

Информативность предоперационных показателей ПСА в определении вероятности возникновения рецидива рака предстательной железы после радикальной простатэктомии

Е.И. Велиев¹, С.Б. Петров², М.И. Катибов¹

¹Российская медицинская академия последиplomного образования, Москва.

²Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

THE INFORMATIVE VALUE OF PREOPERATIVE PROSTATE-SPECIFIC ANTIGEN IN DETERMINATION OF THE LIKELIHOOD OF RECURRENT PROSTATE CANCER AFTER RADICAL PROSTATECTOMY

Ye.I. Veliyev, S.B. Petrov, M.I. Katibov

Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow

S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg

Materials and Methods. The results of examination and treatment of 163 males who had undergone radical retropubic prostatectomy (RRP) with bilateral pelvic lymphadenectomy for clinically locally advanced prostate cancer (PC) (T1aN0M0-to-cT2bN0M0) were studied. The patients' mean age was 63.5 years and ranged from 41 to 74 years. After RRP, the duration of a follow-up averaged 46.6 ± 2.7 months and ranged from 24 to 81 months. Digital rectal study, determination of serum prostate-specific antigen (PSA) and its density, transrectal multifocal prostate biopsy under ultrasound guidance, and, if required (PSA more than 20 ng/ml or a total of above 7 Glisson scores), computed tomography and scintigraphy of skeletal bones were performed in all the patients. The postoperative examination involved postmortem examination and measurement of serum PSA levels over time.

Results. The study has revealed that there is a clear tendency for an increase in the frequency of other poor signs with elevated preoperative PSA levels.

Conclusion. The findings have indicated that there is a direct and statistically significant correlation between the preoperative values of total PSA, its density, and the possible outcomes of RRP.

Введение. Рак предстательной железы (РПЖ) является одним из наиболее часто встречающихся злокачественных новообразований у мужчин. В США РПЖ находится на 1-м месте в структуре онкологической заболеваемости, является вторым по частоте летальных исходов среди онкологических заболеваний и занимает общее 4-е место среди всех причин смерти мужчин [1, 2]. В странах Европейского сообщества ежегодно выявляется более 85 000 новых случаев заболевания, которое становится причиной смерти 9% мужчин [3, 4]. Распространенность РПЖ высока и в России: он занимает 4-е место среди всех злокачественных новообразований мужчин и 3-е — в структуре смертности населения старше 70 лет [5]. В связи с успехами ранней диагностики РПЖ за последние два десятилетия, прежде всего за счет широкого внедрения в практику определения сывороточного простатического специфического антигена (ПСА) и трансректальной мультифокальной биопсии, изменился и подход к его лечению. Возросла частота выполнения радикальной простатэктомии (РПЭ), которая является наиболее частым выбором в лечении локализованных форм РПЖ. Комбинированный анализ проведенных клинических исследований позволил J. Eastham и соавт. [6] сделать вывод, что частота рецидива РПЖ после операции, проявляющегося ростом уровня ПСА, составляет по прошествии 5 лет 20%, а 10 лет — 30%.

Раннее применение адъювантной терапии у больных с высоким риском прогрессирования заболевания

позволяет улучшить результаты лечения [7–9]. В настоящее время окончательно не выработаны критерии для идентификации больных, нуждающихся в адъювантной терапии после РПЭ. С целью изучения информативности различных параметров обследования в оценке исходов радикального хирургического лечения для их дальнейшего использования при отборе больных для раннего адъювантного лечения было выполнено настоящее исследование.

