

Разработка и внешняя валидизация прогностической классификации риска метастатического поражения тазовых лимфатических узлов у пациентов с впервые выявленным раком предстательной железы

Е.А. Леусик, П.Д. Демешко, С.А. Красный

Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова;
Республика Беларусь, 223040, Минская область, Минский район, агрогородок Лесной

Контакты: Павел Дмитриевич Демешко pdemeshko@me.com

Цель исследования – оценить диагностическую значимость клинических, гистологических и биохимических факторов в предсказании наличия метастазов в тазовых лимфатических узлах (МТЛУ) у пациентов с впервые выявленным раком предстательной железы с последующей разработкой и валидизацией прогностической классификации.

Материалы и методы. В исследование включено 1140 пациентов, перенесших радикальную простатэктомию (РПЭ) со стандартной тазовой лимфаденэктомией по поводу аденокарциномы предстательной железы: 865 на этапе разработки классификации и 275 при ее валидизации.

Результаты. По данным мультивариантного регрессионного логистического анализа уровень простатспецифического антигена, критерий cT опухоли и сумма баллов по шкале Глисона явились независимыми предикторами выявления МТЛУ после РПЭ ($p < 0,05$). Указанные прогностические факторы были стратифицированы по баллам для проведения анализа выявления регионарных метастазов после РПЭ в зависимости от сочетания предикторов. В группе пациентов с оценкой факторов прогноза < 10 баллов частота выявления МТЛУ была существенно ниже, чем в группе с оценкой > 15 баллов, и составила 3,5 и 23,7 % соответственно ($p < 0,0001$). При валидизации полученных результатов по результатам РПЭ МТЛУ диагностировано у 40,0 % пациентов, набравших > 15 баллов, и только у 1,3 % мужчин с суммарной оценкой факторов прогноза < 10 баллов ($p < 0,0001$).

Ключевые слова: рак предстательной железы, прогностическая классификация, метастазы, тазовые лимфатические узлы

DOI: 10.17650/1726-9776-2015-11-4-59-64

Devising and external validation of a prognostic classification of metastatic involvement risk to pelvic lymph nodes in patients with newly diagnosed prostate cancer

E.A. Leusik, P.D. Demeshko, S.A. Krasny

N.N. Aleksandrov National Cancer Centre of Belarus; Lesnoy Agrotown, Minsk District, Minsk Region, 223040, Republic of Belarus

Objective – assessing the predictive significance of clinical, histologic and biochemical factors for prediction of metastases in pelvic lymph nodes (MPLN), devising and validating of prognostic classification.

Materials and methods. The study enrolled 1140 patients subjected to radical prostatectomy (RPE) with standard pelvic lymphadenectomy for prostate adenocarcinoma: 865 of them at the classification devising stage and 275 in the course of validation.

Results. According to the findings of multivariate logistic regression analysis, PSA level, the tumor cT stage and Gleason score are independent predictors of MPLN detection after RPE ($p < 0.05$). The prognostic factors were stratified by score for assessing the detection of regional metastases after RPE, depending on the combination of predictors. In the group of patients with a score estimate of prognostic factors < 10 , the MPLN detection rate was significantly lower than in the group of with a score estimate > 15 , accounting for 3.5 % and 23.7 % respectively ($p < 0.0001$). In the course of validating the obtained findings in clinic, metastatic involvement of pelvic lymph nodes found in the result of RPE was diagnosed in 40.0 % of the patients with a score estimate > 15 and only in 1.3 % of those with a total estimate of prognostic factors < 10 ($p < 0.0001$).

Key words: prostate cancer, prognostic classification, metastases, pelvic lymph nodes

Введение

Лучевая терапия (ЛТ) является одним из основных методов лечения локализованного и местно-распространенного рака предстательной железы (РПЖ), по своей эффективности не уступающим радикальной

простатэктомии (РПЭ). Однако успех лучевого лечения существенным образом зависит от точности оценки распространенности злокачественного процесса, которая напрямую влияет на выбор зоны лучевого воздействия, разовых и суммарных доз излучения. В частности, не-

обходимость включения в зону облучения регионарных лимфатических узлов (ЛУ), по некоторым данным, улучшает отдаленные результаты лечения пациентов, страдающих РПЖ с высоким риском прогрессирования [1, 2]. Серьезным ограничением указанного подхода является повышение вероятности развития токсических проявлений со стороны желудочно-кишечного тракта и мочеполовой системы при расширении зоны облучения, что связано с увеличением объемов прямой кишки и мочевого пузыря, подвергающихся воздействию ионизирующего излучения [3].

