

## Время до развития биохимического рецидива после радикальной простатэктомии – значимый предиктор клинической прогрессии, отдаленного метастазирования и раковоспецифической смертности

Е.И. Велиев<sup>1</sup>, Е.А. Соколов<sup>1</sup>, О.Б. Лоран<sup>1</sup>, С.Б. Петров<sup>2</sup>, И.В. Лукьянов<sup>1</sup>, А.В. Серегин<sup>1</sup>, А.Б. Богданов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Кафедра урологии и хирургической андрологии ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России, Москва;

<sup>2</sup>ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова» МЧС России, Санкт-Петербург

Контакты: Егор Андреевич Соколов [таро@yandex.ru](mailto:таро@yandex.ru)

Простатспецифический антиген является чувствительным маркером рецидива рака предстательной железы (РПЖ) после радикальной простатэктомии (РПЭ), позволяющим прогнозировать развитие клинической прогрессии и отдаленного метастазирования задолго до их появления. Цель исследования – анализ взаимосвязи времени до развития биохимического рецидива (БХР) после РПЭ с развитием клинической прогрессии, отдаленного метастазирования и смерти от РПЖ. Подавляющее большинство БХР (80,5 %) выявлено в первые 2 года после РПЭ, а рецидив в течение первого года сопровождался наибольшей частотой клинической прогрессии, метастазирования и смерти от РПЖ. Корреляционный анализ показывает: время до БХР после РПЭ имеет статистически значимую обратную связь с развитием клинической прогрессии ( $r_s = -0,43$ ,  $p < 0,001$ ), метастазированием ( $r_s = -0,46$ ,  $p < 0,001$ ) и смертью от РПЖ ( $r_s = -0,41$ ,  $p < 0,001$ ). Ни у одного из 27 пациентов с благоприятными гистологическими характеристиками (сумма баллов по шкале Глисона после РПЭ  $\leq 6$ , орган-локализованное заболевание, отрицательный хирургический край) независимо от времени рецидива не развилось отдаленное метастазирование, и лишь в 1 случае имел место местный рецидив опухоли.

**Ключевые слова:** рак предстательной железы, радикальная простатэктомия, биохимический рецидив, клиническая прогрессия, простатспецифический антиген

**Time to biochemical recurrence after radical prostatectomy is an important predictor of clinical progression, distant metastases and cancer-specific death**

E.I. Veliev<sup>1</sup>, E.A. Sokolov<sup>1</sup>, O.B. Loran<sup>1</sup>, S.B. Petrov<sup>2</sup>, I.V. Lukyanov<sup>1</sup>, A.V. Seregin<sup>1</sup>, A.B. Bogdanov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Urology and Surgical Andrology, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia, Moscow;

<sup>2</sup>A.M. Nikiforov All-Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, Ministry of Emergency Situations of Russia, Saint Petersburg

Prostate-specific antigen is a sensitive marker for recurrent prostate cancer (PC) after radical prostatectomy (RPE), which can predict the development of clinical progression and distant metastases well long before they occur. The objective of the investigation was to analyze the relationship of the time to biochemical recurrence (BCR) after RPE to the development of clinical progression, distant metastases, and PC death. The vast majority (80.5 %) of BCRs was common within the first 2 years after RPE and the recurrence was attended by the highest rate of clinical progression, metastases, and PC death during the first year. Correlation analysis shows that there is a statistically significant inverse correlation between the time to BCR following RPE with the development of clinical progression ( $r_s = -0.43$ ;  $p < 0.001$ ), metastases ( $r_s = -0.46$ ;  $p < 0.001$ ), and PC death ( $r_s = -0.41$ ;  $p < 0.001$ ). Regardless of the time to recurrence, none of 27 patients with favorable histological characteristics (a total of post-RPE Gleason scores of  $\leq 6$ , organ-confined disease, and a negative surgical margin) developed distant metastases; only one case had a local tumor recurrence.

