

А.Ю. Кнеев¹, М.И. Школьник¹, О.А. Богомолов¹, Н.Д. Вердиев², Г.М. Жаринов¹

Плотность простатспецифического антигена как предиктор биохимического рецидива после радикальной простатэктомии

¹ ФГБУ «РНЦРХТ им. акад. А.М. Гранова» Минздрава России, Санкт-Петербург

² ЧОУ ВО «Санкт-Петербургский медико-социальный институт», Санкт-Петербург

Актуальность. Рак предстательной железы занимает лидирующие позиции в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями в России. Одним из наиболее эффективных инструментов лечения пациентов с локализованным раком предстательной железы является радикальная простатэктомия. Примерно 35% больных рискуют столкнуться с биохимическим рецидивом в течение 10 лет после перенесенной радикальной простатэктомии.

Цель исследования. Исследование направлено на оценку плотности ПСА в качестве предиктора наступления биохимического рецидива и выявления морфологических факторов риска прогрессирования после перенесенной радикальной простатэктомии у пациентов с локализованным раком предстательной железы.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное исследование результатов лечения 147 пациентов с локализованным раком предстательной железы, перенесших радикальную простатэктомию в период с февраля 2001 г. по август 2015 г. Произведена оценка прогностической и клинической значимости параметра плотности ПСА.

Результаты. Рецидив опухоли зафиксирован у 53 (36,05%) пациентов. Плотность ПСА ($p=0,006$), сумма баллов по шкале Глисона ($p=0,0006$), послеоперационная стадия Т ($p=0,0002$), выход опухоли за пределы капсулы ($p=0,019$), распространение опухоли на семенные пузырьки ($p=0,001$) и изменение стадии ($p=0,0007$) продемонстрировали связь с возникновением рецидива опухоли. Установлена связь плотности ПСА с выявлением морфологических факторов риска прогрессирования по результатам радикальной простатэктомии. При помощи ROC-анализа ($AUC=0,635$, $p=0,005$) определено пороговое значение плотности ПСА ($>0,309$ нг/мл/см³), превышение которого было связано со статистически значимым снижением показателей безрецидивной выживаемости. По результатам многофакторного анализа только плотность ПСА, послеоперационная сумма баллов

по шкале Глисона и распространение опухоли на семенные пузырьки продемонстрировали связь с возникновением биохимического рецидива ($p<0,05$).

Заключение. Плотность ПСА является значимым фактором оценки риска возникновения биохимического рецидива, а его включение в предоперационные номограммы может повысить их прогностический потенциал.

Ключевые слова: рак предстательной железы, радикальная простатэктомия, плотность ПСА, безрецидивная выживаемость, морфологические факторы риска прогрессирования

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) занимает второе место по распространенности в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями в России, а среди мужчин старше 60 лет — первое [1].

Радикальная простатэктомия (РПЭ) считается наиболее эффективным способом лечения пациентов с локализованным РПЖ [2]. Безрецидивная выживаемость (БРВ) используется в качестве основной конечной точки оценки результатов лечения, а наступление биохимического рецидива (БР), как правило, служит основанием для начала следующего этапа лечения.

Исходная концентрация ПСА, индекс Глисона и клиническая стадия Т — основные инструменты оценки вероятности выявления морфологических факторов риска прогрессирования (МФРП) и наступления БР после хирургического вмешательства [7]. Несмотря на то, что текущие инструменты прогнозирования обеспечивают приемлемые результаты лечения, примерно 35% больных рискуют столкнуться с наступлением БР в течение 10 лет после перенесенной РПЭ [3–5, 17]. Время от наступления БР до возникновения метастатической болезни, в среднем, составляет 8 лет, от появления метастазов до наступления смерти — 5 лет [6]. Данное обстоятельство обуславливает потребность в определении новых прогностических маркеров прогрессирования РПЖ.

Плотность ПСА (пПСА), как было установлено [8], играет ключевую роль в определении риска наличия РПЖ, увеличивая диагностическую ценность ПСА. Значение пПСА в качестве предиктора БР после РПЭ, однако, до сих пор четко не определено, в связи с ограниченным числом исследований, направленных на изучение данного вопроса.

Цель исследования. Исследование направлено на определение значимости пПСА в качестве предиктора БР и выявления МФРП после перенесенной РПЭ у пациентов с локализованным РПЖ.