Материалы и методы. В основу работы легли материалы обследования и лечения 163 мужчин, которым в Клинике урологии Военно-медицинской академии с ноября 1997 г. по июль 2002 г. была выполнена позадилоная РПЭ с билатеральной тазовой лимфаденэктомией по поводу клинически локализованных форм РПЖ (сT1aN0M0 — сT2bN0M0). Средний возраст больных составил 63,5 года (от 41 до 74 лет), продолжительность наблюдения после РПЭ — $46,6 \pm 2,7$ мес (от 24 до 81 мес). Пациентам проводили пальцевое ректальное исследование, определяли уровень сывороточного ПСА и его плотность, выполняли трансректальную мультифокальную биопсию предстательной железы под ультразвуковым наведением, а при необходимости (уровень ПСА более 20 нг/мл или сумма Глисона более 7) — компьютерную томографию и сцинтиграфию костей скелета. Послеоперационное патоморфологическое исследование включало в себя определение степени гистологической дифференцировки опухоли по шкале Глисона, объема опухолевого очага, наличия или

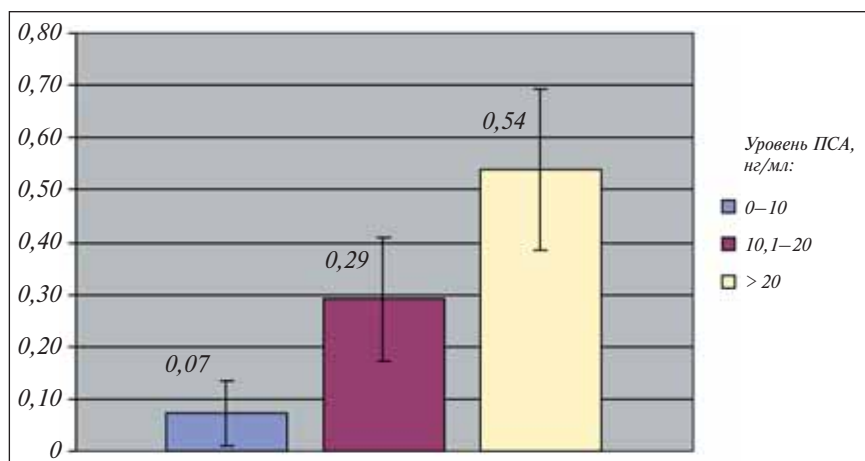


Рис. 1. Относительная частота возникновения рецидивов для групп больных с различным уровнем ПСА

отсутствия перинеуральной и лимфоваскулярной инвазии, статуса хирургического края, взаимоотношений опухоли с капсулой предстательной железы, наличия или отсутствия экстракапсулярной экстензии, инвазии семенных пузырьков и поражения тазовых лимфоузлов. После РПЭ уровень сывороточного ПСА определяли через 1, 3, 6, 9 и 12 мес, а в дальнейшем каждые 6 мес. Такой кратности обследования придерживались в случаях, когда уровень ПСА составлял менее 0,2 нг/мл. Если уровень ПСА превышал 0,2 нг/мл, то тест проводили каждые 3 мес. Биохимический рецидив определяли как стойкое (в двух и более анализах подряд) повышение уровня ПСА более 0,2 нг/мл.

Анализировали взаимосвязь с частотой развития рецидива заболевания после операции предоперационного уровня ПСА и его плотности. Уровень ПСА определяли с помощью радиоиммунного теста IMX PSA Abbot Laboratories, нижний предел чувствительности которого составлял 0,01 нг/мл. Для вычисления плотности ПСА значение ПСА делили на объем предстательной железы, который определяли при трансректальном УЗИ, для чего использовался аппарат «Toshiba-220 А» с двухплоскостным датчиком частотой 7,5 МГц. При вычислении объема предстательной железы ее форму условно принимали за вытянутый эллипс и расчеты производили по формуле: $V_{пж} = 4/3\pi \times D_1/2 \times D_2/2 \times D_3/2 = \pi/6 \times D_1 \times D_2 \times D_3$,

где D_1, D_2, D_3 – сагиттальный, вертикальный и поперечный размеры железы.

Результаты и обсуждение. В среднем предоперационный уровень сывороточного ПСА в наблюдаемой группе больных был равен $17,94 \pm 3,16$ нг/мл (медиана 14 нг/мл). В 50% случаев уровень ПСА находился в диапазоне 7,40–19,8 нг/мл.

В группе больных с отсутствием рецидива заболевания предоперационный уровень сывороточного ПСА в среднем был равен $12,75 \pm 1,73$ нг/мл (от 1,1 до 58,3 нг/мл). В 50% случаев у данной группы этот показатель находился в промежутке 6,9–15 нг/мл.

