Мониторинг динамики ПСА и оценка диагностической ценности скорости прироста ПСА у больных раком предстательной железы после радикальной простатэктомии

П.П. Пьяных, Н.В. Воробьев, К.М. Нюшко

Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена

MONITORING OF PSA CHANGES AND ASSESSMENT OF THE DIAGNOSTIC VALUE OF PSA GROWTH RATES IN PATIENTS WITH PROSTATE CANCER AFTER RADICAL PROSTATECTOMY

P.P. Pyanykh, N.V. Vorobyev, K.M. Nyushko

P.A. Herzen Moscow Research Oncological Institute

Objective. *To define the prognostic value of the growth rate (GR) in the level of prostate-specific antigen (PSA) after radical prostatectomy (RPE).*
Materials and methods. *The data on 48 patients who underwent RPE in 1999—2006, in whom a biochemical recurrence was verified on the basis of the results of PSA monitoring, were retrospectively analyzed. PSA GR was calculated for each patient. Correlation analysis using the major predictors was also made.*
Results. *During a follow-up, overall and tumor-specific survivals were 91,7 and 93,8%, respectively. Five-year relapse-free survival calculated by the Kaplan-Meier method was 67%. PSA GR proved to be an independent predictor of relapse-free survival. Generalization was more common at a PSA GR of > 2 ng/ml/year while a PSA GR of 1,0—2,0 ng/ml/year is more typical of the development of a localized recurrence.*
Conclusion. *Analysis of post-PRE PSA GR makes it possible to predict the postoperative course of prostate cancer, to reveal its early progression, and to perform therapy in due time. For early diagnosis of its clinical progression, it is expedient to assess a combination of predictors, by making up progression-risk groups.*

Введение

В России заболеваемость раком предстательной железы (РПЖ) в последнее десятилетие стремительно возрастает. В 2004 г. выявлено 15 238 новых случаев РПЖ, стандартизованный показатель заболеваемости составил 18,12 на 100 тыс. мужского населения [1]. В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями мужского населения РПЖ занимает 4-е место (6,9% опухолей всех локализаций) после рака легкого, желудка и опухолей кожи. По темпу прироста РПЖ значительно опережает злокачественные опухоли других локализаций. Среднегодовой темп прироста составляет 8,75%, прирост показателя заболеваемости в 1994—2004 гг. составил 131,39%.

С внедрением в практику скрининговых программ с использованием тестирования ПСА значительно возросло число больных с локализованными формами РПЖ. Одним из наиболее эффективных способов лечения локализованного и местно-распространенного РПЖ является радикальная простатэктомия (РПЭ). Частота выполнения РПЭ в России растет повсеместно, если раньше количество выполненных операций за год было около десяти, то сейчас опыт многих хирургов составляет более сотни оперативных вмешательств. РПЭ является стандартом лечения локализованного РПЖ, некоторые авторы рекомендуют выполнение РПЭ при местно-распространенном РПЖ. Однако у 10—30% пациентов после РПЭ развивается рецидив РПЖ, который на ранних этапах определяется ростом значений уровня ПСА [2—4]. Уровень ПСА у больных, перенесших РПЭ, не должен превышать 0,2 нг/мл. Любое превышение этого уровня указывает на прогрессирование РПЖ. Повышение уровня ПСА более 0,2 нг/мл после РПЭ при отсутствии клинического прогрессирования процесса называют биохимическим, или маркерным, рецидивом. Ряд авторов пороговым значением уровня ПСА для определения биохимического рецидива считают уровень ПСА 0,4 нг/м, 0,5 нг/мл или последовательное неоднократное повышение уровня ПСА [3]. Известно, что при значении ПСА 0,2 нг/мл клиническое прогрессирование наблюдается в 30% случаев; используя показатель ПСА 0,4 нг/мл, исследователи определили прогрессирование у 60% больных после РПЖ. Lange и соавт. (1990) сообщили о 100% прогрессии (подтвержденной биопсией анастомоза в 42% случаев) для группы пациентов после РПЭ с уровнем ПСА, превышающим 0,4 нг/мл; при уровне ПСА менее 0,2 нг/мл прогрессии не выявлено ни в одном случае. После РПЭ также развивается состояние, для обозначения которого используют термин «доброкачественный рецидив»; причиной его развития принято считать наличие неудаленных аденоматозно измененных клеток предстательной железы по линии резекции, это состояние также проявляется повышением уровня ПСА. Повышение уровня ПСА после РПЭ характеризует наличие прогрессирования опухолевого процесса. Дополнительным марке-

