

Частота и локализация метастазов в лимфатических узлах при выполнении радикальной простатэктомии и расширенной тазовой лимфаденэктомии у больных раком предстательной железы

Б.Я. Алексеев, К.М. Ньюшко, Н.В. Воробьев, А.С. Калпинский,
М.П. Головащенко, Г.А. Франк, Ю.Ю. Андреева
МНИОИ им. П.А. Герцена

Контакты: Борис Яковлевич Алексеев byalekseev@mail.ru

Рак предстательной железы (РПЖ) — одно из наиболее распространенных онкологических заболеваний у мужчин. Тазовая лимфаденэктомия (ТЛАЭ) является важным диагностическим этапом при выполнении как хирургического, так и лучевого лечения. Основная цель ТЛАЭ заключается в оценке состояния тазовых лимфатических узлов (ЛУ), позволяющей определить прогноз заболевания и выбрать наиболее рациональную лечебную тактику. В статье представлен анализ результатов лечения 298 больных локализованным и местно-распространенным РПЖ группы промежуточного или высокого риска, которым выполнена радикальная простатэктомия и расширенная ТЛАЭ в отделении онкоурологии МНИОИ им. П.А. Герцена. Оценены частота выявления метастазов в ЛУ и их локализация, а также проанализирован риск развития осложнений при выполнении расширенной ТЛАЭ.

Ключевые слова: рак предстательной железы, тазовая лимфаденэктомия, метастазы в лимфатических узлах

The rate and site of lymph node metastases during radical prostatectomy and extended lymphadenectomy in patients with prostate cancer

B. Ya. Alekseev, K. M. Nyushko, N. V. Vorobyev, A. S. Kalpinskiy, M. P. Golovashchenko, G. A. Frank, Yu. Yu. Andreeva
P. A. Herzen Moscow Oncology Research Institute

Prostate cancer (PC) is one of the most common male cancer diseases. Pelvic lymphadenectomy (PLAE) is an important diagnostic stage during both surgery and radiotherapy. The main goal of PLAE is to evaluate the pelvic lymph nodes (LN), which makes it possible to define the prognosis of the disease and to choose the most rational treatment policy. The paper analyzes the results of treating 298 moderate-to high-risk circumscribed and locally advanced PC patients undergoing prostatectomy or extended PLAE at the Department of Oncourology, P. A. Herzen Moscow Oncology Research Institute. The detection rate for LN metastases and their site are estimated and the risk for complications due to extended PLAE analyzed.

Key words: prostate cancer, pelvic lymphadenectomy, lymph node metastases

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) является одной из наиболее актуальных проблем современной онкологии. Показатели заболеваемости и смертности от данной патологии неуклонно возрастают во всем мире. В США и ряде стран Европы РПЖ занимает 1-е место в структуре онкологической заболеваемости у мужчин. В России в 2010 г. зарегистрировано 26 268 новых случаев РПЖ, и в структуре онкологической заболеваемости мужского населения РПЖ вышел на 2-е место с показателем заболеваемости 40,2 на 100 тыс. мужчин. Среднегодовой прирост заболеваемости составил 9,83%, что соответствует 1-му месту по темпам прироста данного показателя. В 2010 г. локализованный РПЖ диагностирован у 44,8% больных, местно-распространенный и метастатический — у 53,4% пациентов. Стадия заболевания не была установлена у 1,8% больных. Неутешительным остается и показатель смертности от РПЖ. Так,

в 2010 г. в России от данной патологии умерли 9971 мужчина, прирост показателя за 10 лет составил 57,56% [1]. Таким образом, несмотря на улучшение методов диагностики РПЖ и внедрение мониторинга простатспецифического антигена (ПСА), распространенность запущенных форм, а также смертность от РПЖ в России остаются высокими.

