

Предоперационная кинетика простатспецифического антигена как фактор прогноза безрецидивной выживаемости после радикальной простатэктомии

О.А. Богомолов, М.И. Школьник, Г.М. Жаринов

ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» Минздрава России;
197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 70

Контакты: Олег Алексеевич Богомолов urologbogomolov@gmail.com

Цель исследования – оценка прогностического значения предоперационного времени удвоения простатспецифического антигена (ВУПСА) у больных раком предстательной железы (РПЖ), перенесших радикальную простатэктомию (РПЭ).

Материалы и методы. Предоперационное ВУПСА определено у 92 больных РПЖ, перенесших РПЭ в ФГБУ РНЦРХТ. Оценивалась частота выявления биохимического рецидива (БХР) и неблагоприятных гистологических находок после оперативного лечения (поражение лимфатических узлов, положительный хирургический край, местно-распространенные и низкодифференцированные опухоли) в зависимости от предоперационного ВУПСА.

Результаты. Выявлена корреляция между исходной кинетикой ПСА и послеоперационными патологическими находками после РПЭ. У больных с ВУПСА $\leq 20,0$ мес достоверно чаще выявлялись опухолевое поражение удаленных регионарных лимфатических узлов ($p = 0,04$), местное распространение ($p = 0,03$) и низкодифференцированные опухоли ($p = 0,046$). Подтверждена роль предоперационного ВУПСА в качестве фактора прогноза безрецидивной выживаемости после РПЭ. По результатам многофакторного анализа предоперационное ВУПСА ≤ 20 мес показало статистически значимое повышение относительных рисков развития БХР.

Ключевые слова: рак предстательной железы, предоперационное время удвоения простатспецифического антигена

The preoperative kinetics of prostate-specific antigen as a predict of relapse-free survival after radical prostatectomy

O.A. Bogomolov, M.I. Shkolnik, G.M. Zharinov

FSBI «Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies», Ministry of Health of Russia, 68, Leningradskaya St.,
Pesochnyi Settlement, Saint Petersburg 197758

Objective. The purpose of the study – to estimate the prognostic value of preoperative prostate-specific antigen (PSA) doubling time (PSADT) in patients with prostate cancer (PCa) after radical prostatectomy (RP).

Materials and Methods. The preoperative PSADT was determined in 92 patients with PCa who underwent RP in FSBI RRCRST. Incidence of biochemical recurrence and adverse pathologic features after surgery (positive lymph nodes and surgical margins, locally advanced and poorly differentiated tumors) were estimate according to the level of preoperative PSADT.

Results. The correlation between the preoperative PSA kinetics and postoperative pathological findings after radical prostatectomy was shown. Positive lymph nodes ($p = 0.04$), locally advanced ($p = 0.03$) and poorly differentiated tumors ($p = 0.046$) were significantly more frequent in patients with a PSADT $\leq 20,0$ months. The role of preoperative PSADT as a predict of relapse-free survival after radical prostatectomy was confirmed. By multivariate analysis preoperative PSADT ≤ 20 months showed a statistically significant increase in the relative risk of biochemical recurrence.

Key words: prostate cancer, preoperative prostate-specific antigen doubling time

Введение

Простатспецифический антиген (ПСА) представляет собой гликопротеин, продуцируемый как нормальным секреторным эпителием предстательной железы (ПЖ), так и клетками аденокарциномы [1]. По мере внедрения анализа крови на ПСА в клиническую практику специалисты детально изучали данный параметр и его роль в развитии рака предстательной железы (РПЖ). Современные исследования позволяют судить о ПСА не просто как о белке, необходимом для разжижения эякулята, а как о биологическом факторе развития РПЖ [2]. Доказано, что антиген, обла-

дающий ферментативной активностью, играет важную роль на всех этапах канцерогенеза: активирует окислительно-восстановительные реакции [3], расщепляет внеклеточный матрикс [4], стимулирует пролиферацию стромальных клеток [5] и нарушает эпителиально-мезенхимальное соотношение в ПЖ [6], подавляет апоптоз [7], повышает митогенную активность андрогензависимого пула клеток РПЖ [8], нарушает функцию остеобластов костной ткани и способствует костному метастазированию [9].

