

ДООПЕРАЦИОННЫЕ ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА БИОХИМИЧЕСКОГО ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОГО ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ГУ «РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова», г. Минск,
Республика Беларусь

Цель. Определить дооперационные прогностические факторы биохимического рецидива после хирургического лечения пациентов с раком предстательной железы (РПЖ).

Материал и методы. В ретроспективный анализ включены 447 пациентов с клинически локализованным и местно-распространенным РПЖ, которым выполнена открытая радикальная простатэктомия (РПЭ) в период с 1997 по 2008 гг. Рассчитана выживаемость пациентов до биохимического рецидива (БХР) по методу Каплана-Мейера. Выполнены моно- и мультивариантный анализ с использованием пропорциональной модели Кокса с целью распределения пациентов в прогностические группы.

Результаты. Пациенты группы низкого риска имели значительно выше 5-летнюю выживаемость до БХР, чем пациенты группы высокого риска ($71,3 \pm 5,2$ и $35,8 \pm 4,7$ соответственно).

Пациенты с уровнем простат-специфического антигена (ПСА) от 10 нг/мл и выше при значении суммы Глисона при биопсии 7-10 и пациенты с ПСА 20 нг/мл и более, независимо от значения суммы Глисона при биопсии, имели высокий риск БХР.

Заключение. Разработанная нами модель прогнозирования риска БХР может оптимизировать тактику лечения пациентов РПЖ в Республике Беларусь.

Ключевые слова: локализованный, местно-распространенный рак предстательной железы, радикальная простатэктомия, биохимический рецидив

Objectives. To identify preoperative prognostic factors of biochemical recurrence (BCR) after surgical treatment of prostate cancer (PC) patients.

Methods. Data on 447 patients with clinically localized and locally-advanced PC who underwent open radical prostatectomy (RPE) in the period between 1997 and 2008 were included in the retrospective analysis. BCR-free survival was calculated by Kaplan-Meier method. Mono- and multi variant of Cox proportional regression analyses were performed with preoperative variables.

Results. Patients from the low risk group had significantly higher 5-year BCR-free survival comparing to high risk group ($71,3 \pm 5,2\%$ and $35,8 \pm 4,7\%$ respectively). Patients at high risk of BCR were those with prostate specific antigen (PSA) level of 10 ng/ml and more, Gleason's score in biopsy 7-10 or PSA 20 ng/ml and more regardless of Gleason's score.

Conclusions. The developed prognostic BCR model may optimize treatment tactics of PC patients in the Republic of Belarus.

Keywords: localized, locally-advanced prostate cancer; radical prostatectomy, biochemical recurrence

Введение

Заболеваемость раком предстательной железы (РПЖ) в Республике Беларусь (РБ) растет быстрыми темпами. В настоящее время РПЖ занимает первое место по темпам прироста среди всех злокачественных новообразований. По данным канцер-регистра Беларуси число ежегодно регистрируемых случаев РПЖ в РБ увеличилось с 932 в 1996 г. до 2411 в 2009 г. (в 2,6 раза). Заболеваемость увеличилась с 19,5 в 1996 г. до 53,1 на 100 000 населения в 2009 г. Процент заболеваемости РПЖ в структуре онкологических заболеваний у мужчин и среди других онкоурологических нозологий, составля-

ет 18,5% и 51,8%, соответственно, занимая лидирующее место в РБ за 2009 г.

По данным белорусского канцер-регистра, показатели смертности остаются высокими: в течение 2009 г. года от РПЖ умерло 823 пациента, грубый интенсивный показатель смертности составил 18,2 на 100000 населения, а стандартизованный – 12,9 на 100000 населения. Смертность РПЖ в структуре онкологических заболеваний у мужчин и среди других онкоурологических нозологий в РБ за 2009 г. составляет 8,0% и 50,5%, соответственно.

Часто используемым и эффективным методом лечения пациентов с локализованным и отдельных пациентов с местно-распространен-

ным РПЖ является хирургический. Однако около 35% пациентов с клинически локализованным РПЖ будут иметь биохимический рецидив (БХР) в течение 10 лет, большинство которых развивается в течение 5 лет после РПЭ [1].

С целью стандартизации уровня ПСА для определения БХР после радикальной простатэктомии (РПЭ) предлагались его различные пограничные значения. Согласно решению международного консенсуса [2, 3], два последовательных показателя ПСА после радикальной позадилонной простатэктомии, равных 0,2 нг/мл и выше, свидетельствуют о БХР заболевания.