ром для прогнозирования дальнейшего течения заболевания, вероятности клинического прогрессирования процесса и варианта клинического прогрессирования является скорость прироста (СП) ПСА. СП ПСА — увеличение значения ПСА в течение года (нг/мл/год) [4—7], ее рассчитывают как разность значений первичного, послеоперационного показателя ПСА во времени по отношению ко времени наблюдения (t) в годах (P.W. Kantoff):

СП ПСА = ПСА2 — ПСА1/t1 + ПСА3 — ПСА2/t.

Эти три измерения должны быть оценены в течение двух лет наблюдения (минимальный период наблюдения составляет 12—15 мес) [4, 8].

Целью настоящего исследования было определить прогностическое значение СП ПСА после РПЭ. Исследовали зависимость между значениями СП ПСА и вариантом прогрессирования РПЖ после РПЭ, а также оценивали вероятность увеличения СП ПСА и вероятность смерти от РПЖ.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ данных 48 больных, перенесших РПЭ в 1999—2006 гг., у которых верифицирован биохимический рецидив на основании результатов мониторинга ПСА. После хирургического вмешательства все больные находились под наблюдением на базе ОД №3 УЗ ВАО Москвы. Возраст больных составил 55—76 лет (средний — 62,4 года). В исследование включены больные с патоморфологической стадией T2a—3вN0—1M0. В процессе динамического наблюдения после РПЭ всем больным определяли уровень ПСА 1 раз в 3 мес. Пороговый уровень ПСА для определения биохимического рецидива составлял 0,2 нг/мл. В течение 15 мес после диагностирования биохимического рецидива всем больным определена СП ПСА.

При повышении уровня ПСА более 0,2 нг/мл проводили уточняющую диагностику: сканирование костей скелета, УЗИ брюшной полости и малого таза, ТРУЗИ с биопсией зоны пузырно-уретрального анастомоза. Оценивали общую выживаемость больных, а также выживаемость без признаков клинического прогрессирования. Кроме того, оценивали время до развития биохимического рецидива после РПЭ. Для каждого больного с верифицированным биохимическим рецидивом рассчитана СП ПСА, проведен также корреляционный анализ с основными факторами прогноза у больных РПЖ с выявленным биохимическим рецидивом после РПЭ.

Для обработки данных и статистического анализа применяли программу Statistica 6,0.

Результаты

Общая выживаемость больных за время наблюдения составила 91,7%, опухолеспецифическая — 93,8% (рис. 1).

Общая смертность больных за время наблюдения составила 8,3%, опухолеспецифическая — 6,3%. 5-летняя выживаемость без признаков клинического прогрессирования (местного рецидива или генерализации РПЖ), рассчитанная по методу Каплана — Майера, составила 67% (рис. 2).

Клиническое прогрессирование РПЖ за время наблюдения выявлено у 12 (25%) больных: у 6 (14,3%) диагностирован местный рецидив (подтвержден морфологически), у 6 (14,3%) — генерализация РПЖ. Время до развития клинического прогрессирования заболевания составляло 12—68 мес, средний период — 32,9±16,6 мес, медиана безрецидивного течения — 32,5 мес, интерквартильный размах — 21—36 мес. Время до развития биохимического прогрессирования РПЖ составляло 3—32 мес, медиана — 16,5 мес (рис. 3).

Таким образом, медиана времени до развития клинического прогрессирования заболевания почти в 2 раза превышала медиану времени до развития биохимического рецидива. Средний период времени от регистрации повышения уровня ПСА до выявления местного рецидива или отдаленных метастазов составлял 12 мес.

