

О.А. Богомолов, Г.М. Жаринов, М.И. Школьник

ДИНАМИКА КОНЦЕНТРАЦИИ ПРОСТАТ-СПЕЦИФИЧЕСКОГО АНТИГЕНА — КИНЕТИКА РОСТА РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ?

ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий»
Минздрава России, Санкт-Петербург

Современные исследования позволяют судить о простат-специфическом антигене (ПСА) не просто как о белке, необходимом для разжижения эякулята, а как о биологическом факторе развития рака предстательной железы (РПЖ). Оценка динамики концентрации ПСА открывает хорошие возможности для изучения кинетики роста опухолей предстательной железы. В клинической практике наиболее часто проводят расчет времени удвоения ПСА (ВУПСА), параметра, требующего логарифмического анализа и учитывающего экспоненциальный характер роста опухоли. В обзоре отражены современные возможности клинического применения и оценки ВУПСА на всех этапах развития РПЖ.

Ключевые слова: Рак предстательной железы, простат-специфический антиген (ПСА)

Рак предстательной железы (РПЖ) является наиболее диагностируемым онкологическим заболеванием у мужчин и второй причиной «онкологической» смерти. Заболеваемость РПЖ различается между этническими группами и странами, и является минимальной в Китае (1,9 на 100000 населения), максимальной в Северной Америке и Скандинавии, особенно среди афроамериканского населения (137 на 100000) [27]. «Золотым» стандартом диагностики РПЖ являются пальцевое ректальное исследование (ПРИ), трансректальное ультразвуковое исследование предстательной железы и определение уровня простат-специфического антигена (ПСА) в сыворотке крови. Определение ПСА — наиболее чувствительное и специфичное из трех основных исследований [40]. ПСА является одним из самых изученных и широко применяемых маркеров ранней диагностики РПЖ. Впервые ПСА был выделен R. Ablin из семенной жидкости в 1970 г. В 1979 г. M.C.Wang установил его наличие в ткани предстательной железы. В 1980 г. Papsidero с соавт. создали серологический тест для определения сывороточного ПСА. Начиная с 1987 г., ПСА широко используется в диагностике РПЖ, установлении стадии процесса, оценке эффективности лечения.

ПСА представляет собой гликопротеин, вырабатываемый секреторным эпителием простаты и обеспечивающий разжижение эякулята. Концентрация антигена в семенной жидкости находится в пределах 0,5–2,0 мг/мл, причем около трети пула составляет форма, лишенная энзиматической активности [98]. В физиологических условиях секреторные клетки простаты, окруженные базальными клетками и базальной мембраной, выделяют в просвет канальцев неактивный пропептид — проПСА (существует в нескольких изоформах, в т.ч. -2проПСА, -5проПСА). ПроПСА под действием фермента расщепляется с высвобождением активной формы антигена. Часть этого ПСА может диффундировать в сыворотку крови, где быстро связывается ингибиторами сериновых протеаз (в основном альфа1-антихимотрипсином). Около 30% активной фракции ПСА в просвете канальцев подвергается дальнейшей трансформации и переходит в неактивную форму. Этот протеин также может проникать в кровь, но ввиду отсутствия энзиматической активности находится в ней в свободном состоянии. Понятие «общий ПСА» подразумевает сумму концентраций свободного ПСА и ПСА, связанного с альфа1-антихимотрипсином [9]. Верхней границей нормы ПСА в сыворотке крови считают 4,0 нг/мл, однако, в последние годы прослеживается тенденция к уменьшению порогового уровня ПСА до 2,5 нг/мл. В большей части Европы и США уровень сывороточного ПСА больше 4 нг/мл считают показанием к биопсии ПЖ. Однако только у трети пациентов с повышением уровня маркера будет выявлен РПЖ по результатам биопсии простаты. Согласно рекомендациям ЕАУ [40] ПСА является органоспецифическим маркером, но не специфическим для РПЖ. Действительно, повышение уровня ПСА может быть обусловлено целым рядом причин, среди которых наиболее значимыми являются: РПЖ, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, наличие воспаления или инфекции в предстательной железе, ишемия или инфаркт предстательной железы.