Выбор лечебной тактики у больных РПЖ определяется распространенностью онкологического процесса. Радикальная простатэктомия (РПЭ) или дистанционная лучевая терапия являются основными методами терапии у больных локализованным и местно-распространенным РПЖ. Тазовая лимфаденэктомия (ТЛАЭ) — важный диагностический этап при выполнении как хирургического, так и лучевого лечения [2, 3]. Основная цель ТЛАЭ заключается в оценке состояния тазовых лимфатических узлов (ЛУ). Метастатическое поражение ЛУ у больных РПЖ является неблагоприятным прогнози-

ческим фактором, существенно сокращающим показатели безрецидивной и общей выживаемости пациентов. Зачастую наличие метастазов в ЛУ, выявленных при плановом морфологическом исследовании после ТЛАЭ, является показанием к назначению гормональной терапии. Стандартная ТЛАЭ до недавнего времени считалась общепризнанным методом диагностики у пациентов с РПЖ. Однако последние исследования особенностей лимфооттока от предстательной железы и лимфографии, а также результаты лечения больных, перенесших расширенную ТЛАЭ, показали, что ТЛАЭ в стандартном объеме с удалением только наружных подвздошных и obturatorных ЛУ не является адекватным методом оценки состояния лимфатического коллектора у больных РПЖ. Это утверждение основано на том факте, что до 20–50% метастатических ЛУ остаются неverified при выполнении стандартной ТЛАЭ, что приводит к недооценке категории N практически у половины больных, которым выполняют ТЛАЭ в данном объеме. Кроме того, по данным ряда исследований, использование рутинных предоперационных факторов прогноза лимфогенного метастазирования, а также результатов визуальной диагностики не позволяет точно прогнозировать вероятность наличия метастазов в ЛУ. Так, точность комплексного использования методов предоперационной диагностики для оценки состояния тазовых ЛУ не превышает 80–85% [4, 5]. Гиподиагностика лимфогенных метастазов приводит к серьезным ошибкам при определении прогноза заболевания и выработке дальнейшей тактики ведения больного [6–8]. Кроме того, интерес к дальнейшему изучению эффективности и результатов расширенной ТЛАЭ поддерживается данными, свидетельствующими о том, что расширение границ лимфодиссекции может способствовать улучшению показателей выживаемости даже у пациентов с наличием лимфогенных метастазов [9–13]. Еще нет результатов крупных рандомизированных исследований, посвященных изучению данной проблемы, и поэтому нельзя однозначно высказаться о достоверном увеличении показателей выживаемости в группе больных, перенесших расширенную ТЛАЭ. Таким образом, данный вопрос в настоящее время остается спорным. Тем не менее неоспорим тот факт, что только ТЛАЭ остается основным и наиболее эффективным методом диагностики лимфогенных метастазов у больных РПЖ. Также вполне очевидно, что стандартная ТЛАЭ не обладает оптимальной чувствительностью при оценке состояния тазовых ЛУ, особенно у пациентов групп промежуточного и высокого риска. Многочисленные исследования подтвердили, что выполнение расширенной ТЛАЭ у больных локализованным и местно-распространенным РПЖ — эффективный и безопасный метод диагностики лимфогенных метастазов. Результаты данных работ свидетельствуют о том, что у больных РПЖ метастазы с наибольшей частотой локализируются

во внутренних подвздошных ЛУ [14–16]. Для определения частоты выявления и локализации лимфогенных метастазов при выполнении расширенной ТЛАЭ в отделении онкоурологии МНИОИ им. П.А. Герцена проведено исследование, оценившее результаты лечения больных локализованным и местно-распространенным РПЖ, перенесших РПЭ и расширенную ТЛАЭ.

Цель исследования — оценить частоту выявления и локализации метастазов в ЛУ при выполнении РПЭ и расширенной ТЛАЭ у больных локализованным и местно-распространенным РПЖ.