Из 6 больных с диагностированным местным рецидивом у 3 пациентов опухоль верифицирована

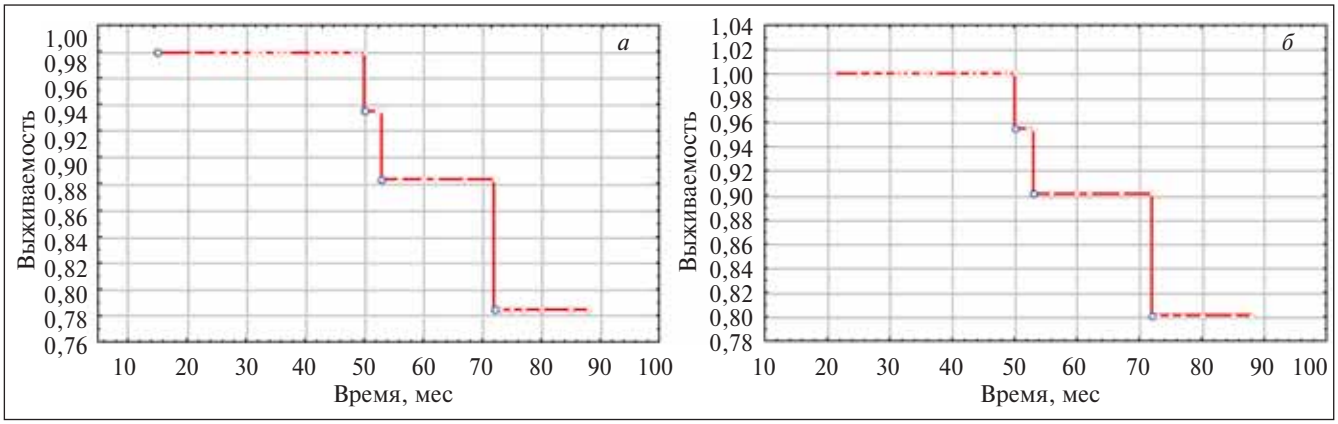


Рис. 1. *Общая (а) и опухолеспецифическая (б) выживаемость больных в группе хирургического лечения*

по данным пальцевого ректального исследования и ТРУЗИ, у 3 больных при пальпации и сонографии данных за рецидив получено не было. Наличие опухолевого роста в ложе предстательной железы было установлено при биопсии зоны пузырно-уретрального анастомоза, выполненной при повышении уровня ПСА в крови. У трех больных с диссеминацией РПЖ выявлены метастазы в костях, у двух — в костях и парааортальных лимфоузлах, у одного — в парааортальных лимфоузлах.

Таким образом, из 48 больных, перенесших хирургическое лечение по поводу РПЖ, с верифицированным биохимическим рецидивом течение заболевания без клинического прогрессирования отмечено у 36 (75%), генерализация или местный рецидив РПЖ — у 12 (25%).

При выполнении сравнительного анализа (метод Манна — Уитни) времени возникновения биохимического рецидива, генерализации или местного рецидива получены достоверные различия между временем возникновения биохимического рецидива и генерализации (p=0,01), а также биохимического рецидива и местного рецидива (p=0,02). Также выявлены достоверные статистические различия между временем возникновения генерализации и местного рецидива (p=0,01). По данным анализа времени развития клинического прогрессирования время до возникновения генерализации процесса составило 12—13 мес, до развития местного рецидива — 22—25 мес.

Безрецидивная выживаемость в зависимости от динамики ПСА. Скорость прироста ПСА и безрецидивная выживаемость

СП ПСА оказалась самостоятельным предиктором безрецидивной выживаемости (рис. 4). Для оценки предсказательной ценности СП ПСА все больные с верифицированным биохимическим рецидивом были распределены на 3 группы: СП ПСА менее 1,0 нг/мл/год, СП ПСА 1,0—2,0 нг/мл/год и СП ПСА более 2,0 нг/мл/год. 5-летняя безрецидивная выживаемость пациентов с различными значениями СП ПСА достоверно различалась (p<0,001, log-rank-тест; рис. 5). Медиана безрецидивной выживаемости в группе пациентов с СП ПСА менее 1,0 нг/мл/год составила 51,28 мес (интерквартильный размах — 37—49 мес), среднее время до прогрессирования — 49±18,6 мес. Медиана безрецидивной выживаемости в группе пациентов с СП ПСА 1,0—2,0 нг/мл/год составила 40 мес (27—37 мес), среднее время до прогрессирования — 37±16,9 мес. Медиана безрецидивной выживаемости в группе больных с СП ПСА более 2,0 нг/мл/год составила 18,25 мес (13—15 мес), среднее время до прогрессирования — 15,5±9,9 мес (p=0,001, метод ANOVA Краскела — Уоллиса).