Материалы и методы

Нами было проведено ретроспективное исследование результатов лечения 147 пациентов с локализованным РПЖ, перенесших РПЭ в клинике ФГБУ «РНЦРХТ им. акад. А.М. Гранова» Минздрава РФ в период с февраля 2001 г. по август 2015 г. Диагноз устанавливался на основании результатов: пальцевого ректального исследования, трансректального ультразвукового исследования (ТРУЗИ) предстательной железы (ПЖ), магнитно-резонансной томографии органов малого таза, а также результатов гистологического исследования микропрепаратов, полученных в результате мультифокальной биопсии ПЖ. Пациенты, перенесшие неoadъювантную либо адъювантную антиандрогенную терапию и/или дистанционную лучевую терапию, не включались в исследование. Ожидаемая продолжительность жизни всех пациентов превышала 10 лет.

Хирургические пособия выполнялись командой из двух опытных онкологов открытым и малоинвазивным способом по методике, включавшей удаление единым блоком ПЖ и семенных пузырьков, а также двухстороннюю тазовую лимфаденэктомию.

Послеоперационный этап наблюдения включал в себя контроль уровня сывороточного ПСА с интервалом в 3 мес в течение первого года, и 6 мес со второго по пятый год после перенесенной РПЭ. Наступление БР устанавливалось в случае превышения показателя ПСА >0,2 нг/мл на основании 2 последовательных измерений с интервалом в 2 нед. Медиана наблюдения составила 75,26 мес (95% ДИ 54,19–87,57 мес).

Основной задачей исследования являлась оценка пПСА в качестве предиктора наступления БР у пациентов с локализованным РПЖ, перенесших РПЭ. Сопутствующей задачей исследования являлась оценка корреляции пПСА с выявлением МФРП (положительный хирургический край, экстракапсулярная экстензия, распространение опухоли на семенные пузырьки, снижение дифференцировки опухоли) по результатам патоморфологической оценки макропрепарата ПЖ.

Плотность ПСА (нг/мл/см³) выражалась отношением исходной концентрации сывороточного ПСА (нг/мл) к объему предстательной железы (см³), установленных предоперационно.

Статистический анализ производился с применением пакета программ статистической обработки данных Medcalc, версия 19.1.3. (2019) (MedCalc Software Ltd, Acaciaaan 22, 8400 Ostend, Бельгия). Для характеристики интервальных переменных, имеющих нормальное распределение, использовалось среднее значение (M) и стандартное отклонение (s), для характеристики порядковых и интервальных переменных, не подчиняющихся нормальному распределению, использовалась медиана (Me) и 95% доверительный интер-

вал (95% ДИ). Для оценки нормальности распределения использовался тест Колмогорова–Смирнова. Для оценки различий групп с нормальным распределением признака использовался t-критерий Стьюдента. Для оценки различий между группами, не подчиняющихся нормальному распределению, использовался U — критерий Манна–Уитни и точный критерий Фишера.

Результаты

Характеристики исследуемой группы представлены в таблице 1. Рецидив опухоли зафиксирован у 53 (36,05%) пациентов. Как видно из результатов сравнительного анализа — пПСА, сумма баллов по шкале Глисона, послеоперационная стадия T, выход опухоли за пределы капсулы, распространение опухоли на семенные пузырьки и изменение стадии по результатам РПЭ продемонстрировали связь с возникновением рецидива РПЖ (p<0,05) (табл. 1).

Также мы сравнили значения показателя пПСА в зависимости от факта выявления МФРП по результатам хирургического вмешательства (табл. 2).

Как видно из результатов сравнительного анализа — значения пПСА были статистически достоверно выше среди пациентов, у которых по результатам РПЭ отмечались снижение дифференцировки опухоли (p=0,001), распространение опухоли за пределы капсулы (p=0,048) и вовлечение семенных пузырьков в опухолевый процесс (p=0,042).

На следующем этапе нами было определено пороговое значение признака, превышение которого было связано со статистически значимым снижением показателей БРВ. Для определения порогового значения признака использован метод ROC-анализа (рис. 1, табл. 3).

Согласно полученным данным оптимальное значение критерия, при котором показатель пПСА соответствует 0,309 нг/мл/см³ находилось на уровне чувствительности и специфичности в 54,72 и 71,28% соответственно.

В дальнейшем мы использовали данное значение признака для разделения больных на подгруппы «низкой» и «высокой» пПСА (табл. 4).