Материал и методы

В ретроспективный анализ включены 298 больных локализованным и местно-распространенным РПЖ группы промежуточного или высокого риска. Группу промежуточного риска составили 139 больных, у которых присутствовал 1 из следующих факторов риска: уровень ПСА до операции 10–20 нг/мл, сумма баллов по шкале Глисона (индекс Глисона) на основании результатов биопсии 7, клиническая стадия T2b–T2c или количество положительных биоптатов 50%. В группу высокого риска наличия метастазов в ЛУ включено 159 больных с наличием одного из следующих факторов риска: уровень ПСА до операции > 20 нг/мл, индекс Глисона 8–10, клиническая стадия T3a–T3b или количество положительных биоптатов > 50%. Всем больным, включенным в исследование, в отделении онкоурологии МНИОИ им. П.А. Герцена выполнены РПЭ и расширенная ТЛАЭ в период с 2007 по 2011 г. При выполнении расширенной ТЛАЭ удаляли obturatorную, наружную, внутреннюю, общую подвздошную и пресакральную клетчатку с ЛУ. Границами расширенной ТЛАЭ являлись: нижняя — запирающая мышца, *m. levator ani* дорсально и огибающая артерия вентрально, верхняя — перекрест общей подвздошной артерии и мочеточника, латеральная — бедренно-половой нерв, медиальная — мочеточник и паравезикальная клетчатка, задняя — obturatorная мышца и крестец (рис. 1, 2). Клетчатку удаляли отдельно из каждой зоны лимфодиссекции и маркировали соответствующим образом.

Средний возраст больных, включенных в исследование, составил $62,0 \pm 6,5$ года (41–75 лет), средний уровень ПСА до операции $15,6 \pm 11,3$ нг/мл (1,5–79,0 нг/мл). У большинства пациентов до операции верифицированы умеренно-дифференцированные опухоли. Так, индекс Глисона 2–4 по данным биопсии выявлен у 12 (4%) больных, 5–6 — у 149 (50%), 7 — у 109 (36,6%), 8–10 — у 28 (9,4%) пациентов. Клинически локализованный РПЖ стадии T1c–T2cNxM0 выявлен у 223 (74,8%) больных, местно-распространенный T3a–T3bNxM0 — у 75 (25,2%). На основании результатов предоперационной биопсии процент положительных биоптатов составил в среднем $54,7 \pm 29,0\%$.

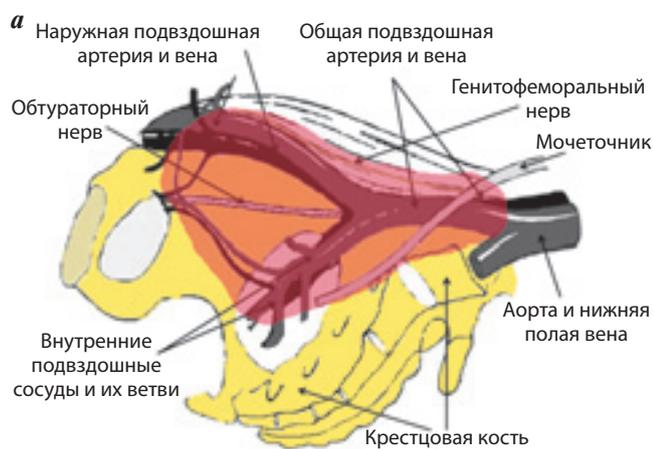


Рис. 1. Схема границ лимфодиссекции при выполнении расширенной ТЛАЭ: а — сосуды и нервы малого таза (схема); б — анатомическое строение малого таза (схема): 1 — наружные подвздошные сосуды; 2 — мочеточник; 3 — общая подвздошная артерия; 4 — внутренняя подвздошная артерия; 5 — обтураторный нерв; 6 — крестец; 7 — стенка мочевого пузыря; 8 — прямая кишка