Многие авторы считают, что БХР является предсказателем клинического прогрессирования и смерти от РПЖ. В исследовании Р.Н. Lange et al. [4] показано, что биохимическое прогрессирование опережает появление клинических симптомов на 6-48 мес.

По данным исследования С.Р. Pound et al. [5], которое продолжалось более 5 лет, повышение уровня ПСА после РПЭ во всех случаях свидетельствовало о клиническом прогрессировании. Через 5 лет после регистрации БХР, прогрессирование заболевания приводит к смерти 4%, а через 15 лет – 15% пациентов, подвергнуты РПЭ. При этом медиана времени от момента повышения ПСА до появления метастазов составляет 8 лет, а средний интервал от даты диагностики метастазов до смерти – 5 лет.

Однако остается неизученными факторы прогноза БХР у пациентов РПЖ после хирургического лечения в РБ.

Цель – определить дооперационные прогностические факторы биохимического рецидива после хирургического лечения пациентов с раком предстательной железы.

Материал и методы

За период с 1997 по 2008 гг. включительно, в нашем учреждении было выполнено 488 открытых позадилонных РПЭ, 5 из которых были по поводу прогрессирования заболевания после лучевой терапии (спасительные). Из наблюдения выбыли 36 пациентов. Таким образом, в анализ вошли 447 пациентов. У всех обследованных, по данным КТ и сканирования костей, не определялись позитивные лимфоузлы и поражение костей скелета (T1-4N0M0). Характеристика пациентов представлена в таблице 1.

При гистоморфологическом выявлении метастазов в лимфатических узлах таза проводи-

Таблица 1

Характеристика пациентов, включенных в исследование

	Кол-во больных	%
Ср. возраст, лет $M \pm \sigma$ (мин-макс)	64,3 $\pm$ 6,8 (37-79)	
Ср. уровень ПСА до операции $M \pm \sigma$ (мин-макс), нг/мл	19,3 $\pm$ 22,2 (0,0-214,6)	
<4	45	10,1
4-10	155	34,7
10-20	109	24,4
20-40	81	18,1
>40	57	12,7
Сумма Глисона до операции:		
2-6	282	63,1
7	68	15,2
8-10	33	7,4
нет данных	64	14,3
Стадия:		
T1b	2	0,4
T1c	16	3,6
T2a	157	35,1
T2b	44	9,9
T2c	58	13,0
T3a	89	19,9
T3b	80	17,9
T4	1	0,2
Сумма Глисона после операции:		
2-4	252	56,4
5-7	124	27,7
8-10	70	15,7
нет данных	1	0,2
pN:		
N0	375	83,9
N+	72	16,1
pT		
T2a	109	24,4
T2b	33	7,4
T2c	151	33,8
T3a	56	12,5
T3b	93	20,8
T4	5	1,1

лось дополнительное лечение в виде адъювантной гормонотерапии (хирургическая или медикаментозная кастрация) или химиотерапия.

Наблюдение после оперативного лечения заключалось в определении ПСА 1 раз в 3 мес. в течение 1-го года, 1 раз в 6 мес. в течение 2-го и 3-го года и далее 1 раз в год.

Выживаемость до БХР и клинического прогрессирования изучена по данным амбулаторного наблюдения пациентов и определялась, как время от операции до роста ПСА выше 0,2 нг/мл, подтвержденного не менее чем в двух последо-

вательных анализах.

Выживаемость определялась по методу Каплана-Мейера с использованием программного комплекса Statistica v.7.0

С дооперационными переменными был проведен моновариантный анализ с использованием регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса. Переменные с наиболее статистически значимым относительным риском (ОР) были включены в мультивариантный анализ. Для всех изучаемых факторов были вычислены выживаемость до БХР, их 95% доверительные интервалы (ДИ) и статистические значимости (p). Статистический анализ был проведен с использованием программы SPSS v. 13.0.

Результаты и обсуждение

Медиана времени наблюдения при анализе времени до БХР составила 30,6 мес. (от 3 до 86 мес.). Диагностировано 172 БХР.

Медиана выживаемости до БХР составила 53,4 мес (3-х, 5-ти и 7 летняя выживаемость составила 74,1±2,2%, 54,3±2,6%, 43,1±3,0% (M±m), соответственно).

Моновариантный анализ предоперационных

переменных в предсказании БХ рецидива представлен в таблице 2.