Наиболее известной теорией, объясняющей повышение уровня ПСА в крови при данных состо-

яниях, является гипотеза, основанная на повреждении одного или более барьеров в ткани железы: простатических эпителиальных клеток, их базальной мембраны, стромы, базальной мембраны и эндотелия кровеносных капилляров. Следствием этих процессов является повышенная сосудистая проницаемость и, в некоторых случаях, разрушение эпителия. При РПЖ повреждение базальных клеток сопровождается разрушением базальной мембраны. Другим механизмом, приводящим к повышенной экспрессии ПСА в кровотоке, является механическое давление гиперплазированной ткани на неизмененную ткань предстательной железы, что может проявляться при сочетании РПЖ, доброкачественной гиперплазии предстательной железы и хронического простатита в различных комбинациях [12]. В настоящее время не вызывает сомнений, что опухолевые клетки аденокарциномы также продуцируют антиген, но в меньших количествах на единицу объема ткани. Применение поликлональных и моноклональных антител, напрямую связывающихся с ПСА, показало уменьшение секреции антигена по мере снижения дифференцировки опухоли [71]. В ряде работ показано незначительное влияние на уровень ПСА смотровой цистоскопии, трансректального ультразвукового исследования и ПРИ. Напротив, биопсия и трансуретральная резекция, сопровождающиеся нарушением барьера между системой протоков предстательной железы и кровеносным руслом, приводят к подъему уровня антигена [43]. Вопрос о влиянии эякуляции на уровень ПСА остается спорным [41]. Кроме того, известно, что ПСА обнаруживается в незначительных количествах в парауретральных, перианальных, потовых и грудных железах [51]. Некоторые опухоли, включая рак молочной железы, могут экспрессировать антиген [103]. Однако клинического значения экстрапростатическая продукция ПСА не имеет, так как концентрация антигена при этом чрезвычайно мала [67]. ПСА продуцируется как нормальным секреторным эпителием простаты, так и клетками аденокарциномы. По химической структуре различий в строении «физиологического» и «опухолевого» ПСА не выявлено. Недавние работы по изучению клинической роли различных изоформ ПСА показали неравномерное распределение их в нормальной, гиперпластически измененной и опухолевой ткани. В физиологических условиях основную часть свободного ПСА составляет инактивированный в каналах антиген. Напротив, при РПЖ главным компонентом свободной фракции в сыворотке крови является проПСА, особенно -2проПСА [4]. Однако прогностическое значение данных показателей остается дискуссионным и, согласно рекомендациям европейской ассоциации урологов, не представляет большой ценности в клинической практике [40].

Хорошо известно, что исходный уровень ПСА тесно коррелирует с распространенностью РПЖ; рост ПСА после радикального лечения является основным критерием рецидива опухоли; динамика концентрации ПСА в ответ на лечение отражает эффективность терапии [3]. С начала 1990-х годов при сравнении предоперационных уровней ПСА с результатами РПЭ многие авторы отмечают высокую чувствительность и четкую корреляцию данного параметра со стадией заболевания. Показано, что уровни ПСА ниже 15 нг/мл и выше 40 нг/мл являются достаточно четкими признаками отсутствия или наличия пенетрации капсулы, инвазии в семенные пузырьки и метастазов в тазовые лимфатические узлы. Увеличение уровня ПСА до 20 нг/мл и выше является высокоспецифичным даже при нормальных показателях ПРИ предстательной железы. Уровень ПСА более 50 нг/мл указывает на экстракапсулярную инвазию в 80% случаев и поражение регионарных лимфатических узлов у 66% больных, а результаты ПСА более 100 нг/мл указывают почти на 100% регионарное или отдаленное метастазирование [85].