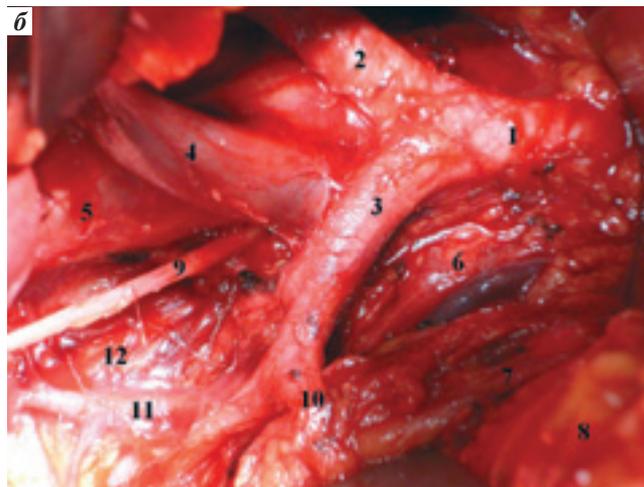
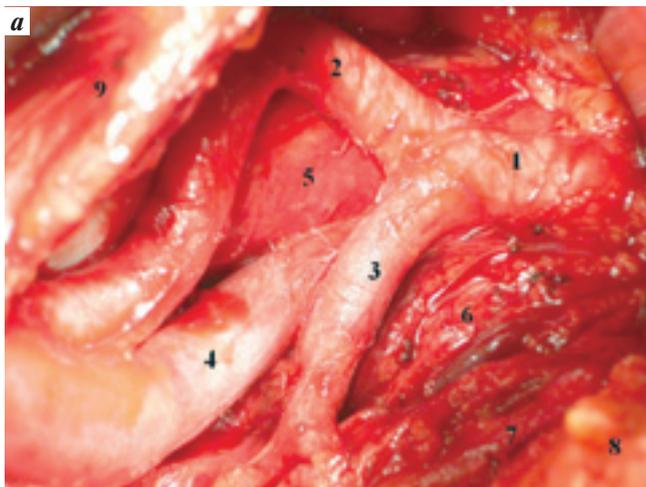


Рис. 2. Вид операционного поля при выполнении расширенной ТЛАЭ:

а — ракурс 1: 1 — общая подвздошная артерия; 2 — наружная подвздошная артерия; 3 — внутренняя подвздошная артерия; 4 — наружная подвздошная вена; 5 — подвздошно-поясничная мышца; 6 — крестец; 7 — правый мочеточник; 8 — мочевой пузырь; 9 — передняя брюшная стенка; б — ракурс 2: 1 — общая подвздошная артерия; 2 — наружная подвздошная артерия; 3 — внутренняя подвздошная артерия; 4 — наружная подвздошная вена; 5 — подвздошно-поясничная мышца; 6 — крестец и крестцовое венозное сплетение; 7 — правый мочеточник; 8 — мочевой пузырь; 9 — обтураторный нерв; 10 — верхняя пузырная артерия; 11 — нижняя ягодичная артерия; 12 — дно обтураторной ямки и запирающая мышца

При проведении гистологического исследования препаратов после выполненной РПЭ с расширенной ТЛАЭ для выделения и изучения удаленных ЛУ использовали стандартный протокол, принятый в отделении патоморфологии МНИОИ им. П.А. Герцена. Удаленный блок жировой клетчатки с ЛУ подвергали тщательному исследованию для обнаружения всех макроскопических узловых образований, которые затем отделяли от жировой ткани и фиксировали в растворе формалина. После этого осуществляли проводку препарата спиртовыми растворами с целью обезвоживания материала с последующей заливкой парафином. Парафиновые блоки подвергались микродиссекции с толщиной среза 4–5 мкм с целью приготовления го-

тового гистологического препарата для микроскопии. Окраску препарата проводили гематоксилин-эозином и при проведении исследования под микроскопом тщательно изучали все удаленные ЛУ на предмет наличия метастазов. Выделенные ЛУ маркировали в соответствии с группой удаленной клетчатки, оценивали количество удаленных ЛУ из каждой зоны лимфодиссекции и частоту обнаружения метастазов в них.

Для описания исследуемых параметров и при оценке результатов исследования использовали минимальные и максимальные значения признака, среднее значение, стандартное отклонение среднего. Для обработки данных и применения методов статистического анализа применяли программу Statistica 6,0.