При мультивариантном анализе между статистически значимыми переменными (таблица 3) независимое прогностическое значение имели только ПСА и сумма Глисона.

В зависимости от сочетания статистически значимых переменных, пациенты распределены в три группы (таблица 4).

Пациенты, в зависимости от группы риска отличались сроком выживаемости до БХР (таблица 5).

Выживаемость до БХР, в зависимости от группы риска (p<0,0001), представлена на рисунке.

Многие исследования определили предоперационный уровень ПСА наиболее важным статистически значимым предсказателем выживаемости до БХР. В исследовании Р. Kupelian et al. [6] на 337 пациентах локализованным РПЖ, 3-х и 5 летняя выживаемость до БХР составила 74% и 61%, соответственно. Пятилетняя выживаемость до БХР составила 89%, 62%, 56% и 26%, у пациентов с предоперационным уровнем ПСА<4 нг/мл, от 4 до 10 нг/мл, от 10 до 20 нг/мл и >20 нг/мл, соответственно. При

Таблица 2

Моновариантный анализ				
Переменные	β	ОР	95% ДИ	p
ПСА, 1 нг/мл	0,022	1,022	(1,017-1,027)	<0,001
Клиническая стадия				<0,001
cT1		1	—	—
cT2a	1,914	6,782	(0,93-49,2)	0,058
cT2b	1,728	5,632	(0,74-43,1)	0,096
cT2c	2,260	9,580	(1,28-71,4)	0,027
cT3a	2,755	15,719	(2,16-114,1)	0,006
cT3b	2,947	19,047	(2,63-138,1)	0,004
Сумма Глисона до операции				0,016
2-6		1	—	—
7	0,509	1,664	(1,14-2,44)	0,009
8-10	0,446	1,562	(0,943-2,587)	0,083
Возраст, лет	-0,018	0,982	(0,96-1,003)	0,09
ИМТ, кг/м ²	0,034	1,035	(0,99-1,077)	0,09
Наличие жалоб	0,034	0,823	(0,76-1,4)	0,82
Трансуретральная резекция, аденомэктомия в анамнезе	-0,984	0,160	(0,095-1,474)	0,16

Таблица 3

Мультивариантный анализ (пошаговый)				
Переменные	β	ОР	95% ДИ	p
ПСА, нг/мл	0,021	1,02	(1,02-1,03)	<0,0001
Сумма Глисона 7 и более против <7	0,396	1,49	(1,06-2,08)	0,020

Таблица 4

Распределение пациентов на группы риска, в зависимости от дооперационного ПСА и суммы Глисона

ПСА	Сумма Глисона	
	2-6	7-10
До 4	низкий	низкий
4-10	низкий	промежуточный
10-20	промежуточный	высокий
20 и более	высокий	высокий

распределении пациентов по значению ПСА, аналогичном исследованию Р. Kupelian [6], M. Han et al. [7] из клиники Джонса Хопкинса, получены более высокие результаты 5-летней выживаемости до БХР: 94%, 89%, 73% и 60%, соответственно. В обоих исследованиях, уровень предоперационного ПСА был единственным независимым фактором прогнозирования риска БХР.

Ряд зарубежных авторов считают предоперационный уровень ПСА менее значимым в прогнозировании БХР [8, 9, 10]. Так, I.F. San Francisco et al. в 2004 г. [8] в исследовании, проведенном на 476 пациентах РПЖ при среднем времени наблюдения 49 месяцев, обнаружили, что предоперационный уровень ПСА не был значимым предиктором БХР в мультивариантном анализе. В исследовании M. Noguchi et al. [9] на 191 пациентах с объемом простаты ≥ 6 см³, только объем опухоли был независимым предиктором БХР. Хотя предоперационный уровень ПСА коррелирован с объемом опухоли ($p < 0,001$), вызывает недоумение, что роль предоперационного уровня ПСА была незначимой даже в моно-