Как видно из результатов сравнения — исходная концентрация сывороточного ПСА, послеоперационная сумма баллов по шкале Глисона, послеоперационная стадия T, а также распространение опухоли на семенные пузырьки, продемонстрировали корреляцию с показателями пПСА.

На следующем этапе при помощи метода множительных оценок Каплана–Мейера проведено сравнение показателей БРВ в группах «низкой» и «высокой» пПСА. Результаты представлены на рис. 2.

В связи с тем, что за период наблюдения кумулятивная доля больных с рецидивом в группе «низкой» пПСА не опустилась ниже 50%, медиана БРВ не достигнута.

Таблица 1. Сравнительная характеристика пациентов в зависимости от факта наступления рецидива

	Без рецидива (n=94)	Рецидив (n=53)	p
Возраст			
Среднее (M)	63,41	62,61	>0,05*
95% ДИ	62,19–64,71	61,10–64,13	
Исходная концентрация ПСА			>0,05**
Медиана	9,5	11,7	
95% ДИ	8,85-10,2	9,47–15,47	
Плотность ПСА			
Медиана	0,20	0,31	0,006**
95% ДИ	0,17-0,24	0,23–0,38	
Предоперационная сумма баллов по шкале Глисона			0,0001◇
≤6	80 (85,10)	31 (58,4)	0,0003****
7 (3+4)	11 (11,70)	13 (24,52)	0,044****
7 (4+3)	3 (3,19)	6 (11,32)	>0,05***
≥8	0	3 (5,66)	0,045***
Послеоперационная сумма баллов по шкале Глисона			0,0006◇
≤6	52 (55,31)	15 (28,30)	0,001****
7 (3+4)	22 (23,40)	13 (24,52)	>0,05****
7 (4+3)	18 (19,14)	16 (30,18)	>0,05****
≥8	2 (2,12)	9 (16,98)	0,001***
Клиническая стадия (%)			>0,05◇
T1c	11 (11,7)	4 (7,54)	>0,05***
T2a	16 (17,02)	10 (18,86)	>0,05****
T2b	13 (13,82)	5 (9,43)	>0,05***
T2c	54 (57,44)	34 (64,15)	>0,05****
Послеоперационная стадия (%)			0,0002◇
T2a	21 (22,34)	6 (11,32)	>0,05***
T2b	5 (5,31)	6 (11,32)	>0,05***
T2c	48 (51,06)	15 (28,30)	0,007****
T3a	15 (15,95)	11 (20,75)	>0,05****
T3b	5 (5,31)	15 (28,30)	0,0002***
Экстракапсулярная экстензия (%)	12 (12,76)	15 (28,30)	0,019****
Вовлечение семенных пузырьков (%)	6 (6,38)	14 (26,41)	0,001***
Снижение дифференцировки опухоли (%)	42 (44,68)	30 (56,66)	>0,05****
Изменение стадии (%)	33 (35,1)	34 (64,15)	0,0007****

Примечание. * t-критерий Стьюдента; ◇ тест Кокрана–Армитиджа для тренда; ** U-критерий Манна–Уитни; *** F-тест (точный критерий Фишера); **** χ²-Пирсона.

Таблица 2. Сравнительная характеристика значений параметра пПСА в зависимости от наличия морфологических факторов риска прогрессирования

Изучаемый признак	Медиана пПСА (95% ДИ)		p*
	да (n=72)	нет (n=75)	
Снижение дифференцировки опухоли	0,285	0,183	0,001
	0,247–0,3457	0,156–0,240	
Изменение стадии	0,265	0,225	>0,05
	0,217–0,329	0,175–0,279	
Экстракапсулярная экстензия	0,318	0,223	0,048
	0,243–0,385	0,178–0,250	
Вовлечение семенных пузырьков	0,335	0,233	0,042
	0,242–0,441	0,193–0,276	

Примечание. * U-критерий Манна–Уитни.