Результаты и обсуждение

При проведении планового морфологического исследования у 298 больных, перенесших РПЭ и расширенную ТЛАЭ, выделено и детально исследовано 7751 ЛУ. Установлено, что в среднем при выполнении расширенной ТЛАЭ удалено $26 \pm 7,8$ (12–56) ЛУ. Метастазы в ЛУ верифицированы у 75 (25,2%) больных. В среднем у каждого больного с наличием метастазов верифицировано $3,5 \pm 3,4$ (1–26) метастатических ЛУ. Следует отметить, что с наибольшей частотой метастазы обнаружены во внутренних подвздошных ЛУ — 29,7% случаев. За пределами границ стандартной ТЛАЭ метастазы выявлены в 44,3% случаев (см. таблицу).

Количество удаленных ЛУ в зависимости от локализации и частота выявления в них метастазов

Удаленные ЛУ	Количество удаленных ЛУ	%	Количество ЛУ с метастазами	%
Внутренние подвздошные	1712	22,1	71	29,7
Наружные подвздошные	2604	33,6	69	28,9
Обтураторные	2743	35,4	64	26,8
Общие подвздошные	395	5,1	29	12,1
Пресакральные	295	3,8	6	2,5
Всего	7751	100	239	100

Из таблицы видно, что метастазы, расположенные за пределами границ стандартной ТЛАЭ, а именно во внутренней, общей подвздошной и пресакральной зоне, верифицированы в 44,3% случаев. У большинства больных с наличием метастазов в ЛУ при проведении гистологического исследования обнаружено метастатическое поражение нескольких групп ЛУ. Метастазы во внутренних подвздошных ЛУ верифицированы у 36 из 75 (48%) больных, в наружных подвздошных — у 34 (45,3%), в обтураторных — у 33 (44%) пациентов, в общих подвздошных — у 13 (17,3%) и в пресакральных — у 2 (2,7%) больных. Только за пределами границ стандартной ТЛАЭ, а именно во внутренней, общей подвздошной и пресакральной зоне, при отсутствии метастатического поражения других групп ЛУ метастазы выявлены у 12 (16%) из 75 пациентов. Таким образом, результаты проведенного нами анализа свидетельствуют о том факте, что отказ от выполнения расширенной ТЛАЭ может привести к гиподиагностике распространенности онкологического процесса у значительного числа больных.

Результаты зарубежных исследований также свидетельствуют о том, что именно внутренняя подвздошная зона считается приоритетной при выполнении лимфодиссекции у больных РПЖ, поскольку с наибольшей частотой метастазы выявляют в ЛУ, расположенных по ходу внутренней подвздошной артерии и ее ветвей [6, 14, 17, 18]. Так, в исследовании А. Heidenreich и соавт. [6], включившем 311 больных локализованным и местнораспространенным РПЖ, которым выполнены РПЭ и ТЛАЭ, в подгруппе больных с расширенной лимфодиссекцией метастатические ЛУ в 47% случаев локализовались по ходу внутренних и общих подвздошных сосудов. В 22% случаев метастатические ЛУ локализовались исключительно за пределами границ стандартной ТЛАЭ, с наибольшей частотой именно во внутренней подвздошной зоне. Эти данные также подтверждены крупными исследованиями по лимфографии и изучению особенностей лимфооттока от предстательной железы. Так, работы по изучению локализации сторожевых ЛУ свидетельствуют, что с наибольшей частотой метастазирование происходит в ЛУ, расположенных по ходу внутренней подвздошной артерии и ее ветвей [19, 20]. Все это подтверждает, что внутренние подвздошные ЛУ должны быть обязательно удалены при выполнении ТЛАЭ у больных РПЖ, особенно у пациентов с промежуточным и высоким риском наличия метастазов в ЛУ.