Однако сложность решения данной клинической проблемы заключается в том, что томографические методы – компьютерная (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) – недостаточно чувствительны в определении метастазов в тазовых лимфатических узлах (МТЛУ), поскольку основываются только на критериях размера ЛУ как предиктора его метастатического поражения [4, 5]. При этом чувствительность указанных методов лучевой диагностики отличается незначительно и составляет 42 % для КТ и 39 % для МРТ, специфичность – 82 % для обоих методов [6]. Проведение биопсии регионарных ЛУ также нецелесообразно из-за технических сложностей хирургического доступа к некоторым ЛУ таза [7, 8].

Описанные ограничения инструментальных методов выявления МТЛУ привели к появлению и широкому использованию расчетных формул прогноза риска метастатического поражения ЛУ таза. До настоящего времени наиболее часто используемым радиационными онкологами прогностическим инструментом остается формула Роача [9], эмпирически выведенная на основании ранних версий таблиц Партина [10] и использующая для расчета данные об уровне простатспецифического антигена (ПСА) и суммы баллов по шкале Глисона (индекс Глисона) в биоптате предстательной железы. Однако в современной лите-

ратуре все чаще высказывается мнение о том, что сдвиг первично выявляемых случаев РПЖ в сторону более локализованных форм после широкого внедрения в клиническую практику скрининга уровня ПСА привел к снижению прогностической значимости данной формулы [11].

В дальнейшем было предложено еще несколько методов расчета вероятности наличия МТЛУ, среди которых формулы Nguyen [10] и Yu [12]. Основным недостатком формулы Nguyen заключается в том, что она является модификацией формулы Роача и, соответственно, не учитывает степень местной распространенности опухолевого процесса, хотя в обновленных таблицах Партина указывается на связь данных факторов [13]. Формула Yu учла данный критерий, однако применяется для расчета только при локализованных формах опухоли (T1c – T2c) и не применима при местно-распространенных процессах.

Цель исследования – оценка диагностической значимости клинических, гистологических и биохимических факторов в предсказании наличия МТЛУ у пациентов с впервые выявленным РПЖ с последующей разработкой и валидизацией прогностической классификации.

Материалы и методы

В исследование включено 1140 пациентов с гистологически подтвержденным диагнозом РПЖ. Для разработки прогностической классификации были использованы данные 865 мужчин, перенесших в 2005–2013 гг. РПЭ со стандартной тазовой лимфаденэктомией (ТЛАЭ). Методика стандартной ТЛАЭ заключалась в удалении внутренних и наружных подвздошных ЛУ, а также ЛУ запирающей ямки от запирающего отверстия до бифуркации общей подвздошной артерии. Валидизация разработанной прогностической классификации была проведена на 275 пациентах, которым в 2014 г. в РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова была вы-

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование

Параметр	Обучающая выборка	Экзаменационная выборка
Число пациентов	865	275
Медиана возраста (разброс значений), лет	65 (42–79)	62 (46–75)
Медиана уровня ПСА (разброс значений), нг/мл	10,8 (1,0–165,1)	8,7 (0,7–170,0)
Клиническая стадия, n:		
сT1c – T2c	656	157
сT3a	138	84
сT3b	71	34
Индекс Глисона, абс. (%):		
≤ 6	680 (78,6)	181 (65,8)
7	93 (10,8)	73 (26,6)
8–10	92 (10,6)	21 (7,6)

полнена РПЭ со стандартной ТЛАЭ по поводу аденокарциномы предстательной железы.