В дальнейшем было установлено, что уровень ПСА более тесно коррелирует с объемом опухолевого поражения, чем с размером самой ПЖ; обнаружена линейная зависимость между уровнем ПСА и степенью выявляемости РПЖ. [84]. Ряд работ были направлены на изучение кинетики сывороточного ПСА в зависимости от объема опухоли. Исследование, проведенное на аутопсийном материале, показало, что уровень ПСА обязательно повышается только в тех случаях, когда объем опухоли превышает 1,0 см³ [13]. Т.А. Stamey с соавт., соотнеся объем опухолевой массы в образцах после РПЭ с дооперационным уровнем ПСА, пришли к выводу, что 1 см³ опухоли обуславливает повышение уровня маркера на 3.5 нг/мл [85]. Похожие результаты получены и другими исследователями [8]. По мере внедрения анализа крови на ПСА в широкую клиническую практику, шло детальное изучение данного параметра и его роли в развитии РПЖ. Современные исследования позволяют судить о ПСА не просто как о белке, необходимом для разжижения эякулята, а как о биологическом факторе развития РПЖ [100]. Было показано [62], что уровень андрогенов в крови афроамериканцев не выше такового у белых американцев, особенно в возрасте старше 40 лет. Вместе с тем, повышение заболеваемости РПЖ совпадает с возрастным снижением концентрации тестостерона в организме мужчины [39] и уменьшением его биодоступности (способности связываться с белками плазмы) [24]. В то же время известно, что афроамериканцы имеют более высокий

популяционный исходный уровень ПСА, так же как и заболеваемость, и смертность от РПЖ по сравнению с белыми американцами [61]. В недавнем исследовании [90] было показано, что популяционный уровень ПСА у коренных китайских мужчин меньше такового у афроамериканцев и белых американцев. При этом заболеваемость РПЖ в Китае наименьшая в мире.

S.A. Williams с соавт. [101], изучая эффект низкой экспрессии ПСА на рост опухоли *in vitro* и *in vivo*, пришли к следующим выводам. Клеточная культура аденокарциномы простаты человека с низкой экспрессией ПСА *in vitro* показывала значительно меньший рост по сравнению с обычной культурой (время удвоения культуры увеличивалось с 2 дней до 11). *In vivo* они обнаружили, что низкая экспрессия ПСА и уровень в сыворотке крови ассоциировались с меньшим опухолевым объемом. Кроме того, было замечено, что низкая экспрессия ПСА сопровождалась изменением экспрессии других белковых антигенов в клеточной культуре, что свидетельствует о роли ПСА в общем регуляторном механизме опухолевого роста. Также была доказана роль ПСА как активатора окислительно-восстановительных реакций, играющих важную роль в канцерогенезе, в том числе РПЖ [100]. Именно на это звено патогенеза направлено применение антиоксидантов в профилактике и лечении РПЖ [91]. Ряд работ свидетельствуют о значении ПСА в опухолевой прогрессии и метастазировании [99]. Установлено, что ПСА расщепляет белок, связывающий инсулиноподобный фактор роста (ИПФР) с высвобождением его активной формы — ИПФР-1 [17]. Последний играет важную роль в процессах опухолевой инвазии: катализирует расщепление внеклеточного матрикса [64], стимулирует пролиферацию стромальных клеток ПЖ [87], повышает митогенную активность андрогензависимого пула клеток РПЖ [97]. Было также показано, что ПСА, расщепляя паратиреоидный гормон-подобный белок, нарушает функцию остеобластов костной ткани и способствует костному метастазированию [18]. T.L. Veveris-Lowe с соавт. доказали ключевое влияние ПСА на экспрессию в предстательной железе Е-кадгерина, участвующего в межклеточной адгезии, и виментина, компонента цитоскелета, приводящее к нарушению эпителиально-мезенхимального соотношения [96]. В недавнем исследовании открыта способность ПСА напрямую стимулировать различные биологические процессы в клетках ПЖ путем активации трансформирующего фактора роста — $\beta 2$ [46]. Результаты нескольких крупных работ по изучению полиморфизма и мутаций гена, кодирующего ПСА, свидетельствуют о важной роли последнего в канцерогенезе. Так, два независимых

исследования в США, посвященные изучению генетической предрасположенности к РПЖ, выявили, что мужчины с генотипом ПСА-гена GG (обуславливает высокое сродство к андрогенным рецепторам) имеют 5–7-кратное увеличение риска развития опухоли [82, 102]. Авторы обеих работ приходят к выводу о значимости ген-ген взаимодействия в развитии РПЖ через влияние на ПСА и андрогенные рецепторы.