В группе больных с наличием рецидива заболевания предоперационный уровень сывороточного ПСА в среднем был равен $32,9 \pm 10,39$ нг/мл (3,8–150 нг/мл). В 50% случаев в данной группе этот показатель находился в промежутке 14–39,2 нг/мл.

Сравнительная характеристика данных (в относительных величинах частоты рецидива) групп больных по предоперационному уровню сывороточного ПСА представлена на рис. 1.

Полученные данные демонстрируют выраженную взаимосвязь высокого предоперационного уровня ПСА и повышенной частоты возникновения рецидива РПЖ после радикального хирургического лечения.

Кроме того, по результатам исследования было выявлено, что с повышением уровня ПСА отмечается явная тенденция к возрастанию частоты и других неблагоприятных признаков. Взаимосвязь предоперационного уровня сывороточного ПСА с другими прогностическими факторами представлена в табл. 1.

Показатель плотности ПСА в общей группе был равен $0,56 \pm 0,14$ нг/мл/см³ (0,04–9,4 нг/мл/см³; медиана – 0,3 нг/мл/см³). В 50% случаев плотность ПСА находилась в пределах 0,19–0,58 нг/мл/см³.

В группе больных с отсутствием рецидива заболевания плотность ПСА в среднем была равна $0,35 \pm 0,06$ нг/мл/см³ (0,04–2,2 нг/мл/см³). В 50% случаев в данной группе этот показатель находился в промежутке 0,17–0,41 нг/мл/см³.

В группе больных с наличием рецидива заболевания плотность ПСА в среднем была равна $1,17 \pm 0,52$ нг/мл/см³ (0,1–10,4 нг/мл/см³). В 50% случаев в данной группе этот показатель находился в промежутке 0,44–1,2 нг/мл/см³.

Сравнительная характеристика (в относительных величинах частоты рецидива) данных групп больных по плотности ПСА представлена на рис. 2.

Данные свидетельствуют об увеличении доли рецидивов при увеличении плотности ПСА.

Для оценки связи вышеуказанных признаков с вероятностью развития рецидива после операции выполнен корреляционный анализ. В расчетах были использованы коэффициенты корреляции Спирмена и Пирсона. Анализ показал, что между данными признаками и параметром-откликом «рецидив» существует прямая статистически значимая ($p < 0,05$) корреляционная связь (табл. 2).

Заключение. Изучение результатов выполнения РПЭ 163 больным клинически локализованным РПЖ при медиане наблюдения $46,6 \pm 2,7$ мес показало, что при

Таблица 1. Выраженность прогностических признаков в зависимости от уровня ПСА

Уровень ПСА, нг/мл	Средний объем опухоли, см ³	Средняя послеоперационная сумма Глисона, баллы	Доля случаев с положительным хирургическим краем, %	Доля случаев с экстракапсулярной экстензией, %	Доля случаев с инвазией семенных пузырьков, %	Доля случаев поражения лимфоузлов, %
≤ 10	3,72±1,15	4,57±0,42	21,7	7,2	5,8	1,5
10,1–20	7,12±2,16	5,18±0,42	34,5	14,5	20	5,5
20,1–50	12,47±4,82	5,36±0,59	39,4	30,3	30,3	9
> 50	19,74±16,74	6,0±1,32	66,7	50	66,7	33,3

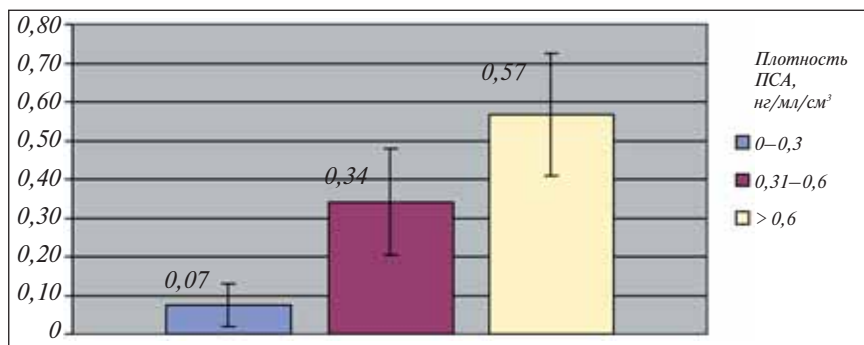


Рис. 2. Относительная частота возникновения рецидивов для групп больных с различной плотностью ПСА