При анализе влияния СП ПСА на вариант развития прогрессирования РПЖ установлена статистически достоверная зависимость (p=0,001; метод ANOVA Краскела — Уоллиса; рис. 6). Так, при СП ПСА > 2,0 нг/мл/год чаще наблюдалась генерализация после РПЭ, значение СП ПСА 1,0—2,0 нг/мл/год более характерно для развития местного рецидива. Клиническое прогрессирование при СП ПСА > 2,0 нг/мл/год наблюдалось у 75% больных, при СП ПСА 1,0—2,0 нг/мл/год — у 26,3%, при СП ПСА < 1,0 нг/мл/год — только у 5%.

Обсуждение

Общая 5-летняя выживаемость больных в группе хирургического лечения составила 91,7%, опухолеспецифическая — 93,8%. Из 48 больных группы хирургического лечения с верифицированным биохимическим рецидивом течение заболевания без признаков клинического прогрессирования за период наблюдения отмечено у 36 (75%), клиническое прогрессирование РПЖ верифицировано у 12 (25%). 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 67%.

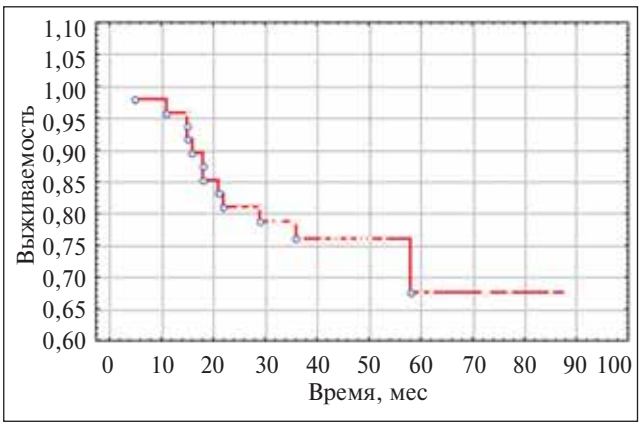


Рис. 2. *Выживаемость больных без признаков клинического прогрессирования (метод Каплана — Майера)*

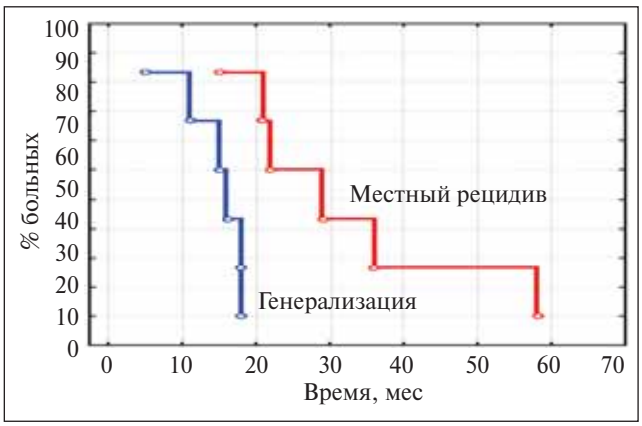


Рис. 3. *Время развития клинического прогрессирования РПЖ у больных с биохимическим рецидивом после РПЭ*

