемости без ПСА-рецидива у наших пациентов. В исследовании A. de la Taille et al. ( $n = 241$ ) выживаемость без ПСА-рецидива у больных с сосудистой инвазией также была значительно меньше, чем в группе, не имевшей данного фактора риска (30,1 и 92,5 % соответственно,  $p = 0,0001$ ) [11]. Это согласуется с данными M. Maу, в серии наблюдений которого ( $n = 412$ ) данные показатели составили 38,3 и 87,3 % соответственно ( $p < 0,001$ ) [12]. Несмотря на то, что большинство авторов отмечают прогностическое значение ангиолимфатической инвазии, в ряде исследований, в том числе в нашей серии наблюдений, данный признак является фактором прогноза ПСА-рецидива только в однофакторном анализе.

Перинеуральная опухолевая инвазия, являющаяся одним из механизмов экстракапсулярного распространения РПЖ, была ассоциирована с достоверным уменьшением выживаемости без ПСА-рецидива в нашей серии наблюдений ( $p = 0,003$ ). Аналогично в исследовании N. Maу и соавт. данный признак приводил к снижению 5-летней выживаемости без признаков прогрессирования с  $94 \pm 2$  до  $70 \pm 3$  % ( $p < 0,001$ ) [13]. Faruk Özcan отметил уменьшение медианы времени до прогрессирования при выявлении опухолевого роста по ходу нервных волокон с 73 до 56 мес ( $p < 0,001$ ) [14]. Наличие перинеуральной инвазии сопряжено с более агрессивным течением патологического процесса.

Индекс Глисона с пограничным значением 7 – общепризнанный фактор прогноза при РПЖ [3–7]. При оценке риска прогрессирования заболевания после РПЭ следует ориентироваться на операционный индекс Глисона, имеющий, по нашим данным, самостоятельную предикторную ценность. Высокая частота расхождения результатов оценки степени злокачественности аденокарциномы ПЖ в биопсийном и опе-

рационном материале, достигающая 25–37% [8], резко снижает предсказательную значимость дооперационного индекса Глисона.

Неoadъювантная ГТ, по нашим данным, не оказывает влияния на прогноз заболевания у пациентов, подвергнутых РПЭ. Это подтверждается результатами ряда рандомизированных исследований и крупного метаанализа [15].

С целью улучшения функциональных результатов радикальной простатэктомии в отношении сохранения потенции и удержания мочи в нашей клинике применяются хирургические методики, сберегающие функционально значимые зоны, такие как нервные пучки, расположенные на дорзолатеральной поверхности простаты, и шейку МП. Теоретически, подобный подход может быть ассоциирован с повышением риска оставления опухолевых клеток по краю разреза и увеличением вероятности рецидива заболевания. Тем не менее, по данным разных авторов, выполнение нервосберегающих и шейкосберегающих операций не оказывает влияния на частоту обнаружения опухоли по краю разреза и риск ПСА-рецидива [16, 17], что согласуется с нашими данными. Адекватный отбор кандидатов для подобных вмешательств (ПСА  $< 10$  нг/мл, сТ  $< 3$ Тз, показатель Глисона  $< 7$ ) дает возможность добиться оптимальных функциональных результатов без ущерба выживаемости.

В разных сериях наблюдений положительный хирургический край выявляется в 10–37% случаев [18, 19], что согласуется с нашими данными (11,4%). Наличие опухолевых клеток по краю разреза не всегда приводит к продолженному росту опухоли. Так, в серии M.A. Simon частота положительного края резекции у 936 больных составила 37 %, при этом ПСА-рецидив при медиане наблюдения 45 мес развился только в 19 % случаев [18]. По результатам анализа данных SEER ( $n = 65633$ ), клетки опухоли по краю разреза (21,2%) служат независимым фактором неблагоприятного прогноза специфической летальности, повышая риск смерти от РПЖ в 2,6 раза [19]. В нашем исследовании положительный край резекции не влиял на выживаемость без биохимического рецидива, что может быть обусловлено как недостаточным временем наблюдения, так и рядом других факторов. Так, по данным анализа результатов 1268 РПЭ, положительный хирургический край снижает 7-летнюю выживаемость без ПСА-рецидива только в группах промежуточного и плохого прогноза, не влияя на данный показатель у больных группы хорошего прогноза [20]. S. Shikanov и соавт. показали, что неблагоприятным влиянием на риск биохимического рецидива обладает только протяженный ( $\geq 1$  мм) положительный край резекции, тогда как прогнозы пациентов с отсутствием клеток опухоли в хирургическом разрезе и больных с протяженностью положительного края  $< 1$  мм не раз-

личаются [21]. Также опубликованы данные, свидетельствующие о прогностической значимости числа положительных краев после РПЭ [22].