Таким образом, несмотря на то, что биологическая роль ПСА в патогенезе РПЖ окончательно не установ-

лена, оценка данного параметра позволяет судить об активности опухолевого процесса. При этом динамика концентрации ПСА может характеризовать фактическую скорость роста опухоли.

Кинетика уровня ПСА может быть описана математически различными способами. В клинической практике наиболее часто проводится расчет времени удвоения ПСА (ВУПСА), которое выражает экспоненциальное увеличение антигена в сыворотке с течением времени, отражая относительные изменения [10].

Применение ВУПСА, параметра, требующего логарифмического анализа и учитывающего экспоненциальный характер роста опухоли, позволяет наиболее точно описывать изменения в скорости роста РПЖ [11]. И если оценка ВУПСА для прогнозирования выживаемости у больных с биохимическим рецидивом (БХР) не вызывает сомнений и внесена в клинические рекомендации, то роль данного параметра в определении степени агрессивности опухолевого процесса до начала лечения остается спорной. Немногочисленные работы, посвященные оценке корреляции между предоперационной кинетикой ПСА и результатами патоморфологического исследования после радикальной простатэктомии (РПЭ), а также прогнозированию БХР, дали противоречивые результаты [12–15].

Цель исследования – оценка прогностического значения предоперационного ВУПСА у больных РПЖ, перенесших РПЭ.

Материалы и методы

Ретроспективно изучены истории болезни 690 пациентов, перенесших РПЭ в ФГБУ РНЦРХТ в период с 1998 по 2012 г. Критериями включения в исследовательскую группу являлись: клиническая стадия cT1c – T2cN0M0; наличие 2 и более измерений ПСА, выполненных до РПЭ; отсутствие неoadъювантной гормональной и конкурирующей (ингибиторы 5-альфа-редуктазы) терапии. В исследование были включены 92 больных, имевших полный набор входных характеристик и не выпавших из-под динамического наблюдения после РПЭ (табл. 1).

У выбранной группы пациентов было определено предоперационное ВУПСА. Расчет ВУПСА проводи-

ли в соответствии с принятыми рекомендациями Memorial Sloan-Kettering Cancer Center по формуле:

$$\text{ВУПСА} = \ln 2 (t_2 - t_1) / \{\ln [\text{ПСА}_{t_2}] - \ln [\text{ПСА}_{t_1}]\},$$

где t_1 и t_2 – два последовательных момента времени, в которые определялись показатели ПСА [16].

Стадирование. У всех пациентов диагноз был верифицирован после проведения трансректальной многофокусной биопсии ПЖ под ультразвуковым контролем. Предоперационное обследование больных включало измерение уровня сывороточного ПСА, пальцевое ректальное исследование, компьютерную/магнитно-резонансную томографию малого таза, рентгенографию легких, остеосцинтиграфию. Клиническое стадирование проводилось согласно классификации IUCS-TNM 7-го издания (2010). Послеоперационное патоморфологическое стадирование проводилось в соответствии с рекомендациями Американской ассоциации урологических патологов (1992).

Лечение. У 88 (95,7 %) больных исследовательской группы выполнялась позадилоная РПЭ, предусматривающая удаление единым блоком ПЖ с семенными пузырьками, а также двустороннюю тазовую лимфодиссекцию. Четыре (4,3 %) пациента перенесли лапароскопическую трансабдоминальную простатэктомию.

Послеоперационное наблюдение. Медиана наблюдения составила 57,3 (IQR 37,2–100,2) мес, максимальный срок наблюдения – 164 мес. Время наблюдения оценивали с первого дня выполнения РПЭ до контрольной точки или смерти. Визиты к лечащему врачу проводились каждые 3 мес в течение первого года, далее 1 раз в 6 мес и включали измерение уровня ПСА и пальцевое ректальное исследование. БХР определялся как повышение уровня ПСА после оперативного лечения > 0,2 нг/мл минимум в 2 последовательных измерениях. Всего за время наблюдения выявлено 39 случаев БХР, 6 пациентов умерли от прогрессирования заболевания.