Таблица 3. Характеристика ROC-кривой

Площадь под кривой ROC (AUC)	Среднеквадратическая ошибка	p	Оптимальный критерий	95% ДИ	
				Нижняя граница	Верхняя граница
0,635	0,048	0,005	> 0,309	0,223	0,517

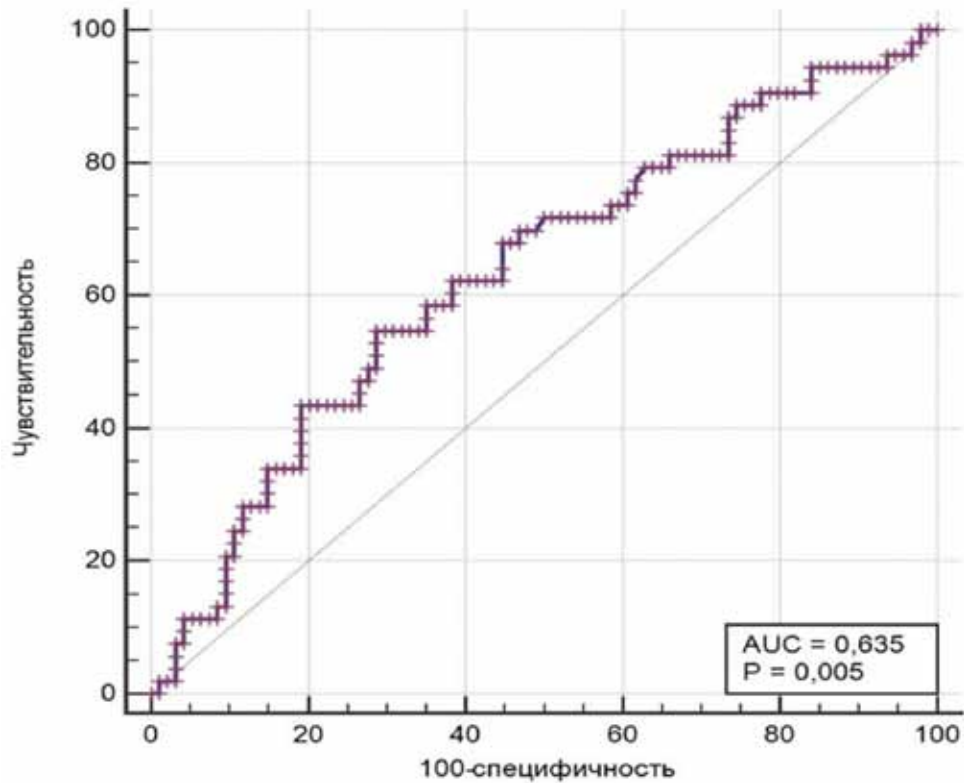


Рис. 1. Характеристика ROC-кривой

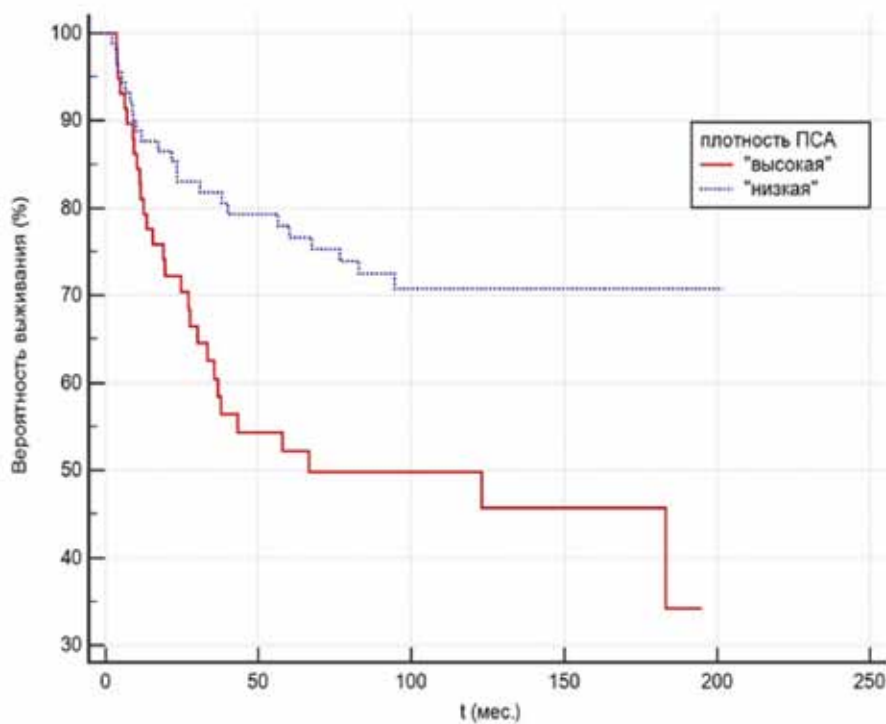


Рис. 2. Безрецидивная выживаемость в зависимости от показателя пПСА

Таблица 4. Сравнительная характеристика пациентов в зависимости от пПСА

	«низкая» пПСА (n=89)	«высокая» пПСА (n=58)	p
Возраст			
Медиана	63,59	63,41	>0,05*
95% ДИ	62,09–65,76	60,92–65,47	
Исходная концентрация ПСА			
Медиана	8,45	16,15	<0,0001**
95% ДИ	7,69–9,30	13,62–17,97	
Предоперационная сумма баллов по шкале Глисона (%)			>0,05 \diamond
≤6	70 (78,65)	41 (70,68)	>0,05****
7 (3+4)	12 (13,48)	12 (20,68)	>0,05****
7 (4+3)	5 (5,61)	4 (6,89)	>0,05***
≥8	2 (2,24)	1 (1,72)	>0,05***
Послеоперационная сумма баллов по шкале Глисона (%)			0,035 \diamond
≤6	46 (51,68)	21 (36,2)	>0,05****
7 (3+4)	23(25,84)	12 (20,68)	>0,05****
7 (4+3)	13(14,60)	21 (36,2)	0,002****
≥8	7(7,86)	4 (6,89)	>0,05***
Клиническая стадия (%)			>0,05 \diamond
T1c	13 (14,6)	2 (3,44)	0,047***
T2a	18 (20,22)	8 (13,79)	>0,05***
T2b	11 (12,35)	7 (12,06)	>0,05***
T2c	47 (52,8)	41 (70,68)	0,031****
Послеоперационная стадия (%)			0,006 \diamond
T2a	21 (23,59)	6 (10,34)	0,05***
T2b	10 (11,23)	1 (1,72)	0,05***
T2c	38 (42,69)	25 (43,1)	>0,05****
T3a	13 (14,6)	13 (22,41)	>0,05****
T3b	7 (7,86)	13 (22,41)	0,014***
Экстракапсулярная экстензия (%)	13 (14,6)	14 (24,13)	>0,05****
Вовлечение семенных пузырьков (%)	7 (7,86)	13 (22,41)	0,014***