В настоящее время предложен целый ряд прогностических моделей, позволяющих рассчитать риск биохимического рецидива РПЖ после хирургического лечения на основании данных дооперационного обследования (ПСА, категория сТ, число положительных биопсийных столбцов, процентное соотношение опухолевой и неизмененной ткани в биоптатах, индекс Глисона по данным биопсии), а также результатов морфологического исследования удаленного материала (рТ, инвазия семенных пузырьков, рN, операционный индекс Глисона, хирургический край) [3–7]. Прогностическая ценность самых точных моделей, основанных на результатах обследования до операции, не превышает 74–76 %, при использовании послеоперационных характеристик опухолевого процесса данный показатель возрастает на 5–14 % [3–7]. Предикторная точность предложенной нами модели, использующей 3 независимых фактора риска (ПСА, рN и операционный индекс Глисона), также невысока и составляет 72 %. Все эти факты свидетельствуют о необходимости выделения новых прогностических маркеров, которые смогли бы повысить прогностическую ценность моделирования течения РПЖ после радикального хирургического лечения.

Выбор оцениваемых биомаркеров для настоящего исследования основывался на преclinical и клинических исследованиях биологических механизмов, которые лежат в основе патогенеза и прогрессирования при РПЖ. Неоангиогенез является неотъемлемым звеном патологического процесса при местном распространении злокачественных опухолей. В связи с этим оценка уровня VEGF и его рецепторов (VEGFR2 и VEGFR3) выглядит довольно перспективной. В нашем исследовании данные биомаркеры оказались факторами, достоверно влияющими на выживаемость без ПСА-рецидива после хирургического лечения. Наши результаты подтверждаются другими исследованиями [7, 23], в которых показано, что VEGF служит независимым фактором риска развития биохимического прогрессирования после хирургического лечения.

В нашем исследовании, как и в других работах, продемонстрирована достоверная взаимосвязь между предоперационной концентрацией TGF-β1 и риском развития биохимического рецидива после хирургического лечения [24]. Данный факт, вероятно, объясняется тем, что плазменный уровень TGF-β1 может быть отражением местной распространенности опухолевого процесса.

Высокая дооперационная концентрация IL-6 в нашем исследовании приводила к снижению выживаемости без ПСА-рецидива с 83,9 до 71,1 %, однако разница результатов не достигла статистической значимости. Тем не менее Kattan и соавт. показали, что введение IL-6 в стандартные номограммы для прогнозирования развития биохимического рецидива после хирургического лечения (наряду с TGF-β1) приводит к увеличению их предикторной точности с 75 до 84 % [25]. При внешней валидации модели (n = 423) ее точность составила 87,9 % [24].

### Заключение

В серии из 386 наблюдений частота ПСА-рецидива после РПЭ при РПЖ рТ2–4N0/+M0 составила 16,6 %. Независимыми факторами риска развития ПСА-рецидива являлись дооперационный уровень ПСА ≥ 10 нг/мл, операционный индекс Глисона ≥ 7 и категория рN+. На основании наличия 0, 1, 2 или 3 перечисленных предикторных факторов возможно выделение групп риска ПСА-рецидива. Проведение неоадьювантной ГТ не улучшает онкологических результатов операции. Использование модифицированных методик РПЭ, направленных на сохранение функционально значимых зон у отобранных больных, не повышает риск ПСА-рецидива. Использование предоперационной оценки плазменной концентрации VEGF, VEGFR2, VEGFR3, TGF-β1 способно улучшить прогностическую значимость моделей, прогнозирующих риск ПСА-рецидива на основании клинико-морфологических характеристик аденокарциномы ПЖ.