Для оценки прогностической значимости пациенты были распределены на 4 группы в соответствии с 25, 50 и 75 квартилями предоперационного ВУПСА. Изучалась частота выявления БХР и неблагоприятных гистологических находок после оперативного лечения (поражение лимфатических узлов (ЛУ), положительный хирургический край, местно-распространенные и низкодифференцированные опухоли) в зависимости от значения предоперационного ВУПСА. Безрецидивная выживаемость (БРВ) оценивалась по методу Каплана–Майера с использованием *log-rank*-теста для сравнения групп. Для оценки взаимосвязи 2 признаков строили таблицы сопряженности. Для определения потенциального влияния различных факторов риска на БРВ выполнен моновариантный анализ с использованием непараметрической модели пропорции

Таблица 1. Характеристика пациентов исследовательской группы

Параметр	Значение
Средний возраст, лет (стандартное отклонение)	62,8 (5,8)
Медиана исходного ПСА, нг/мл (IQR)	10,8 (8,0–20,9)
Медиана ВУПСА, мес (IQR)	20,0 (6,5–53,5)
Медиана времени наблюдения, мес (IQR)	57,3 (37,2–100,2)

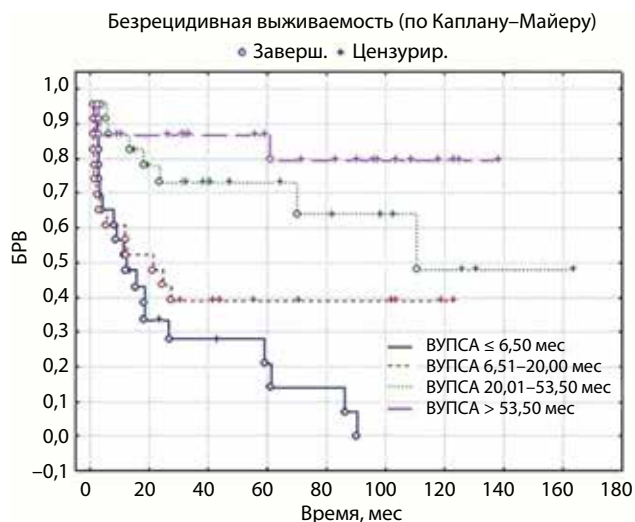


Рис. 1. БРВ больных РПЖ в соответствии с предоперационным ВУПСА

ональных рисков Кокса. В мультивариантную модель были включены факторы риска с наиболее значимым влиянием на выживаемость ($p < 0,05$). Для изученных факторов вычислены отношение рисков (ОР), его 95 % доверительный интервал (ДИ) и статистическая значимость. Различия считались достоверно значимыми при уровне $p < 0,05$. Все значения p были двусторонними. Для статистического анализа использован программный комплекс Statistica, v. 7 (StatSoft, Inc., 2002).

Результаты

На рис. 1 представлены кривые БРВ для 4 групп больных, сформированных в соответствии со следующими значениями предоперационного ВУПСА: $\leq 6,50$ мес; 6,51–20,00 мес; 20,01–53,50 мес и $> 53,50$ мес.

БРВ групп больных с предоперационным ВУПСА $\leq 6,50$ мес и 6,51–20,00 мес статистически не различалась ($\log\text{-rank}, p = 0,17$). Также не получено достоверных различий между группами пациентов с ВУПСА 20,01–53,50 мес и $> 53,50$ мес ($\log\text{-rank}, p = 0,23$). Вместе с тем БРВ пациентов с предоперационным ВУПСА $\leq 6,50$ мес достоверно отличалась от БРВ больных с ВУПСА 20,01–53,50 и $> 53,50$ мес ($\log\text{-rank}, p = 0,0001$ и $0,00001$ соответственно). Такие же статистические различия получены при сравнении последних групп с пациентами с ВУПСА 6,51–20,00 мес ($\log\text{-rank}, p = 0,04$ и $0,003$ соответственно). Таким образом, значение предоперационного ВУПСА, равное 20,00 мес, позволяло достоверно стратифицировать пациентов по БРВ. В дальнейшем данное пороговое значение ВУПСА использовалось для разделения исследовательской группы.