Снижение дифференцировки опухоли (%)	39 (43,82)	33 (56,89)	>0,05****
Изменение стадии (%)	37 (41,57)	30 (51,72)	>0,05****

Примечание. * t-критерий Стьюдента; ** U-критерий Манна-Уитни; *** F-тест (точный критерий Фишера); **** χ^2 -Пирсона; \diamond тест Кокрана-Армитиджа для тренда.

Медиана БРВ в группе «высокой» пПСА составила 66,40 мес (95% ДИ 33,36–183,167 мес). Средняя БРВ в группе «низкой» пПСА составила 152,35 мес (95% ДИ 135,44–169,27 мес), в группе «высокой» пПСА — 104,26 мес (95% ДИ 81,284–127,248 мес). Однолетняя БРВ в группе «низкой» пПСА составила 87,6±3,4%, в группе «высокой» пПСА — 79,3±5,3%. Трехлетняя БРВ в группе «низкой» пПСА составила 81,8±4,1%, в группе «высокой» пПСА — 58,5±6,7%. Пятилетняя БРВ в группе «низкой» и «высокой» пПСА составили 76,7±4,6% и 52,2±6,8% соответственно. Относительный риск возникновения БР у больных из группы с «высокой» пПСА увеличивался в 2,4 раза, по сравнению с пациентами из группы «низкой» пПСА (95% ДИ 1,36 до 4,24).

Таким образом, среди больных локализованным РПЖ, перенесших РПЭ, пациенты с меньшим значением пПСА демонстрировали лучшие показатели БРВ. Различия носили статистически достоверный характер (p log-rank=0,0024).

Также мы провели анализ БРВ с использованием модели пропорциональных рисков Кокса. В качестве переменных прогноза использовались следующие показатели: возраст, исходная концентрация сывороточного ПСА, пПСА, клиническая и патологическая сумма баллов по шкале Глисона, увеличение суммы баллов по шкале Глисона по результатам хирургического вмешательства, распространение опухоли за пределы капсулы, вовлечение семенных пузырьков. Результаты представлены в табл. 5.