Таблица 2. Результаты оценки корреляционной связи независимых факторов с признаком-откликом «рецидив»

Признак	Число наблюдений	Коэффициент корреляции Спирмена	<i>p</i>	Коэффициент корреляции Пирсона	<i>p</i>
ПСА	163	0,44	< 0,05	0,43	< 0,05
Плотность ПСА	163	0,46	< 0,05	0,38	< 0,05

предоперационном уровне сывороточного ПСА до 10 нг/мл вероятность рецидива РПЖ после радикального хирургического лечения составляет лишь 7%, при показателях от 10 до 20 нг/мл она возрастает в 4 раза (29%), а при уровне ПСА перед операцией свыше 20 нг/мл достигает 54%. При этом с нарастанием уровня ПСА отме-

чается отчетливая тенденция к увеличению количества сопутствующих неблагоприятных признаков (большой объем опухоли, высокая сумма Глисона, положительный хирургический край, экстракапсулярная экстензия, инвазия семенных пузырьков, поражение лимфоузлов). При плотностях ПСА до 0,3 нг/мл/см³ рецидив заболевания отмечался в 7%, от 0,31 до 0,6 нг/мл/см³ – в 34% случаев, а при плотности ПСА более 0,6 нг/мл/см³ рецидив опухоли после операции можно ожидать с вероятностью 57%.

Результаты исследования показали, что связь между предоперационными значениями общего ПСА, его плотностью и возможными исходами РПЭ является прямой и статистически значимой. Таким образом, информативность таких предоперационных показателей, как сывороточный уровень ПСА и

его плотность, в оценке вероятности развития рецидива РПЖ после РПЭ достаточно высока. Они могут быть успешно использованы при распределении больных на группы с различным риском возникновения рецидива заболевания, что служит основой для адекватного применения ранней адьювантной терапии.

Литература

1. Brawer M.K., Benson M.C., Bostwick D.G. et al. Prostate-specific antigen and other serum markers: current concepts from the World Health Organization Second International Consultation on Prostate Cancer. Semin Urol Oncol 1999; 17:206–21.
2. Chang S.S., Gaudin P.B., Reuter V.E., Heston W.D.W. Prostate-specific membrane antigen: present and future applications. Urology 2000; 55: 622–9.
3. Jensen O.M., Esteve J., Moller H., Renard H. Cancer in the European Community and its member states. Eur J Cancer 1990; 26: 1167–256.
4. Black R.J., Bray F., Ferlay J., Parkin D.M. Cancer incidence and mortality in the European Union: cancer registry data and estimates of national incidence for 1990. Eur J Cancer 1997; 33:1075–107.
5. Данилова Т.В. Заболеваемость и смертность от злокачественных новообразований предстательной железы в России. Тезисы докл. IX Всероссийской конференции онкологов «Гормонозависимые опухоли»: СПб., 2002. с. 35–6.
6. Eastham J.A., Scardino P.T. Radical prostatectomy. In: Campbell's Urology. Eds. P.S. Walsh et al. Philadelphia; 1999. p. 2547–64.
7. Gibbons R.P., Cole B.C., Richardson G. Adjuvant radiotherapy following radical prostatectomy: Results and complications. J Urol 1986; 135: 65–8.
8. Myers R.P., Larson-Keller J.J., Bergstralh E.J. et al. Hormonal treatment at time of radical retropubic prostatectomy for stage D1 prostate cancer: Results of long term follow-up. Urology 1992; 174: 910–5.
9. Kent E.C., Hussain M.H.A. The rationale for adjuvant chemotherapy for high-risk prostate cancer. Curr Opin Urol 2003; 13:123–31.