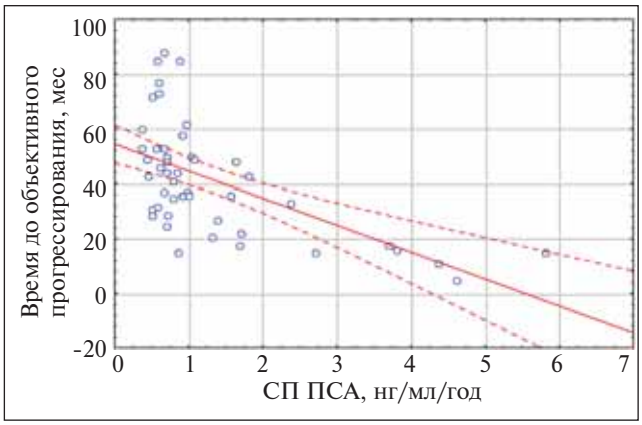


Рис. 4. *Корреляционный анализ СП ПСА и времени до клинического прогрессирования*

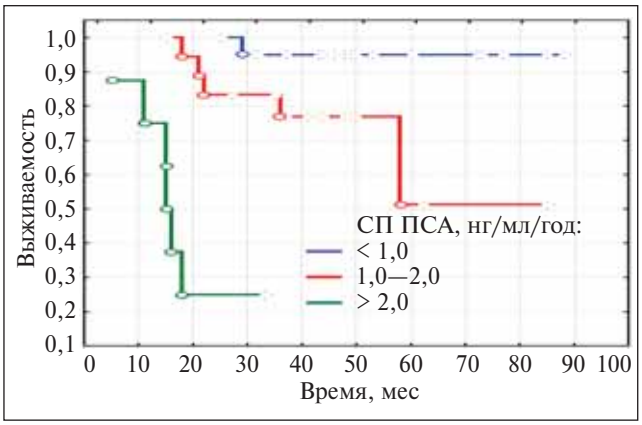


Рис. 5. *Влияние СП ПСА на выживаемость больных РПЖ*

Оценка динамики ПСА в послеоперационном периоде, позволяет своевременно выявлять больных с высоким риском прогрессирования заболевания. Так, СП ПСА 2,0 нг/мл/год и более характеризует развитие прогрессирования в течение первых двух лет после РПЭ. Наши результаты согласуются с выводами Z. Dotan и соавт. [9], которые сообщили, что СП ПСА коррелировал с метастазированием в кости. A. D'Amico и соавт. [2] при наблюдении за больными в течение 5 лет после РПЭ сделали вывод, что СП ПСА более 2,0 нг/мл/год после РПЭ является предиктором метастазирования в лимфатические узлы и кости.

По нашим данным, клиническое прогрессирование при уровне СП ПСА более 2,0 нг/мл/год составляет 75%, при СП ПСА 1,0—2,0 нг/мл/год — 26,3%, СП ПСА менее 1,0 нг/мл/год — 5%. По данным исследования, проведенного в клинике Мейо, биохимический рецидив у больных после РПЭ верифицирован в 25,5% случаев, клиническое прогрессирование заболевания — в 6,8%; опухолеспецифическая смертность составила 1,8%. СП ПСА являлся предиктором опухолеспецифической смертности и прогрессии РПЖ. По результатам обследования СП ПСА более 3,4 нг/мл в год связана с риском смерти, в 6,54 раза превышающим таковой в группе больных с меньшим уровнем СП ПСА [6].

СП ПСА менее 1,0 нг/мл/год в комбинации с факторами низкого риска прогрессирования (уровень ПСА до начала лечения ниже 10 нг/мл, клиническая стадия T1, высокодифференцированный РПЖ с суммой Глисона ниже 5 баллов) позволяет предполагать благоприятное послеоперационное течение РПЖ [10].

Используя комбинацию факторов прогноза клинического прогрессирования с анализом динамики уровня ПСА (СП и период удвоения — ПУ — ПСА) можно определить тактику лечения больных после РПЭ при выявлении биохимического рецидива, используя подразделение по группам риска (см. схему).

Таким образом, анализ СП ПСА после РПЭ позволяет прогнозировать послеоперационное течение РПЖ, выявлять раннее прогрессирование и проводить своевременную терапию. Для ранней диагностики клинического прогрессирования целесообразно оценивать комбинацию факторов прогноза с формированием групп риска прогрессирования.

Больным группы низкого риска прогрессирования РПЖ (стадия T1c—2a, уровень ПСА менее 10 нг/мл до начала лечения, сумма Глисона менее 5—6 баллов, СП ПСА ниже 1,0 нг/мл/год) нуждаются в динамическом контроле ПСА 1 раз в 3 мес.