При анализе частоты развития интра- и послеоперационных осложнений установлено, что в послеоперационном периоде у больных чаще всего отмечаются длительная лимфорейя и формирование лимфокист. Так, длительная (> 15 дней) лимфорейя наблюдалась у 52 (17,5%) больных. У 79 (26,5%) пациентов отмечено формирование лимфокист, требующих выполнения дренирования под контролем ультразвукового исследования (УЗИ). Выраженный лимфостаз нижних конечностей, требующий длительного применения компрессионного трикотажа и медикаментозной терапии, выявлен у 6 (2%) больных, тромбоз сосудов нижних конечностей — у 17 (5,7%), тромбоз легочной артерии — у 3 (1%) больных. Интраоперационные кровотечения при выполнении ТЛАЭ с объемом кровопотери ≥ 500 мл отмечены у 8 (2,7%) больных. Травма мочеточника во время выполнения лимфодиссекции диагностирована у 1 (0,3%) больного, ранение обтураторного нерва — у 1 (0,3%) больного. Следует отметить, что в большинстве случаев массивная кровопотеря на этапе выполнения ТЛАЭ, а также ранение мочеточника отмечены на начальных этапах при отработке методики выполнения расширенной лимфодиссекции.

По данным литературы, частота осложнений расширенной ТЛАЭ составляет 4–50% [16, 21, 22]. Формирование лимфокист в зоне лимфодиссекции — наиболее частое специфическое осложнение ТЛАЭ. Часто наблюдаются бессимптомные лимфокисты, обнаруживаемые только при помощи лучевых методов

визуализации (УЗИ, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография) из-за отсутствия клинической симптоматики. Частота развития клинически значимого лимфоцеле после выполнения расширенной ТЛАЭ, требующего дренирования, не превышает 3–20% [23]. Очень важно отметить, что опыт, квалификация и технические навыки хирурга, выполняющего расширенную ТЛАЭ, являются первостепенными факторами, определяющими вероятность осложнений. Многие авторы отмечают, что при выполнении РПЭ и ТЛАЭ квалифицированным хирургом вероятность развития осложнений при стандартной и расширенной технике существенно не различается, а при планировании ТЛАЭ и наличии показаний к ее выполнению объем лимфодиссекции должен быть всегда расширенным, поскольку диагностическая эффективность стандартной ТЛАЭ при оценке состояния тазовых ЛУ крайне низка. По этой причине некоторые авторы предлагают воздержаться от вы-

полнения РПЭ хирургам, оперирующим реже 35 раз в год [24].