В табл. 2 приведены результаты сравнения частоты обнаружения неблагоприятных гистологических находок после РПЭ в зависимости от уровня предоперационного ВУПСА. У больных с ВУПСА $\leq 20,00$ мес

Таблица 2. Частота обнаружения неблагоприятных гистологических находок в зависимости от уровня предоперационного ВУПСА

Находка	ВУПСА $\leq 20,00$ мес (n = 46)	ВУПСА $> 20,00$ мес (n = 46)	p
Поражение ЛУ	7	1	0,04
Местное распространение (pT3)	18	6	0,03
Сумма баллов по шкале Глисона (индекс Глисона) после РПЭ 8–10	9	2	0,046
Положительный хирургический край	6	3	0,34

достоверно чаще выявляли опухолевое поражение удаленных регионарных ЛУ ($p = 0,04$), местное распространение ($p = 0,03$) и низкодифференцированные опухоли ($p = 0,046$). Частота обнаружения положительного хирургического края не различалась в обеих группах ($p = 0,34$).

Необходимо отметить, что все 6 случаев летального исхода от прогрессирования РПЖ зарегистрированы в группе больных с ВУПСА $\leq 20,00$ мес.

Результаты моновариантного и мультивариантного анализов переменных представлены в табл. 3 и 4.

Таблица 3. Моновариантный анализ

Переменные	ОР	95 % ДИ	p
Возраст, лет: ≤ 63 > 63	1 0,794	— 0,515–1,224	0,295
Уровень ПСА до операции, нг/мл: ≤ 10 > 10	1 1,920	— 1,193–3,089	0,007
Предоперационное ВУПСА, мес: ≤ 20 > 20	1 0,353	— 0,211–0,591	0,0001
Индекс Глисона после РПЭ: ≤ 7 8–10	1 1,763	— 1,225–2,537	0,002
Хирургический край: отрицательный положительный	1 1,383	— 0,828–2,311	0,215
Поражение ЛУ: нет есть	1 1,942	— 1,397–2,698	0,0001
Патологическая стадия после РПЭ: pT2 pT3	1 2,286	— 1,579–3,309	$< 0,0001$

Таблица 4. Мультивариантный анализ

Переменные	ОР	95 % ДИ	p
Уровень ПСА до операции, нг/мл: ≤ 10 > 10	1 1,269	— 0,793–3,089	0,519
Предоперационное ВУПСА, мес: ≤ 20 > 20	1 0,216	— 0,101–0,493	0,001
Индекс Глисона после РПЭ: ≤ 7 8–10	1 1,067	— 0,461–2,469	0,879
Поражение ЛУ: нет есть	1 1,443	— 0,498–4,179	0,5
Патологическая стадия после РПЭ: pT2 pT3	1 3,251	— 1,927–8,462	0,005