Больные группы умеренного риска прогрессирования РПЖ (стадия T2b, уровень ПСА ниже 10 нг/мл до начала лечения, сумма Глисона ниже 7

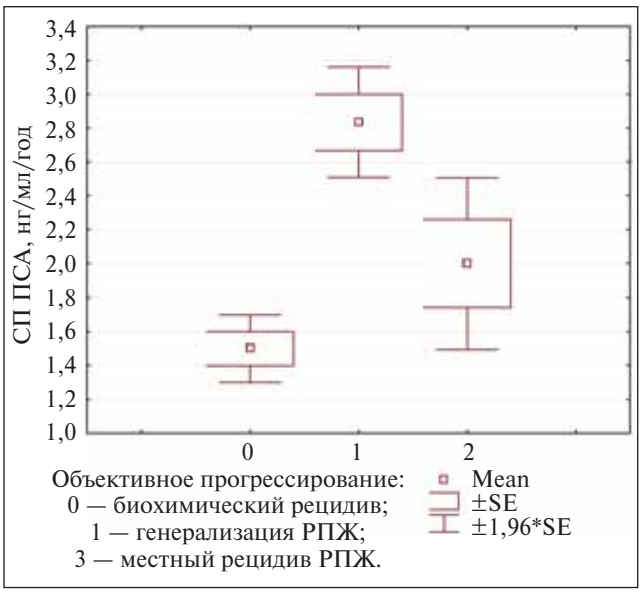
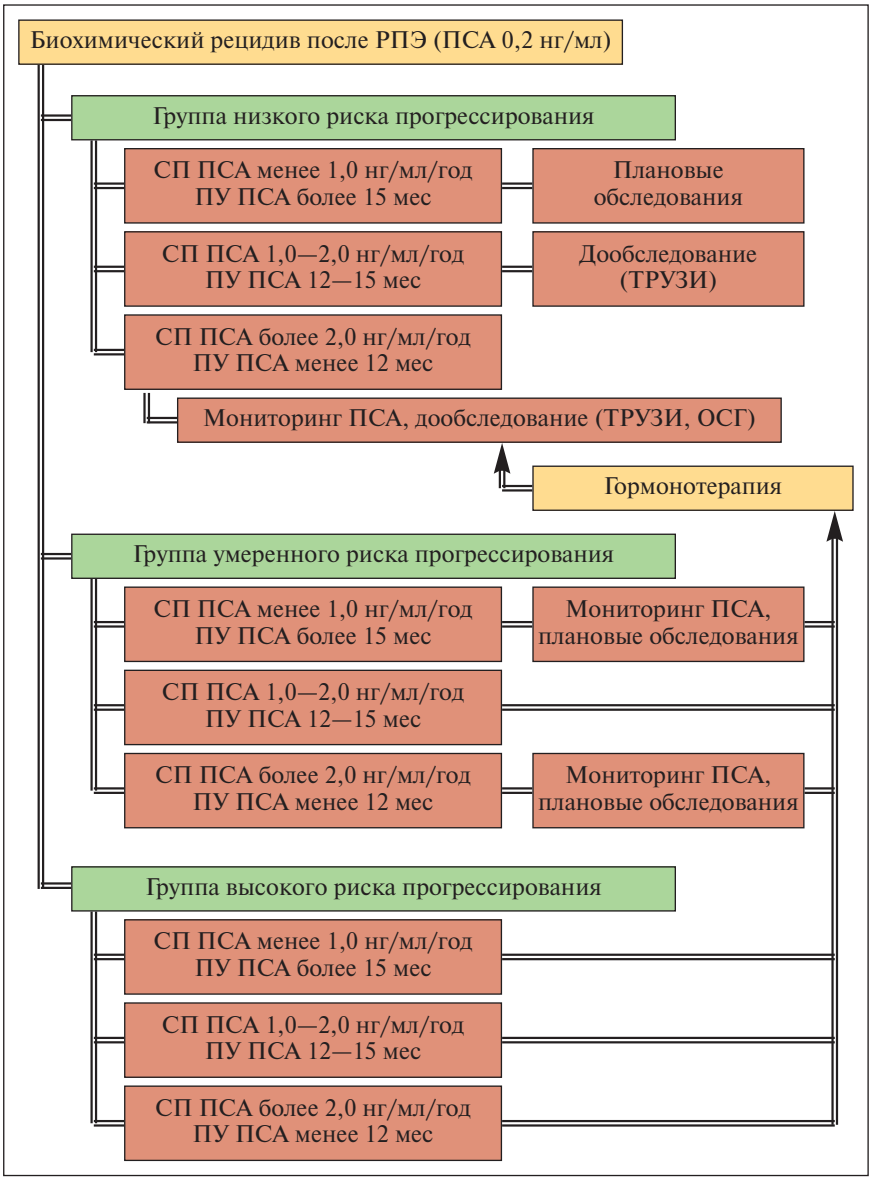