Таблица 5. Результаты многофакторного анализа выживаемости с использованием модели пропорциональных рисков Кокса

Признак	b	SE	Тест Вальда	p	Exp (b)	95% ДИ для Exp (b)
«высокая» пПСА	0,615	0,294	4,458	0,034	1,850	1,045–3,275
Послеоперационная сумма баллов по шкале Глисона 7 (3+4)	1,151	0,392	8,594	0,003	3,162	1,464–6,827
Послеоперационная сумма баллов по шкале Глисона 7 (4+3)	1,071	0,380	7,945	0,004	2,918	1,385–6,146
Послеоперационная сумма баллов по шкале Глисона ≥ 8	2,087	0,446	21,829	<0,0001	8,061	3,358–19,349
Вовлечение семенных пузырьков	1,236	0,325	14,410	0,0001	3,444	1,818–6,524

Как видно из результатов анализа, «высокая» пПСА, патологический показатель Глисона и распространение опухоли на семенные пузырьки оказывали влияние на БРВ. Результаты носили статистически значимый характер ($p < 0,0001$).

Обсуждение

Распространенность РПЖ существенно возросла после внедрения в программу скрининга анализа сывороточного ПСА. Пропорционально увеличению числа больных РПЖ, растёт число пациентов, перенесших хирургическое вмешательство с целью радикального лечения. Учитывая тот факт, что значительная часть из них столкнется с прогрессированием заболевания, возникает потребность в определении новых параметров прогнозирования статуса опухоли и возможного БР.

Плотность ПСА, как правило, находит применение в области определения показаний к выполнению биопсии ПЖ, особенно среди мужчин, чья концентрация сывороточного ПСА находится в так называемой серой зоне — от 4 до 10 нг/мл. Кроме того, некоторые исследования продемонстрировали роль пПСА в оценке возможного выявления МФРП после РПЭ [9, 10, 12].

Kundu и соавт. [14] обнаружили что пПСА может служить в качестве инструмента для выявления индолентного РПЖ, а также исходов РПЭ. Подобно результатам нашего исследования — авторы выяснили, что значение признака пПСА демонстрирует связь с риском возникновения БР в послеоперационном периоде. Выводы, однако, были сделаны лишь на основании результатов, полученных в ходе однофакторного анализа, что ставит их значимость под сомнение.

Схожие результаты были продемонстрированы по данным исследования, проведенного Freedland и соавт. [11]. Они показали, что послеоперационная пПСА оказалась независимым предиктором наступления БР, а стратификация риска, основанная на совокупности пПСА и суммы баллов по шкале Глисона, демонстрировала лучшие результаты чем стратификация

риска, основанная на совокупности исходной концентрации сывороточного ПСА и суммы баллов по шкале Глисона. Исследование обладает рядом недостатков. Метод расчета показателя пПСА отличался от общепринятого, поскольку производился на основании отношения исходной концентрации сывороточного ПСА к весу макропрепарата ПЖ и семенных пузырьков по результатам РПЭ. Данный подход, на наш взгляд, ограничивает клиническую значимость полученных результатов, поскольку полностью нарушает принцип использования пПСА в качестве предоперационного прогностического инструмента. Стоит отметить также, что макропрепараты взвешивались вместе с семенными пузырьками, и таким образом, измеренный вес хирургического образца превышал истинный вес предстательной железы, что представляло собой погрешность исследования.

Плотность ПСА также явилась независимым предиктором возникновения БР в исследовании, проведенном Jones и соавт. [13]. По результатам многофакторного анализа, в противоположность нашим данным, авторы не выявили преимущества параметра пПСА перед исходной концентрацией сывороточного ПСА в плане прогнозирования возникновения БР. А результаты сравнения площадей под кривой (AUC), указали на отсутствие значимой разницы между ПСА и пПСА при прогнозировании БР после РПЭ. К основным ограничениям указанной работы следует отнести короткий срок послеоперационного наблюдения (медиана наблюдения составила 12 мес), а также нестандартный способ расчета параметра пПСА, предполагающий измерение веса послеоперационного макропрепарата.

Плотность ПСА, рассчитанная пред либо послеоперационно также коррелировала с БРВ в исследовании Brassell и соавт. [15]. Однако, в отличие от результатов нашего исследования, значение исходной концентрации ПСА демонстрировало значительно лучшие результаты прогнозирования БР чем пПСА, независимо от способа подсчета. Среди недостатков исследования следует отметить отсутствие многофакторного анализа, а также время наблюдения в послеопе-

рациональном периоде (среднее время послеоперационного наблюдения составило 43 мес).