## ЛИТЕРАТУРА

- Stephenson A.J., Scardino P.T., Eastham J.A. et al. Postoperative nomogram predicting the 10-year probability of prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2005;23:7005–12.
- D'Amico A.V., Moul J., Carroll P.R. et al. Prostate specific antigen doubling time as a surrogate end point for prostate cancer specific mortality following radical prostatectomy or radiation therapy. *J Urol* 2004;172(5 Pt 2):42–6.
- Kattan M.W., Wheeler T.M., Scardino P.T. Postoperative nomogram for disease recurrence after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 1999;17: 1499–507.
- Stephenson A.J., Scardino P.T., Eastham J.A. et al. Preoperative nomogram predicting the 10-year probability of prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98:715–17.
- Stephenson A.J., Scardino P.T., Eastham J.A. et al. Postoperative nomogram predicting the 10-year probability of prostate

- cancer recurrence after radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2005; 23:7005–12.
6. Bianco F.J. Jr., Kattan M.W., Scardino P.T. et al. Radical prostatectomy nomograms in black American men: accuracy and applicability. *J Urol* 2003;170: 73–6.
7. Shahrokh F. Shariat, Jose A. Karam, JochenWalz et al. Improved prediction of disease relapse after radical prostatectomy through a panel of preoperative blood-based biomarkers. *Clin Cancer Res* 2008;14(12).
8. Schröder F.H. Management of locally advanced prostate cancer. Staging, natural history, and results of radical surgery. *World J Urol* 2000;18(3):194–203.
9. Wheeler T.M., Dillioglulugil O., Kattan M.W. et al. Clinical and pathological significance of the level and extent of capsular invasion in clinical stage T1-2 prostate cancer. *Hum Pathol* 1998;29(8):856–62.
10. Hull G.W., Rabbani F., Abbas F. et al. Cancer control with radical prostatectomy alone in 1,000 consecutive patients. *J Urol* 2002;167(2 Pt 1):528–34.
11. de la Taille A., Rubin M.A., Buttyan R. et al. Is microvascular invasion on radical prostatectomy specimens a useful predictor of PSA recurrence for prostate cancer patients? *Eur Urol* 2000;38:79–84.
12. May M., Kaufmann O., Hammermann F. et al. Prognostic impact of lymphovascular invasion in radical prostatectomy specimens. *BJU* 2006;99:539–44.
13. Maru N., Villers A., McNeal J.E. et al. The role of perineural space invasion in the local spread of prostatic adenocarcinoma. *J Urol* 1989;142:763–8.
14. Faruk Özcan. Correlation of perineural Invasion on radical prostatectomy specimens with other pathologic prognostic factors and PSA failure. *Eur Urol* 2001;40:308–12.
15. Shelley M.D., Kumar S., Wilt T. et al. A systematic review and meta-analysis of randomised trials of neo-adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate carcinoma. *Cancer Treat Rev* 2009;35:19–7.
16. Bianco F.J., Grignon D.J., Sakr W.A. et al. Radical prostatectomy with bladder neck preservation: impact of a positive margin. *Eur Urol* 2003;43(5):461–6.
17. Ward J.F., Zincke H., Bergstralh E.J. et al. The impact of surgical approach (nerve bundle preservation versus wide local excision) on surgical margins and biochemical recurrence following radical prostatectomy. *J Urol* 2004; 172:1328–32.
18. Simon M.A., Kim S., Soloway M.S. Prostate specific antigen recurrence rates are low after radical retropubic prostatectomy and positive margins. *J Urol* 2006;175(1):140–4.
19. Wright J.L., Dalkin B.L., True L.D. et al. Positive surgical margins at radical prostatectomy predict prostate cancer specific mortality. *J Urol* 2010;183(6):2213–8.
20. Alkhateeb S., Alibhai S., Fleshner N. et al. Impact of positive surgical margins after radical prostatectomy differs by disease risk group. *J Urol* 2010;183(1):145–50.
21. Shikanov S., Song J., Royce C. et al. Length of positive surgical margin after radical prostatectomy as a predictor of biochemical recurrence. *J Urol* 2009;182(1):139–44.
22. Albadine R., Hyndman M.E., Chau A. et al. Characteristics of positive surgical margins in robotic-assisted radical prostatectomy, open retropubic radical prostatectomy, and laparoscopic radical prostatectomy: a comparative histopathologic study from a single academic center. *Hum Pathol* 2012;43(2):254–60.
23. Shariat S.F., Menesses-Diaz A., Kim I.Y. et al. Tissue expression of transforming growth factor-h1 and its receptors: correlation with pathologic features and biochemical progression in patients undergoing radical prostatectomy. *Urology* 2004;63:1191–7.
24. Kattan M.W., Shariat S.F., Andrews B. et al. The addition of interleukin-6 soluble receptor and transforming growth factor beta1 improves a preoperative nomogram for predicting biochemical progression in patients with clinically localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:3573.