Критериями включения в исследование на обоих этапах явились: наличие данных о дооперационном уровне ПСА, клинической стадии заболевания и степени дифференцировки опухоли по шкале Глисона. В анализ не включались данные пациентов, получавших на дооперационном этапе длительную гормональную терапию. Характеристика пациентов представлена в табл. 1.

В целях оценки предсказательной значимости клинических (стадия процесса), гистологических (индекс Глисона) и биохимических (уровень ПСА) факторов были проведены моно- и мультивариантный регрессионные логистические анализы. При этом уровень ПСА был категоризирован как < 10, 10–20 и > 20 нг/мл, степень местной распространенности – как сT1c–T2c, сT3a и сT3b, индекс Глисона – как 7 и < 7, 8 и > 8.

Также для указанных показателей вычислены отношения шансов (ОШ), их 95 % доверительные интервалы (ДИ) (метод Wald [14]) и статистическая значимость.

Точность модели оценена индексом конкордации (с-index), который в случае логистической регрессии определяется площадью под кривой операционных характеристик (area under the curve, AUC). Значение AUC, равное 1 соответствует абсолютному прогнозу, равное 0,5 эквивалентно случайному выбору.

Сравнение относительных частот в группах проводилось при помощи χ^2 -теста Пирсона. Различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. Анализ результатов исследования проводили с использованием программных пакетов Statistica 7 и SPSS 16.0.

Результаты

Разработка прогностической классификации

В обучающей выборке после выполнения послеоперационного гистологического исследования МТЛУ были обнаружены у 66 (7,6 %) пациентов.

По данным моновариантного регрессионного логистического анализа дооперационный уровень ПСА, степень местной распространенности опухоли и индекс Глисона явились предикторами выявления МТЛУ ($p < 0,05$) (табл. 2).

Таблица 2. Моновариантный анализ

Переменная	ОШ	95 % ДИ	p
Уровень ПСА до РПЭ, нг/мл:			
< 10	1	–	< 0,0001
10–20	7,2	2,7–19,3	
> 20	19,8	7,7–15,2	
Степень местной распространенности опухоли:			
сT1c–T2c	1	–	< 0,0001
сT3a	3,5	1,9–6,4	
сT3b	7,3	3,8–14,1	
Индекс Глисона:			
≥ 8 против ≤ 7	3,8	1,8–7,8	0,0003

Таблица 3. Мультивариантный анализ

Переменная	B*	ОШ	95 % ДИ	p	Количество баллов
Уровень ПСА до РПЭ, нг/мл:					
< 10	–	1	–	< 0,001	1
10–20	1,856	6,4	2,4–17,2		6
> 20	2,542	12,7	4,7–34,4		13
Степень местной распространенности:					
сT1c–T2c	–	1	–	0,018	1
сT3a	0,519	1,7	0,9–3,2		2
сT3b	1,036	2,8	1,4–5,8		3
Индекс Глисона:					
≤ 7	–	1	–	0,043	1
≥ 8	0,810	2,2	1,0–4,9		2

* Коэффициент регрессии.

Таблица 4. Частота выявления МТЛУ по данным РПЭ со стандартной ТЛАЭ в зависимости от сочетания независимых предикторов (количества баллов)

Балльная оценка сочетания независимых предикторов	Частота выявления МТЛУ		p
	Число пациентов с N1/общее число пациентов	% (95 % ДИ)	
< 10	23/650	3,5 (2,3–5,3)	< 0,0001
10–15	15/97	15,5 (9,5–24,1)	
> 15	28/118	23,7 (16,9–32,2)	