Рис. Выживаемость до БХР, в зависимости от группы риска

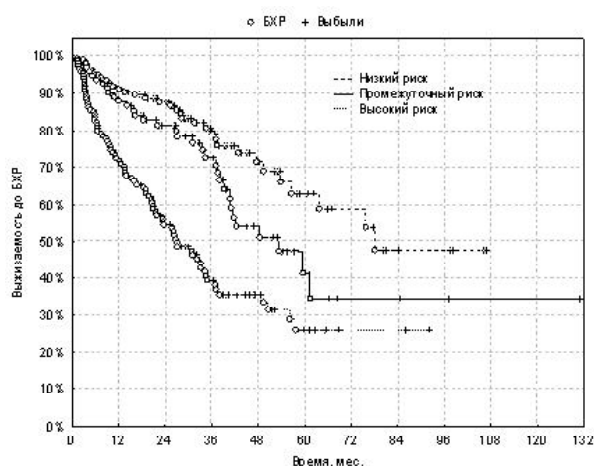


Таблица 5

Прогнозирование 3-летней и 5-летней выживаемости до БХР, в зависимости от группы риска

Группа риска	Кол-во пациентов (%)	Выживаемость до рецидива ПСА, % (M±m)	
		3-летняя	5-летняя
Низкий	139 (31,1)	87,6±2,9	71,3±5,2
Промежуточный	96 (21,5)	81,4±4,2	54,7±6,9
Высокий	148 (33,1)	54,6±4,4	35,8±4,7

вариантном анализе.

Значимость сочетаний предоперационного уровня ПСА и суммы Глисона при биопсии в предсказании выживаемости до БХР были описаны и в ряде других исследований [11, 12]. Так в исследовании G. D. Grossfeld et al. [11] на 547 пациентов, перенесших РПЭ, БХР наблюдался у 177 (32%). Медиана наблюдения после операции составил 3,1 год. Мультивариантный анализ показал, что предоперационный уровень ПСА на момент постановки диагноза и сумма Глисона при биопсии были значительными независимыми предикторами БХР, в отличие от возраста пациента и клинической стадии. Пациенты с показателем Глисона 8-10 и уровнем ПСА ≥ 10 нг/мл, имели 5-летнюю выживаемость до БХР выше, чем пациенты с ПСА > 10 нг/мл (47% против 19%, соответственно, $p < 0,05$), а пациенты с предоперационным уровнем ПСА ≥ 20 нг/мл и суммой Глисона < 8 выше, чем пациенты с показателем Глисона ≥ 8 (45% против 0%, соответственно, $p < 0,05$). Отличительной особенностью нашего исследования явилась то, что у нас пациенты с предоперационным ПСА 20 нг/мл и выше вне зависимости от значения суммы Глисона, распределены в группу высокого риска прогрессирования БХР, тогда как в исследовании G. D. Grossfeld - пациенты с предоперационным уровнем ПСА ≥ 20 нг/мл и значением суммы Глисона < 8 распределены в группу промежуточного риска.

В другом исследовании, S.J. Freedland et al. [12] при ретроспективном анализе 459 пациентов, клинически T1-3 распространенностью первичной опухоли, которым проводилась РПЭ в период между 1990 и 2002 гг., провели оценку зависимости выживаемости до БХР от предоперационных переменных, таких как возраст, уровень ПСА, суммы Глисона при биопсии и клинической стадии. Мультивариантный анализ показал, что только сумма Глисона ($p < 0,001$),

Таблица 6

Распределение пациентов на группы риска, в зависимости от дооперационного ПСА, процента раковых клеток в биопсийной ткани и суммы Глисона

ПСА, нг/мл	Сумма Глисона		
	2-6	3+4	4+3 и выше
<10% раковых клеток в биопсийной ткани			
<20	Низкий	Промежуточный	Высокий
20-40	Промежуточный	Высокий	Высокий
>40	Высокий	Высокий	Крайне высокий
10-20% раковых клеток в биопсийной ткани			
<20	Промежуточная	Высокий	Высокий
20-40	Высокий	Высокий	Крайне высокий
>40	Высокий	Крайне высокий	Крайне высокий
>20% раковых клеток в биопсийной ткани			
<20	Высокий	Высокий	Крайне высокий
20-40	Высокий	Крайне высокий	Крайне высокий
>40	Крайне высокий	Крайне высокий	Крайне высокий

процент раковых клеток в биопсийной ткани ($p<0,001$) и уровень дооперационного ПСА ($p=0,001$) были значительными независимыми предикторами риска БХР. Медиана предоперационного ПСА составила 7,8 нг/мл. Распределение пациентов по группы риска прогрессирования БХР отображена в таблице 6.