Рис. 6. *СП ПСА и вариант прогрессии РПЖ*

Схема



баллов, СП ПСА ниже 1,0 нг/мл/год) необходим мониторинг динамики ПСА (СП ПСА) 1 раз в 3 мес.

Больные группы умеренного риска прогрессирования РПЖ (стадия T2b, первичный ПСА 10—20 нг/мл, сумма Глисона 7 баллов и выше) нуждаются в динамическом контроле ПСА и СП ПСА 1 раз в 3 мес. При установленной СП ПСА 1,0—2,0 нг/мл/год и выше больным показано дообследование, в случае выявления признаков клинического прогрессирования — проведение гормональной терапии.

Больные группы высокого риска прогрессирования РПЖ (стадия T2c, первичный ПСА выше 20 нг/мл, сумма Глисона 8 баллов и выше, СП ПСА 1,0—2,0 нг/мл/год и выше) нуждаются в дообследовании, гормонотерапии.

Заключение

Клиническое использование мониторинга ПСА после РПЭ позволяет выявлять раннее прогрессирование РПЖ (биохимический рецидив). Использование в диагностике исследования динамики ПСА позволяет выделять группы повышенного риска и проводить своевременную терапию до этапа клинических проявлений прогрессирования РПЖ.

Литература

1. Злокачественные новообразования в России в 2004 году (заболеваемость и смертность). Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.; 2006. с. 98.
2. D'Amico A., Chen M., Roehl K. et al. Preoperative PSA velocity and the risk of death from prostate cancer after radical prostatectomy. N Eng J Med 2004;351:125—35.
3. D'Amico A., Moul J., Carroll P. 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:S42—S47.
4. Daskivich T.J., Kantoff W.K. Prostate specific antigen doubling time (PSA-DT) and velocity (PSA-V) provide independent prognostic information in androgen independent prostate cancer (AIPC) patients receiving chemotherapy. J Clin Oncol 2006;24(18 Suppl):4616.
5. Sengupta S., Myers R., Slezak J. et al. Preoperative prostate specific antigen doubling time and velocity are strong and independent predictors of outcomes following radical prostatectomy. J Urol 2005:174:2191—6.
6. Roberts S., Blute M.L., Bergstralh E.J. et al. Скорость прироста и время удвоения ПСА как предсказатель клинической прогрессии после РПЭ. Urology (S.G.R., M.L.B., H.Z.) и Раздел Biostatistics (E.J.B., J.M.S.), Mayo Клиника, Rochester, Minn. Отдел Urology, Mayo Клиника, Rochester, MN 55905.
7. Zagars G., Pollock A. Kinetics of serum prostate-specific antigen after external beam radiation for clinically localized prostate cancer. Radiother Oncol 1997:44:213—21.
8. Lam J.S., Belldegrun A.S. Using PSA kinetics to stratify risk of prostate cancer progression. Source: Urology Times. Originally published: September 1, 2005.
9. Dotan Z.A., Bianco F.I. Jr., Rabbani F. et al. Pattern of prostate-specific antigen (PSA) failure dictates the probability of a positive bone scan in patients with an increasing PSA after radical prostatectomy. J Clin Oncol 2005;23(9):1962—8.
10. Алексеев Б.Я. Лечение локализованного и местно-распространенного РПЖ. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М.; 2006.