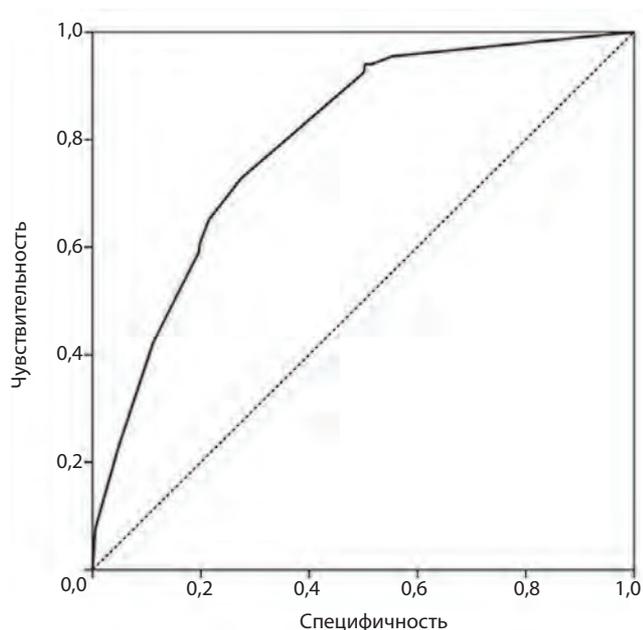


Рис. 1. ROC-кривая при разработке прогностической классификации

Далее все рассмотренные факторы прогноза были включены в мультивариантный анализ, в результате которого они также оказались независимыми предикторами выявления МТЛУ после РПЭ ($p < 0,05$). Для дальнейшего анализа прогностические факторы были стратифицированы по баллам, в качестве которых выступили округленные до целых значений ОШ (табл. 3).

Частота выявления МТЛУ была существенно ниже в группе пациентов с балльной оценкой факторов прогноза < 10 по сравнению с пациентами, набравшими > 15 баллов (табл. 4).

Для оценки диагностической информативности разработанного метода прогнозирования был проведен ROC-анализ (рис. 1), по результатам которого точность предложенной классификации в прогнозировании МТЛУ составила 0,796 (95 % ДИ 0,746–0,846), что по экспертной шкале для значений AUC расценивается как хорошее ($AUC > 0,7$ или 70 %) [15].

Валидизация прогностической классификации мета-статического поражения тазовых ЛУ

Частота выявления МТЛУ после РПЭ с ТЛАЭ в экзаменационной группе составила 5,82 %.

Таблица 5. Частота выявления МТЛУ по данным РПЭ в зависимости от факторов прогноза

Признак	Частота метастазов (n) в тазовых ЛУ по данным РПЭ		p
	n/общее число пациентов	% (95 % ДИ)	
Уровень ПСА до РПЭ, нг/мл:	< 10	3/157	< 0,001
	10–20	2/85	
	> 20	11/33	
Степень местной распространенности:	cT1c–T2c	5/157	0,005
	cT3a	5/84	
	cT3b	6/34	
Индекс Глисона:	≤ 7	10/254	< 0,001
	≥ 8	6/21	
Всего	16/275	5,8 (3,6–9,3)	–

Таблица 6. Частота выявления МТЛУ в зависимости от суммарного количества баллов по разработанной классификации

Балльная оценка сочетания независимых предикторов	Частота выявления МТЛУ		p
	Число пациентов с N1/ общее число пациентов	% (95 % ДИ)	
< 10	3/230	1,3 (0,3–3,9)	< 0,0001
10–15	3/20	15,0 (4,4–36,9)	
> 15	10/25	40,0 (23,4–59,3)	