**Key words:** prostate cancer, radical prostatectomy, biochemical recurrence, clinical progression, prostate-specific antigen

### Введение

Внедрение в клиническую практику скрининг-теста с использованием простатспецифического антигена (ПСА) значительно повлияло на диагностику, лечение и исходы рака предстательной железы (РПЖ) [1]. Помимо этого, ПСА является чувствительным

маркером рецидива РПЖ после радикальной простатэктомии (РПЭ), позволяя прогнозировать развитие клинической прогрессии и отдаленного метастазирования задолго до их появления [2, 3]. Таким образом, понятие ПСА-рецидива (биохимического рецидива, БХР) широко используется в качестве

промежуточного исхода после РПЭ как в научных исследованиях, так и в клинической практике при наблюдении за пациентами после оперативного вмешательства. Уровень и кратность повышения ПСА после радикального хирургического лечения, соответствующие БХР, до сих пор остаются вопросом открытой дискуссии, однако наиболее распространенным в настоящее время определением является минимум двукратное повышение ПСА после РПЭ > 0,2 нг/мл [4]. Большинство БХР развиваются в первые несколько лет после оперативного лечения: так, в исследовании С. L. Amling и соавт. [5] 94 % всех БХР имели место в первые 5 лет после РПЭ, а в работе С. R. Round и соавт. [3] – 45 % всех БХР в течение первых 2 лет после РПЭ. По данным А. А. Saige и соавт., пациенты с поздним БХР зачастую обладают более благоприятными гистологическими характеристиками опухоли и имеют меньший риск развития отдаленных метастазов и смерти от РПЖ [6]. В то же время D. M. Bolton и соавт. показали, что пациенты из группы низкого риска даже в случае развития раннего БХР имеют крайне низкую раковоспецифическую смертность [7]. В России популяция пациентов, подвергающихся РПЭ по поводу РПЖ, характеризуется существенно большей долей больных высокого риска (более 40 %) [8].

**Цель исследования** – анализ взаимосвязи между временем до развития БХР после оперативного лечения и развитием клинической прогрессии, отдаленного метастазирования и смертью от РПЖ у перенесших РПЭ пациентов на основе данных крупной серии наблюдений с максимальным сроком более 15 лет.

**Материалы и методы**

В клиниках урологии ВМА им. С.М. Кирова в период с 1997 по 2003 г. и урологии и хирургической андрологии РМАПО с 2001 по 2012 г. РПЭ выполнена более 2000 больным локализованным и местно-распространенным РПЖ. Полный набор предоперационных и послеоперационных характеристик, а также период послеоперационного наблюдения ≥ 12 мес имели 1013 пациентов. Из них БХР выявлен у 190 (18,8 %) больных, которые и составили группу исследования.

РПЭ выполнялась по стандартной ранее описанной методике [9]. Контроль ПСА после операции проводился каждые 3 мес в течение первого года, затем каждые 6 мес в течение 3 лет и далее ежегодно. БХР определялся как повышение уровня ПСА после оперативного лечения > 0,2 нг/мл минимум в 2 последовательных измерениях [4]. После развития БХР 158 (83,2 %) пациентов получали гормональную терапию (ГТ), 19 (10 %) – лучевую терапию (ЛТ) и 11 (5,8 %) – комбинированную, ГТ и ЛТ. Смерть от РПЖ определялась как смерть при наличии отдаленных

метастазов с прогрессией на фоне ГТ. Наличие отдаленных метастазов подтверждалось радионуклидными и лучевыми методами исследования, клиническая прогрессия являлась более широким понятием и определялась помимо наличия метастазов при местном рецидиве опухоли. Корреляционный анализ Спирмена использовали для оценки взаимосвязи времени до развития БХР после РПЭ и развития клинической прогрессии, метастазирования и смерти от РПЖ. После разделения пациентов в зависимости от сроков рецидива на ранний (≤ 2 лет) и промежуточный / поздний (> 2 лет) [10] выживаемость без клинической прогрессии, без метастазов и раковоспецифическая выживаемость (PCV) оценивались по методу Каплана–Майера с использованием log-rank-теста для сравнения групп. Тест Манна–Уитни использовался для оценки различий между 2 группами. Значение *p* < 0,05 считалось статистически значимым. Для статистической обработки информации использовалось программное обеспечение Wizard Pro 1.3.5 (McKinney, TX, USA) и GraphPad Prism 6 (Graph Pad Software Inc., La Jolla, CA, USA).

**Результаты**

Из 190 пациентов с БХР 8 (4,2 %) относились к низкой, 36 (19 %) к промежуточной и 146 (76,8 %) к высокой группе риска по D’Amico [11]. Средний возраст больных на момент операции составил 62,5 года, медиана ПСА равнялась 16,5 нг/мл. Медиана послеоперационного наблюдения составила 60 мес (максимальный срок наблюдения 189 мес), медиана времени до развития БХР – 15 (3–151) мес.