Трех- и пятилетняя выживаемость до БХР в группе низкого риска составила 93,0% и 79%; промежуточного – 86% и 72%; высокого 61% и 46% и крайне высокого – 40% и 18%, соответственно. Мы не можем сравнить группы риска полученные в исследовании S.J. Freedland, и разработанные в нашем исследовании в связи с отсутствием данных процента раковых клеток в биопсийной ткани.

Таким образом, анализ литературных данных показал, что, как и в нашем исследовании, предоперационный уровень ПСА и сумма Глисона при биопсии являются наиболее значимыми предикторами предсказания выживаемости до БХР.

Выводы

1. Пациенты групп низкого риска имели значительно высокую выживаемость более 5-ти лет, чем пациенты группы высокого риска ($71,3\pm 5,2$ и $35,8\pm 4,7$ соответственно).

2. Пациенты с ПСА от 10 нг/мл и выше при значении суммы Глисона при биопсии 7-10 и пациенты с ПСА 20 нг/мл и более, независимо от значения суммы Глисона при биопсии, имели высокий риск БХР.

3. Разработанная нами модель прогнози-

рования риска БХР может оптимизировать тактику лечения пациентов РПЖ в РБ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Klein, E. A. Surgeon experience is strongly associated with biochemical recurrence after radical prostatectomy for all preoperative risk categories / E. A. Klein, F. J. Bianco, A. M. Serio // J. Urol. – 2008. – Vol. 179. – P. 2212-2216.
2. Boccon-Gibod, L. Management of prostate specific antigen relapse in prostate cancer: a European Consensus / L. Boccon-Gibod, W. B. Djavan, P. Hammerer // Int. J. Clin. Pract. – 2004. – Vol. 58. – P. 382-390.
3. Moul, J. W. Prostate specific antigen only progression of prostate cancer / J. W. Moul // J. Urol. – 2000. – Vol. 163. – P. 1632-1642.
4. Lange, P. H. The value of serum prostate specific antigen determinations before and after radical prostatectomy / P. H. Lange, C. J. Ercole, D. J. Lightner // J. Urol. – 1989. – Vol. 141. – P. 873-879.
5. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy / C. R. Pound [et. al.] // JAMA. – 1999. – Vol. 281. – P. 1591-1597.
6. Kupelian, P. Correlation of clinical and pathologic factors with rising prostate-specific antigen profiles after radical prostatectomy alone for clinically localized prostate cancer urology / P. Kupelian, J. Katcher, H. Levin // J. Urol. – 1996. – Vol. 48. – P. 249-260.
7. Han, M. Long-term biochemical disease-free and cancer-specific survival following anatomic radical retropubic prostatectomy. The 15-year Johns Hopkins experience / M. Han, A. W. Partin, C. R. Pound // Urol. Clin. North Am. – 2001. – Vol. 28. – P. 555-565.
8. San Francisco, I. F. Percent of cores positive for cancer is a better preoperative predictor of cancer recurrence after radical prostatectomy than prostate specific antigen

/I. F. San Francisco, M. M. Regan, A. F. Olumi // J. Urol. – 2004. – Vol. 171. – P. 1492-1499.

9. Noguchi, M. Preoperative serum prostate specific antigen does not reflect biochemical failure rates after radical prostatectomy in men with large volume cancers / M. Noguchi, T. A. Stamey, J. E. McNeal // J Urol. – 2000. – Vol. 164. – P. 596-600.

10. Tombal, B. Free/total PSA ratio does not improve prediction of pathologic stage and biochemical recurrence after radical prostatectomy / B. Tombal, M. Querton, P. De Nayer // Urology. – 2002. – Vol. 59. – P. 256-260.

11. Grossfeld, G. D. Predicting Recurrence After Radical Prostatectomy for Patients With High Risk Prostate Cancer / G. D. Grossfeld, D. M. Latini, D. P. Lubeck // J. Urol. – 2003. – Vol. 169. – P. 157-163.

12. Freedland, S. J. Preoperative model for predicting

prostate specific antigen recurrence after radical prostatectomy using percent of biopsy tissue with cancer, biopsy gleason grade and serum prostate specific antigen / S. J. Freedland, M. K. Terris, G. S. Csathy // J. Urol. – 2004. – Vol. 171. – P. 2215-2220.

Адрес для корреспонденции

223040, Республика Беларусь,
Минский р-н, п.Лесной-2,
РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова,
отдел онкоурологической патологии,
тел.: +375 44 768-78-79,
е-mail: onko555@mail.ru,
Халилов Э.Ш.

Поступила 29.07.2011 г.