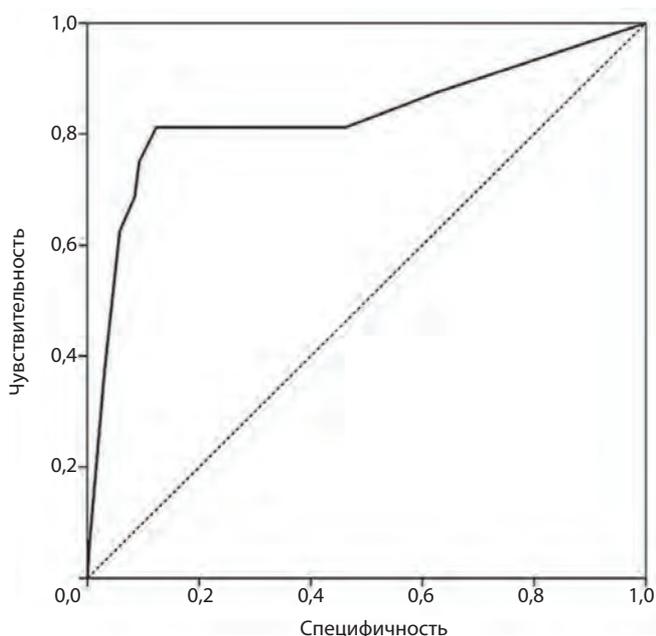


Рис. 2. ROC-кривая при валидации прогностической классификации

Анализ зависимости частоты обнаружения МТЛУ таза от сочетания прогностических признаков, использованных в разработанной классификации, выявил их статистически значимую корреляцию (табл. 5). Наибольшая частота МТЛУ наблюдалась при уровне ПСА > 20 нг/мл и составила 33,3 % (95 % ДИ 17,3–49,4), степени местной распространенности сТ3b – 17,7 % (95 % ДИ 4,8–30,5) и индексе Глисона ≥ 8 –28,6 % (95 % ДИ 9,3–47,9).

Далее предикторы наличия МТЛУ были стратифицированы по баллам согласно разработанному методу и проведен расчет частоты выявления МТЛУ по данным гистологического исследования после РПЭ в каждой группе (табл. 6).

Как видно из табл. 6, по результатам валидации наблюдается статистически значимая прямая зависимость между суммой баллов и частотой обнаружения МТЛУ – в группе пациентов с балльной оценкой факторов прогноза менее 10 МТЛУ обнаружены у 1,3 % пациентов, в то время как при оценке > 15 баллов – у 40,0 %.

Диагностическая информативность предложенной прогностической классификации на этапе валидации также была оценена при помощи ROC-анализа (рис. 2). AUC составила 0,831 (95 % ДИ 0,694–0,968), что свидетельствует о воспроизводимости разработанной модели в экзаменационной выборке.

Обсуждение

Исторически формула Роача является основным методом прогнозирования наличия МТЛУ у пациентов, страдающих РПЖ, при выборе объема облучения. Однако появившиеся в последнее время исследования, доказывающие снижение прогностической значимости данной формулы при современном патоморфозе РПЖ [10, 11], привели к появлению новых методов расчета.

Современные инструменты прогнозирования вероятности МТЛУ также имеют существенные недостатки – формула Nguyen [10] не учитывает степень местной распространенности опухолевого процесса, а формула Yu [12] применяется для расчета только при локализованных формах опухоли.

С учетом вышеизложенного нами была разработана прогностическая классификация, основывающаяся на расчете вероятности наличия МТЛУ на показателях индекса Глисона, уровня ПСА и категории сТ опухоли (включая местно-распространенные формы).

В предлагаемой прогностической классификации риска наличия МТЛУ указанные основные факторы прогноза были оценены с помощью моно- и мультивариантного регрессионных анализов для выявления взаимосвязей между ними и учета полученных результатов при расчете. В модели мультивариантного анализа все оцениваемые переменные являлись независимыми предикторами выявления метастазов в регионарных ЛУ после РПЭ и были использованы для составления прогностической классификации.

В группе пациентов с балльной оценкой факторов прогноза < 10 частота выявления МТЛУ была статистически значимо ниже ($p < 0,001$), чем в группе с оценкой > 15 баллов, и составила 3,5 и 23,7 % соответственно.

Эффективность разработанной классификации подтвердилась результатами валидации описанной прогностической классификации в клинической практике. При анализе клинических данных и гистологических заключений 275 пациентов, которым в 2014 г. была выполнена РПЭ со стандартной ТЛАЭ, было установлено, что при суммарной оценке факторов прогноза < 10 баллов МТЛУ обнаруживаются у 1,3 % пациентов, 10–15 баллов – у 15,0 % и > 15 баллов – у 40,0 %.

Обращает на себя внимание тот факт, что уже при оценке 10–15 баллов вероятность метастатического поражения ЛУ таза достаточно высока (15 %). Это позволяет рекомендовать проведение ЛТ на область всего таза при суммарной оценке прогностических факторов ≥ 10 баллов.

Метод ROC-анализа также подтвердил диагностическую эффективность предложенной классификации – AUC составила 0,796 (95 % ДИ 0,746–0,846) на этапе разработки методики и 0,831 (95 % ДИ 0,694–0,968) при ее валидации.