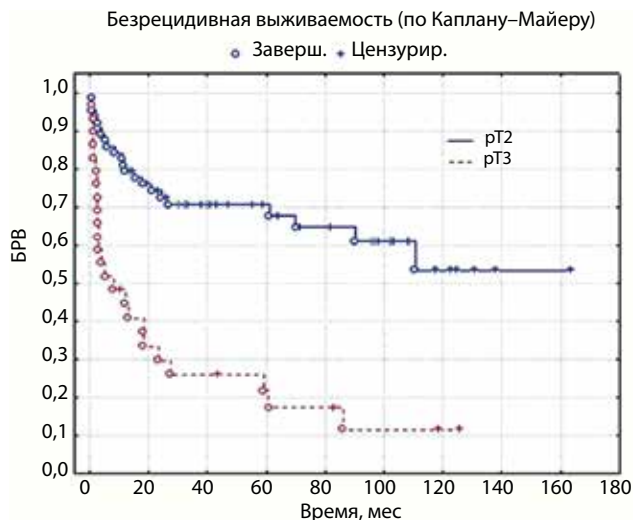


Рис. 3. БРВ больных РПЖ в зависимости от патологической стадии pT

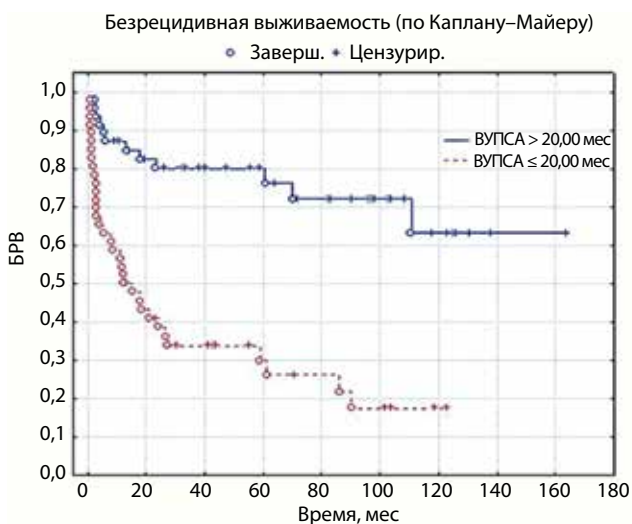


Рис. 2. БРВ больных РПЖ в зависимости от предоперационного ВУПСА

При анализе показателей БРВ в зависимости от факторов прогноза получены следующие данные. По результатам моновариантного анализа возраст и положительный хирургический край не оказывали достоверного влияния на БРВ ($p = 0,295$ и $0,215$ соответственно). В мультивариантной модели предоперационное ВУПСА $\leq 20,00$ мес и патологическая стадия после РПЭ pT3 показали статистически значимое повышение ОР развития БХР. В то же время уровень ПСА до операции, индекс Глисона после РПЭ и опухолевое поражение ЛУ не имели статистически достоверного влияния на БРВ при мультивариантном анализе.

Рис. 2 и 3 иллюстрируют БРВ в зависимости от предоперационного ВУПСА и патологической стадии pT.

Обсуждение

Исследования по оценке корреляции между ВУПСА до назначения лечения и данными патоморфологического исследования дали противоречивые результаты в отношении индекса Глисона, экстракапсулярного распространения и статуса хирургического края (табл. 5).

Таблица 5. Исследования по оценке значения исходного ВУПСА

Авторы	n	Признаки, с которыми сопоставлялись значения ВУПСА*					
		Индекс Глисона	Стадия pT	Экстра-капсулярная инвазия	Поражение семенных пузырьков	Хирургический край	БХР
G. E. Hanks et al. [12]	99	Нет	Нет	Не оценивался	Не оценивался	Не оценивался	Да (< 12 мес)
E. T. Goluboff et al. [13]	56	Нет	Да	Нет	Да	Да	Нет
S. Egawa et al. [14]	62	Нет	Да	Нет	Да	Нет	Да (≤ 36 мес)
S.J. Freedland et al. [15]	86	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет

*Да – имеется достоверная корреляция; Нет – корреляция отсутствует

Большинство авторов подтверждают связь между ВУПСА и отдельными послеоперационными патологическими находками после РПЭ, а также БРВ. Только в работе S.J. Freedland и соавт. не было обнаружено зависимости между исходной динамикой ПСА и результатами патоморфологического исследования, а также дальнейшей выживаемостью пациентов после оперативного лечения [15]. Вместе с тем основными недостатками данных ретроспективных исследований являются небольшие когорты больных, короткий период наблюдения и различные варианты хирургической техники. В представленных работах пороговое значение ВУПСА определялось лишь для разделения пациентов по БРВ.

В настоящем исследовании прогностическая значимость ВУПСА оценивалась на когорте больных, получивших лечение в одном центре, с медианой послеоперационного наблюдения 57,3 мес. Показана корреляция между исходной кинетикой ПСА и послеоперационными патологическими находками после

РПЭ. Установлено пороговое значение предоперационного ВУПСА, позволяющее достоверно стратифицировать пациентов. У больных с ВУПСА $\leq 20,00$ мес достоверно чаще выявлялись опухолевое поражение удаленных регионарных ЛУ ($p = 0,04$), местное распространение ($p = 0,03$) и низкодифференцированные опухоли ($p = 0,046$). Также подтверждена роль ВУПСА в качестве фактора прогноза БРВ после РПЭ. По результатам многофакторного анализа предоперационное ВУПСА $\leq 20,00$ мес показало статистически значимое повышение ОР развития БХР.