Подавляющее большинство БХР (*n* = 153; 80,5 %) выявлено в первые 2 года после РПЭ, а рецидив в течение первого года сопровождался наибольшей частотой клинической прогрессии, метастазирования и смерти от РПЖ (табл. 1). Ранний БХР был связан с более неблагоприятными клиническими и гистоло-

Таблица 1. Время развития БХР и исходы РПЖ

| БХР, <i>n</i> = 190            | Клиническая прогрессия, <i>n</i> (%) | Метастазирование, <i>n</i> (%) | Смерть от РПЖ, <i>n</i> (%) |
|--------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------|-----------------------------|
| 1-й год<br><i>n</i> = 91       | 24 (26,4)                            | 18 (19,8)                      | 15 (16,5)                   |
| 2-й год<br><i>n</i> = 62       | 6 (9,7)                              | 3 (4,8)                        | 3 (4,8)                     |
| 3-й год<br><i>n</i> = 15       | 1 (6,7)                              | 1 (6,7)                        | 1 (6,7)                     |
| 4-й год<br><i>n</i> = 12       | 2 (15,4)                             | –                              | –                           |
| 5 и более лет<br><i>n</i> = 10 | –                                    | –                              | –                           |

Таблица 2. Сравнительные клинические и гистологические характеристики пациентов в зависимости от сроков развития БХР

| Характеристика                                | Ранний БХР<br>(≤ 2 года),<br>n = 153<br>(80,5 %) | Поздний БХР<br>(> 2 лет),<br>n = 37<br>(19,5 %) | p       |
|---|--|---|---------|
| Средний возраст на момент операции, лет       | 62,3 ± 7,1                                       | 63,1 ± 7,7                                      | 0,5     |
| Предоперационный уровень ПСА, нг/мл (медиана) | 17,3   | 12,6  | 0,04    |
| Индекс Глисона после РПЭ, n (%)               |  |   |         |
| ≤ 6   | 38 (24,8)  | 22 (59,5)                                       | < 0,001 |
| 3 + 4   | 44 (28,8)  | 5 (13,5)  |         |
| 4 + 3   | 31 (20,3)  | 7 (18,9)  |         |
| ≥ 8   | 40 (26,1)  | 3 (8,1)   |         |
| Экстракапсулярная экстензия, n (%)            | 108 (70,6)                                       | 17 (45,9)                                       | 0,006   |
| Инвазия в семенные пузырьки, n (%)            | 69 (45)  | 7 (18,9)  | 0,004   |
| Поражение лимфатических узлов, n (%)          | 46 (30)  | 5 (13,5)  | 0,04    |
| Положительный хирургический край, n (%)       | 78 (51)  | 11 (29,7)                                       | 0,03    |

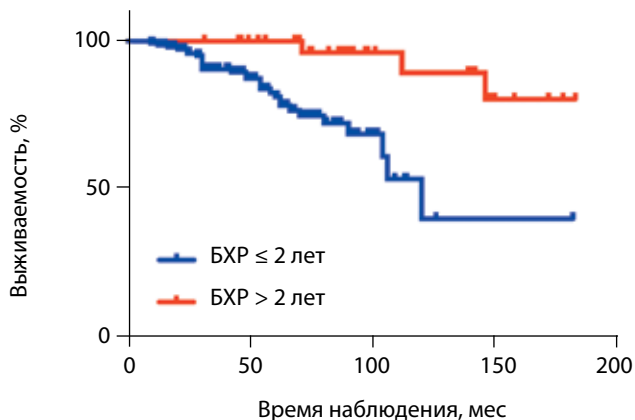


Рис. 1. Выживаемость без клинической прогрессии в зависимости от времени развития БХР