Таким образом, разработанная нами прогностическая классификация риска наличия МТЛУ у пациентов с впервые выявленным РПЖ является легко вос-

производимой и может быть использована для выбора объема облучения при проведении ЛТ без существенного риска переоблучения у пациентов с непораженными тазовыми ЛУ.

Выводы

- Уровень ПСА до выполнения РПЭ, критерий сТ опухоли, а также индекс Глисона являются независимыми предикторами выявления МТЛУ.

- При разработке прогностической классификации частота выявления МТЛУ в группе пациентов с оценкой > 15 баллов составила 23,7 %, что статистически значимо выше ($p < 0,001$), чем при оценке < 10 баллов (3,5 %).

- При валидации полученных результатов в клинике МТЛУ таза по результатам РПЭ диагностированы у 40,0 % пациентов, набравших > 15 баллов, и только у 1,3 % мужчин с суммарной оценкой факторов прогноза < 10 баллов ($p < 0,0001$).

- Эффективность предложенной классификации подтверждена методом ROC-анализа – при разработке метода прогнозирования AUC составила 0,796 (95 % ДИ 0,746–0,846), а при его валидации – 0,831 (95 % ДИ 0,694–0,968).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Aizer A.A., Yu J.B., McKeon A.M. et al. Whole pelvic radiotherapy versus prostate only radiotherapy in the management of locally advanced or aggressive prostate adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75:1344–49.
2. Roach M. III, DeSilvio M., Lawton C. et al. Phase III trial comparing whole pelvic versus prostate-only radiotherapy and neoadjuvant versus adjuvant combined androgen suppression: Radiation Therapy Oncology Group 9413. *J Clin Oncol* 2003;21:1904–11.
3. Fonteyne V., De Neve W., Villeirs G. et al. Late radiotherapy-induced lower intestinal toxicity (RILIT) of intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: the need for adapting toxicity scales and the appearance of the sigmoid colon as co-responsible organ for lower intestinal toxicity. *Radiother Oncol* 2007;84:156–63.
4. Abuzallouf S., Dayes I., Lukka H. Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: A summary of the literature. *J Urol* 2004;171:2122–7.
5. Heeboll S., Solvig J., Borre M. Prostate cancer: To scan or not to scan for lymph node involvement? *Scand J Urol Nephrol* 2007;41:501–6.
6. Hövels A.M., Heesakkers R.A., Adang E.M. et al. The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Clin Radiol* 2008;63(4):387–95.
7. Ganswindt U., Paulsen F., Corvin S. et al. Optimized coverage of high-risk adjuvant lymph node areas in prostate cancer using a sentinel node-based, intensity-modulated radiation therapy technique. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:347–55.
8. Wang D., Lawton C. Pelvic lymph node irradiation for prostate cancer: Who, why, and when? *Semin Radiat Oncol* 2008;18:35–40.
9. Roach M. III, Marquez C., Yuo H.S. et al. Predicting the risk of lymph node involvement using the pre-treatment prostate specific antigen and Gleason score in men with clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 28:33–7.
10. Nguyen P.L., Chen M.H., Hoffman K.E. et al. Predicting the risk of pelvic node involvement among men with prostate cancer in the contemporary era. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74:104–9.
11. Rahman S., Cosmatos H., Dave G. et al. Predicting pelvic lymph node involvement in current-era prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82(2):906–10.
12. Yu J.B., Makarov D.V., Gross C. A new formula for prostate cancer lymph node risk. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;80:69–75.
13. Makarov D.V., Trock B.J., Humphreys E.B. et al. Updated nomogram to predict pathologic stage of prostate cancer given prostate-specific antigen level, clinical stage, and biopsy Gleason score (Partin tables) based on cases from 2000 to 2005. *Urology* 2007;59:1095–101.
14. Newcombe R.G. Two-sided confidence intervals for the single proportion: comparison of seven methods. *Statist Med* 1998;17:857–72.
15. Hanley J.A., McNeil B.J. A method of comparing the areas under receiver operating characteristic curves derived from the same cases. *J Radiology* 1983;148:839–43.