Magheli и соавт. [16] изучили влияние показателей ПСА и пПСА на риск выявления МФРП и возникновения БР в зависимости от гистологической дифференцировки опухоли. Авторы обнаружили, что пПСА тесно связана с БРВ после РПЭ. При РПЖ низкой степени злокачественности, соответствующему сумме баллов по шкале Глисона ≤ 6 , пПСА демонстрировала значительно более точные показатели прогнозирования БР по сравнению с общим ПСА. Ключевой особенностью работы можно считать огромный объем выборки, который составил почти 13 500 человек. Подобный объем явился результатом долгосрочного ретроспективного исследования (первые записи датируются 1984 г.), что, в некотором смысле, может представлять проблему с точки зрения корректной интерпретации результатов с учетом современной классификации опухолей по шкале Глисона. Известно, что данная классификация не раз подвергалась переоценке. Так опухоли, оцененные в 6 баллов по современным представлениям, имеют гораздо лучший прогноз, нежели чем диагностированные в предыдущие годы. В связи с этим распределение пациентов на подгруппы с учетом современной классификации, потенциально может изменить результаты анализа.

Выводы

В настоящем исследовании мы продемонстрировали, что пПСА значимо коррелирует с показателями БРВ, а также наличием МФРП по результатам РПЭ. Учитывая то обстоятельство, что наступление БР после перенесенной РПЭ оказывает существенное влияние на прогноз и качество жизни, — оценка статуса пациента с повышенным риском подобного исхода имеет важное клиническое значение. Полученные результаты дают основания предполагать, что включение пПСА в предоперационные номограммы, может повысить их диагностическую ценность. пПСА представляется надёжным инструментом оценки потенциального исхода РПЭ в непрерывных усилиях, прикладываемых урологическим сообществом к изучению природы РПЖ и его биологической агрессивности.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). 2019:250–250 [Kaprin A, Starinsky V, Petrova G et al. Population-based registry of cancer patients in the Russian Federation. 2019:250–250 (In Russ.)].
- Hull GW, Rabbani F, Abbas F et al. Cancer control with radical prostatectomy alone in 1,000 consecutive patients // J Urol. 2002;167(2 Pt 1):528–534. doi:10.1097/00005392-200202000-00018
- Blute ML, Bergstralh EJ, Iocca A et al. Use of Gleason score, prostate specific antigen, seminal vesicle and margin status to predict biochemical failure after radical prostatectomy // J Urol. 2001;165(1):119–125. doi:10.1097/00005392-200101000-00030
- Han M, Partin AW, Zahurak M et al. Biochemical (prostate specific antigen) recurrence probability following radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer // J Urol. 2003;169(2):517–523. doi:10.1097/01.ju.0000045749.90353.c7
- Mottrie A, De Naeyer G, Novara G et al. Robotic radical prostatectomy: a critical analysis of the impact on cancer control // Curr Opin Urol. 2011;21(3):179–184. doi:10.1097/MOU.0b013e328344e53e
- Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA et al. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy // JAMA. 1999;281(17):1591–1597. doi:10.1001/jama.281.17.1591
- Makarov DV, Trock BJ, Humphreys EB et al. Updated nomogram to predict pathologic stage of prostate cancer given prostate-specific antigen level, clinical stage, and biopsy Gleason score (Partin tables) based on cases from 2000 to 2005 // Urology. 2007;69(6):1095–1101. doi:10.1016/j.urology.2007.03.042
- Benson MC, Whang IS, Pantuck A, et al. Prostate specific antigen density: a means of distinguishing benign prostatic hypertrophy and prostate cancer // J Urol. 1992;147(3 Pt 2):815–816. doi:10.1016/s0022-5347(17)37393-7
- Radwan MH, Yan Y, Luly JR et al. Prostate-specific antigen density predicts adverse pathology and increased risk of biochemical failure // Urology. 2007;69(6):1121–1127. doi:10.1016/j.urology.2007.01.087
- Sfoungaristos S, Perimenis P. PSA density versus risk stratification for lymphadenectomy-making decision in patients with prostate cancer undergoing radical prostatectomy // Int Urol Nephrol. 2011;43(4):1073–1079. doi:10.1007/s11255-011-9942-9
- Freedland SJ, Wieder JA, Jack GS et al. Improved risk stratification for biochemical recurrence after radical prostatectomy using a novel risk group system based on prostate specific antigen density and biopsy Gleason score // J Urol. 2002;168(1):110–115.
- Freedland SJ, Kane CJ, Presti JcJr et al. Comparison of preoperative prostate specific antigen density and prostate specific antigen for predicting recurrence after radical prostatectomy: results from the search data base // J Urol. 2003;169(3):969–973. doi:10.1097/01.ju.0000051400.85694.bb
- Jones TD, Koch MO, Bunde PJ et al. Is prostate-specific antigen (PSA) density better than the preoperative PSA level in predicting early biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy? // BJU Int. 2006;97(3):480–484. doi:10.1111/j.1464-410X.2006.06022.x