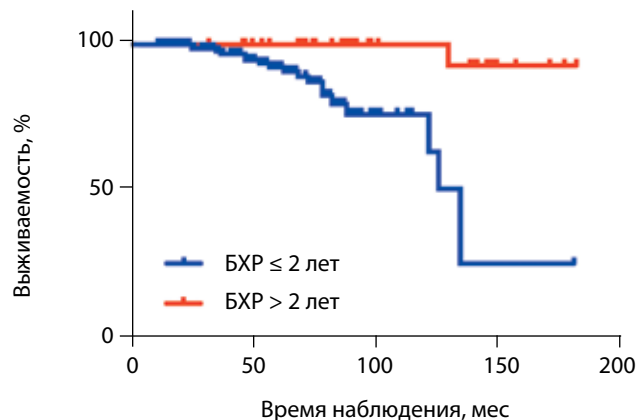


Рис. 3. PCV в зависимости от времени развития БХР

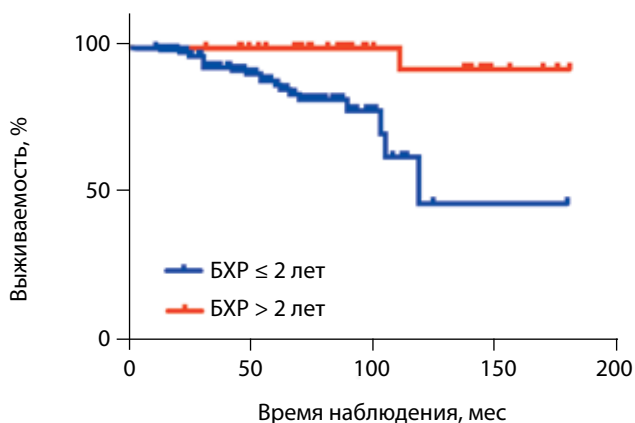


Рис. 2. Выживаемость без метастазирования в зависимости от времени развития БХР

гическими характеристиками заболевания (табл. 2). При корреляционном анализе время до БХР после

РПЭ показало статистически достоверную умеренную обратную связь с развитием клинической прогрессии ( $r_s = -0,43, p < 0,001$ ), метастазированием ( $r_s = -0,46, p < 0,001$ ) и смертью от РПЖ ( $r_s = -0,41, p < 0,001$ ). В группах раннего и позднего БХР выживаемость без клинической прогрессии через 100 мес составила соответственно 68,6 и 96,1 % (рис. 1), выживаемость без метастазирования через 100 мес – 78,7 и 100 % (рис. 2), PCV через 100 мес – 76,2 и 100 % (рис. 3). Медиана времени до метастазирования после развития БХР составила 57 мес, до смерти от РПЖ – 64,6 мес.

Стоит отметить, что ни у одного из 27 пациентов с благоприятными гистологическими характеристиками (сумма баллов по шкале Глисона (индекс Глисона) после РПЭ ≤ 6, орган-локализованное заболевание, отрицательный хирургический край) независимо от времени рецидива не развилось отдаленное метастазирование и лишь в 1 случае имел место местный рецидив опухоли.

**Обсуждение**

Тенденция к уменьшению частоты БХР с течением времени после РПЭ нашла отражение в целом ряде исследований. Так, в послеоперационной номограмме А. J. Stephenson и соавт. [12], разработанной с целью определения риска биохимической прогрессии после лечения, количество прошедших месяцев безрецидивного наблюдения оказывает значимое влияние на прогноз. При сравнимой с ранее опубликованными данными крупных серий наблюдений частоте рецидивов [13, 14] их характер в нашей группе исследования имеет определенные особенности. Так, практически в половине случаев БХР развился в течение первого года (35 % по данным S. J. Freedland и соавт. [15], 40 % по данным J. F. Ward и соавт. [16]), а в первые 3 года после РПЭ выявлен в 88 % от числа всех рецидивов. Крайне ранний характер рецидивов может объясняться сравнительно большей частотой неблагоприятных клиничко-гистологических характеристик РПЖ.

БХР в первые 2 года после РПЭ оказался значимо связан с неблагоприятными исходами РПЖ. Так, 18 (11,7 %) пациентов группы раннего рецидива умерли от РПЖ, в то время как лишь 1 (2,7 %) в группе позднего рецидива имел признаки метастазирования и в последующем умер от РПЖ. В исследовании E. S. Antonarakis и соавт. медиана времени до метастазирования после развития БХР составила 10 лет [17]. Аналогичный показатель в данной работе составил 57 мес, что также указывает на более агрессивное течение РПЖ в исследованной группе.

Интенсивное наблюдение больных после оперативного лечения с использованием ПСА является

финансово емким и ведет к повышенному уровню беспокойства и депрессий [18]. Активное обсуждение в мировой литературе в последнее время вызывает вопрос о сроках и возможности прекращения наблюдения пациентов после РПЭ. Так, M. K. Tollefson и соавт. пришли к выводу, что по достижении 3-летней безрецидивной выживаемости у пациентов с РПЖ низкого риска дальнейшее ПСА-наблюдение должно иметь более длительные интервалы [19]. По мнению S. Loeb и соавт., 10-летняя выживаемость без БХР является рубежом, после которого пациенты группы низкого риска (в частности, с индексом Глисона после РПЭ  $\leq 6$ ) не требуют дальнейшего ПСА-наблюдения [20]. Результаты нашего исследования позволяют предполагать, что даже при наличии раннего БХР РПЖ у пациентов с благоприятными клиничко-гистологическими характеристиками имеет латентное течение и крайне редко вызывает метастатическое поражение и клиническую прогрессию.