В настоящее время оценка исходного ВУПСА используется лишь для отбора кандидатов в группу активного наблюдения и дальнейшего ведения данных пациентов [10]. На основании полученных результатов мы полагаем, что расчет ВУПСА может использоваться в клинической практике шире, в том числе для прогнозирования результатов лечения и выбора оптимальной лечебной тактики. Целесообразно проведение проспективных исследований в данном направлении.

ЛИТЕРАТУРА

- Magklara A., Scorilas A., Stephan C. et al. Decreased concentrations of prostate-specific antigen and human glandular kallikrein 2 in malignant versus nonmalignant prostatic tissue. *Urology* 2000;56:527–32.
- Saleh A. Role of prostate specific antigen (PSA) in pathogenesis of prostate cancer. *J of Cancer Therapy* 2012;3:331–6.
- Williams S.A., Singh P., Isaacs J.T., Denmeade S.R. Does PSA play a role as a promoting agent during the initiation and/or progression of prostate cancer. *Prostate* 2007;67(3):312–29.
- Pandey R., Patil N., Rao M. Proteases and Protease Inhibitors: implications in antitumorogenesis and drug development. *Int J Human Genetics* 2007; 7(1): 67–82.
- Sutkowski D.M., Goode R.L., Banial J. et al. Growth regulation of prostatic stromal cells by prostate-specific antigen. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91(19):1663–9.
- Veveris-Lowe T.L., Lawrence M.G., Collard R.L. et al. Kallikrein 4 (hK4) and prostate-specific antigen (PSA) are associated with the loss of E-cadherin and an epithelial-mesenchymal transition (EMT)-like effect in prostate cancer cells. *Endocrine-Related Cancer* 2005;12:631–43.
- Lin J.T., Wang J.S., Jiann B.P. et al. Correlation of p53 protein accumulation and Bcl-2 overexpression with histopathological features in prostatic cancer. *J Formosan Med Association* 2005;104(11): 864–7.
- Wang L.G., Liu X.M., Kreis W., Budman D.R. Down regulation of prostate-specific antigen expression by finasteride through inhibition of complex formation between androgen receptor and steroid receptor binding consensus in the promoter of the PSA gene in LNCaP cells. *Cancer Res* 1997; 57(4):714–9.
- Iwamura M., Hellman J., Cockett A.T. et al. Alteration of the hormonal bioactivity of parathyroid hormone-related protein (PTHrP) as a result of limited proteolysis by prostate-specific antigen. *Urology* 1996;48:317–25.
- Heidenreich A., Bolla M., Joniau S. et al. Members of the European Association of Urology (EAU) Guidelines Office. Guidelines on Prostate Cancer. In: EAU Guidelines, edition presented at the 25th EAU Annual Congress, Barcelona 2010.
- Ramirez M.L., Nelson E.C., Devere R.W. et al. Current applications for prostate-specific antigen doubling time. *Eur Urol* 2008;54(2):291–300.
- Hanks G.E., Hanlon A.L., Lee W.R. et al. Pretreatment prostate-specific antigen doubling times: clinical utility of this predictor of prostate cancer behavior. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;34:549–53.
- Goluboff E.T., Heitjan D.F., DeVries G.M. et al. Pretreatment prostate specific antigen doubling times: use in patients before radical prostatectomy. *J Urol* 1997;158:1876–8.
- Egawa S., Arai Y., Tobisu K. et al. Use of pretreatment prostate-specific antigen doubling time to predict outcome after radical prostatectomy. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2000;3:269–74.
- Freedland S.J., Dorey F., Aronson W.J. Preoperative PSA velocity and doubling time do not predict adverse pathologic features or biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Urology* 2001;57: 476–80.
- Memorial Sloan-Kettering Cancer Center cancer information: prostate nomogram. <http://www.mskcc.org/mskcc/html/10088.cfm>.