14. Kundu SD, Roehl KA, Yu X et al. Prostate specific antigen density correlates with features of prostate cancer aggressiveness // *J Urol*. 2007;177(2):505–509. doi:10.1016/j.juro.2006.09.039
15. Brassell SA, Kao TC, Sun L et al. Prostate-specific antigen versus prostate-specific antigen density as predictor of tumor volume, margin status, pathologic stage, and biochemical recurrence of prostate cancer // *Urology*. 2005;66(6):1229–1233. doi:10.1016/j.urolgy.2005.06.106
16. Magheli A, Rais-Bahrami S, Trock BJ et al. Prostate specific antigen versus prostate specific antigen density as a prognosticator of pathological characteristics and biochemical recurrence following radical prostatectomy // *J Urol*. 2008;179(5):1780–1784. doi:10.1016/j.juro.2008.01.032
17. Богомолов О.А., Школьник М.И., Жаринов Г.М. Предоперационная кинетика простатспецифического антигена как фактор прогноза безрецидивной выживаемости после радикальной простатэктомии. // *Онкоурология*. 2014;10(4):47-51. https://doi:10.17650/1726-9776-2014-10-4-47-51 (Bogomolov OA, Shkolnik MI, Zharinov G.M. The preoperative kinetics of prostate-specific antigen as a predict of relapse-free survival after radical prostatectomy. // *Cancer Urology*. 2014;10(4):47-51. (In Russ.) https://doi:10.17650/1726-9776-2014-10-4-47-51)

Поступила в редакцию 01.11.2021 г.

*A. Kneev¹, M. Shkol'nik¹, O. Bogomolov¹,
N. Verdiev², G. Zharinov¹*

Prostate-specific antigen density as a predictor of biochemical failure following radical prostatectomy

¹ Russian scientific center of radiology and surgical technologies named after A.M. Granov, St Petersburg
² Medico-Social Institute, St Petersburg, Russia

In Russia, prostate cancer is one of the most common cancers in men. Radical prostatectomy is an established option to treat localized prostate cancer. Almost 35% of patients will face prostate cancer progression within 10 years following radical prostatectomy.

Purpose. To assess the ability of PSA density to predict biochemical relapse and detect unfavorable pathological features among patients suffering from localized prostate cancer treated with radical prostatectomy.

Materials and methods. The study evaluated 147 patients with localized prostate cancer who underwent an open or laparoscopic retroperitoneal radical prostatectomy between Febru-

ary 2001 and August 2015. The assessment of prognostic and clinical significance of PSA density took place.

Results. Biochemical recurrence was observed in 53 (36.01%) patients. PSA density ($p=0.006$), Gleason score ($p=0.0006$), pathological stage T ($p=0.002$), extraprostatic extension ($p=0.019$), seminal vesicle invasion ($p=0.001$) and prostate cancer upstaging ($p=0.0007$) were found to significantly correlate with biochemical relapse risk. We established a relationship between PSA density and unfavorable pathological features detection following radical prostatectomy. Using ROC — curve analysis ($AUC=0.635$, $p=0.005$) we determined PSA density threshold of (>0.309 ng/mL/cc) — when exceeded, was associated with statistically significant decrease in disease — free survival. According to the results of multivariate analysis — PSA density, abnormal Gleason score and seminal vesicle invasion has proven to influence disease — free survival ($p<0.05$).

Conclusion. We have clearly demonstrated a PSA density as an important prognostic tool of high clinical relevance, which may aid in biochemical relapse risk estimation. A PSA density parameter incorporation into preoperative nomograms may increase the predictive potential of latter.

Key words: prostate cancer, radical prostatectomy, PSA density, disease-free survival, adverse pathological features