**Заключение**

Наибольший риск развития БХР пациенты имеют в первые 2 года после РПЭ. Пациенты с ранним БХР обладают более неблагоприятными клиничко-гистологическими характеристиками в сравнении с пациентами с поздним БХР. Ранний БХР является значимым прогностическим фактором развития клинической прогрессии, метастазирования и смерти от РПЖ. Пациенты с благоприятными гистологическими характеристиками имеют крайне низкий риск метастазирования и смерти от РПЖ независимо от сроков развития рецидива.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Stamey T.A., Yang N., Hay A.R. et al. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med* 1987;317:909–16.
2. Heidenreich A., Bastian P.J., Bellmunt J. et al. Part 1: Screening, diagnosis and treatment of clinically localised disease. *Eur Urol* 2011;59:61–71.
3. Pound C.R., Partin A.W., Eisenberger M.A. et al. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* 1999;281:1591–7.
4. Freedland S.J., Sutter M.E., Dorey F., Aronson W.J. Defining the ideal cutpoint for determining PSA recurrence after radical prostatectomy. Prostate-specific antigen. *Urology* 2003;61:365–9.
5. Amling C.L., Blute M.L., Bergstralh E.J. et al. Long-term hazard of progression after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: continued risk of biochemical failure after 5 years. *J Urol* 2000;164:101–5.
6. Caire A.A., Sun L., Ode O. et al. Delayed prostate-specific antigen recurrence after radical prostatectomy: how to identify and what are their clinical outcomes? *Urology* 2009;74:643–7.
7. Bolton D.M., Ta A., Bagnato M. et al. Interval to biochemical recurrence following radical prostatectomy does not affect survival in men with low-risk prostate cancer. *World J Urol* 2013; Jul 4. doi: 10.1007/s00345-013-1125-0. [Epub ahead of print].
8. Велиев Е.И., Петров С.Б., Лоран О.Б. и др. Радикальная позадилонная простатэктомия: первый российский опыт 15-летнего наблюдения после операции. *Онкоурология* 2013;2:57–62.
9. Коган М.И., Лоран О.Б., Петров С.Б. Радикальная хирургия рака предстательной железы. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006; с. 352.
10. Hansen J., Bianchi M., Sun M. et al. Percentage of high-grade tumor volume does not meaningfully improve prediction of early biochemical recurrence after radical prostatectomy compared to Gleason score. *BJU Int* 2014;113:399–407.
11. D'Amico A.V., Whittington R., Malkowicz B.S. et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998;280:969–74.
12. Stephenson A.J., Scardino P.T., Eastham J.A. et al. Postoperative nomogram predicting the 10-year probability of prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2005;23:7005–12.
13. Mullins J.K., Feng Z., Trock B.J. et al. The impact of anatomical radical retropubic

prostatectomy on cancer control: the 30-year anniversary. J Urol 2012;188:2219–24.

14. Roehl K.A., Han M., Ramos C.G. et al. Cancer progression and survival rates following anatomical radical retropubic prostatectomy in 3,478 consecutive patients: long-term results. J Urol 2004;172:910–4.

15. Freedland S.J., Humphreys E.B., Mangold L.A. et al. Time to prostate specific antigen recurrence after radical prostatectomy and risk of prostate cancer specific mortality. J Urol 2006;176:1404–8.

16. Ward J.F., Blute M.L., Slezal K. et al. The long-term clinical impact of biochemical recurrence of prostate cancer 5 or more years after radical prostatectomy. J Urol 2003;170:1872–6.

17. Antonarakis E.S., Feng Z., Trock B.J. et al. The natural history of metastatic progression in men with prostate-specific antigen recurrence after radical prostatectomy: long-term follow-up. BJU Int 2011;109:32–9.

18. Dale W., Hemmerich J., Bylow K. et al. Patient anxiety about prostate cancer independently predicts early initiation

of androgen deprivation therapy for biochemical cancer recurrence in older men: a prospective cohort study. J Clin Oncol 2009;27:1557–63.

19. Tollefson M.K., Blute M.L., Rangel L.J. et al. Lifelong yearly prostate specific antigen surveillance is not necessary for low risk prostate cancer treated with radical prostatectomy. J Urol 2010;184:925–9.

20. Loeb S., Feng Z., Ross A. et al. Can we stop prostate specific antigen testing 10 years after radical prostatectomy? J Urol 2011;106:500–5.