Выводы

Выполнение расширенной ТЛАЭ показано всем больным РПЖ при необходимости проведения лимфодиссекции, а именно пациентам групп промежуточного и высокого риска наличия метастазов в ЛУ. Результаты анализа показали, что отказ от выполнения расширенной ТЛАЭ в подгруппе больных с промежуточным и высоким риском может привести к гиподиагностике метастазов в ЛУ в 44,3% случаев. По результатам нашего исследования, с наибольшей частотой метастазы в ЛУ располагались по ходу внутренней подвздошной артерии и ее ветвей, поэтому данная группа ЛУ должна быть обязательно удалена при выполнении ТЛАЭ. Выполнение расширенной ТЛАЭ при наличии соответствующих навыков и хирургического опыта врача не сопровождается существенным увеличением риска развития осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2010 году. Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2011.
2. Матвеев Б.П. Клиническая онкоурология. М., 2011.
3. Walsh P.C., Jewett H.J. Radical surgery for prostatic cancer. *Cancer* 1980;45 (7 Suppl): 1906–11.
4. Wang L., Hricak H., Kattan M.W. et al. Combined endorectal and phased-array MRI in the prediction of pelvic lymph node metastasis in prostate cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2006; 186(3):743–8.
5. Briganti A., Chun F.K., Salonia A. et al. Validation of a nomogram predicting the probability of lymph node invasion among patients undergoing radical prostatectomy and an extended pelvic lymphadenectomy. *Eur Urol* 2006;49(6):1019–26.
6. Heidenreich A., Von Klobloch R., Varga Z. et al. Extended pelvic lymphadenectomy in men undergoing radical retropubic prostatectomy (RRP) — an update on > 300 cases. *J Urol* 2004; 171:312 (A1183).
7. Weckermann D., Hamm M., Dorn R. et al. Sentinel lymph node dissection in prostate cancer. Experience after more than 800 interventions. *Urologe A* 2006;45(6):723–7.
8. Malmström P.U. Lymph node staging in prostatic carcinoma revisited. *Acta Oncol* 2005; 44(6):593–8.
9. Joslyn S.A., Konety B.R. Impact of extent of lymphadenectomy on survival after radical prostatectomy for prostate cancer. *Urology* 2006;68(1):121–5.
10. Allaf M.E., Palapattu G.S., Trock B.J. et al. Anatomical extent of lymph node dissection: impact on men with clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2004;172(5 Pt 1):1840–4.
11. Steuber T., Budäus L., Walz J. et al. Radical prostatectomy improves progression-free and cancer-specific survival in men with lymph node positive prostate cancer in the prostate-specific antigen era: a confirmatory study. *BJU Int* 2011;107(11):1755–61.
12. Schiavina R., Bertaccini A., Franceschelli A. et al. The impact of the extent of lymph-node dissection on biochemical relapse after radical prostatectomy in node-negative patients. *Anticancer Res* 2010;30(6):2297–302.
13. Schiavina R., Manferrari F., Garofalo M. et al. The extent of pelvic lymph node dissection correlates with the biochemical recurrence rate in patients with intermediate- and high-risk prostate cancer. *BJU Int* 2011;108(8):1262–8.
14. Weckermann D., Holl G., Dorn R. et al. Reliability of preoperative diagnostics and location of lymph node metastases in presumed unilateral prostate cancer. *BJU Int* 2007; 99(5):1036–40.
15. Briganti A., Blute M.L., Eastham J.H. et al. Pelvic lymph node dissection in prostate cancer. *Eur Urol* 2009;55(6):1251–65.
16. Heidenreich A., Von Klobloch R., Varga Z. et al. Extended pelvic lymphadenectomy in men undergoing radical retropubic prostatectomy (RRP) — an update on > 300 cases. *J Urol* 2004; 171:312.
17. Tokuda Y., Carlino L.J., Gopalan A. et al. Prostate cancer topography and patterns of lymph node metastasis. *Am J Surg Pathol* 2010;34(12):1862–7.
18. Briganti A., Chun F.K., Salonia A. et al. A nomogram for staging of exclusive nonobturator lymph node metastases in men with localized prostate cancer. *Eur Urol* 2007; 51(1):112–9.
19. Vermeeren L., Meinhardt W., van der Poel H.G. et al. Lymphatic drainage from the treated versus untreated prostate: feasibility of sentinel node biopsy in recurrent cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37(11):2021–6.
20. Hinev A., Klissarova A., Ghenev P. et al. Radioisotopic detection of sentinel lymph nodes in clinically localized high-risk prostate cancer. *J BUON* 2009;14(4):661–7.
21. Clark T., Parekh D.J., Cookson M.S. et al. Randomized prospective evaluation of extended versus limited lymph node dissection in patients with clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2003;169(1):145–7.
22. Burkhard F.C., Schumacher M.C., Studer U.E. An extended pelvic lymph-node dissection should be performed in most patients if radical prostatectomy is truly indicated. *Nat Clin Pract Urol* 2006;3(9):454–5.
23. Thurairaja R., Studer U.E., Burkhard F.C. Indications, extent, and benefits of pelvic lymph node dissection for patients with bladder and prostate cancer. *Oncologist* 2009;14(1):40–51.
24. Eden C.G., Arora A., Rouse P. Extended vs standard pelvic lymphadenectomy during laparoscopic radical prostatectomy for intermediate- and high-risk prostate cancer. *BJU Int* 2010;106(4):537–42.