M.G. Lawrence с соавт., сопоставив полиморфизм аллелей ПСА-гена с клиническими данными, установили, что G-158A полиморфизм аллеля rs266882, включающего промотор ПСА-гена, ассоциирован с высоким уровнем ПСА в сыворотке крови, большим объемом опухолевого поражения, низкой дифференцировкой и поражением лимфатических узлов [45].

В недавнем исследовании K.L. Penney с соавт. заявляют, что 4 полиморфизма (rs266878, rs174776, rs1058205 и rs2569735) ассоциированы с низким уровнем ПСА и достоверным снижением риска развития РПЖ [65].

Также в экспериментах на клеточной культуре аденокарциномы простаты человека было показано, что мутация антионкогена p53 коррелировала с уровнем ПСА и опухолевым объемом. В то же время избыточная экспрессия ингибитора апоптоза Bcl-2 была ассоциирована только с высоким значением ПСА [49]. Кроме того, установлено обратное влияние ПСА на образование белка p53 и опосредованное подавление апоптоза путем связывания ПСА с регулируемым ARA70 андрогенными рецепторами [57]. Эти исследования подтверждают роль ПСА в сложном механизме канцерогенеза РПЖ.

Ряд работ, посвященных изучению патофизиологии гормон-рефрактерного РПЖ, свидетельствуют о ключевой роли ПСА в качестве белка-регулятора экспрессии и чувствительности андрогенных рецепторов [15]. Результаты клинических и экспериментальных исследований, подтверждающие значимость ПСА в канцерогенезе, позволили выделить ПСА как новую мишень для лекарственной терапии РПЖ. Однако работы по применению средств, понижающих уровень ПСА, дали противоречивые результаты [32, 92]. Оценка краткосрочных (недельных) колебаний уровня ПСА у здоровых мужчин показала незначительные изменения концентрации маркера в крови [60]. С возрастом отмечена тенденция к постепенному росту популяционного уровня ПСА, что обусловлено, в первую очередь, доброкачественной гиперплазией предстательной железы. Это позволило выработать возрастные диапазоны уровня маркера [40]. Вместе с тем, Н.Н. Pearson и Н.В. Carter показали корреляцию между многолетней динамикой изменения ПСА и естественной историей развития РПЖ [14].

Было установлено, что у мужчин без заболеваний РПЖ отмечалось медленное линейное повышение уровня ПСА с течением лет. В то же время наличие у пациентов ДГПЖ приводило к постепенному ускорению темпов прироста опухолевого маркера. Напротив, в случае развития РПЖ имевшийся ранее линейный рост концентрации ПСА сменялся резким экспонентным увеличением. При этом экспонентная фаза повышения маркера в среднем начиналась за 7–9 лет до клинической манифестации заболевания. Результаты исследования подтверждали полученные ранее данные об экспоненциальном росте РПЖ [10], а также показали возможности использования кинетики ПСА в выявлении опухоли и предсказании её биологического поведения.

Таким образом, несмотря на то, что биологическая роль ПСА в патогенезе РПЖ окончательно не установлена, оценка данного параметра может приблизить нас к пониманию поведения РПЖ. Совокупность перечисленных выше обстоятельств указывает на то, что у больных РПЖ концентрация ПСА в сыворотке крови определяется преимущественно продукцией его опухолевыми клетками. В этих условиях кинетика опухолевого маркера может отражать фактическую скорость роста опухоли. Поэтому оценка динамики концентрации ПСА открывает хорошие возможности для изучения кинетики роста опухолей предстательной железы, подобно тому, как это было сделано у больных раком шейки матки [1, 2]. Кинетика концентрации ПСА может быть описана математически различными способами [40]:

- скорость ПСА, которая определяется как абсолютный ежегодный прирост ПСА в сыворотке (нг/мл/год);
- время удвоения ПСА (ВУПСА), которое выражает экспоненциальное увеличение ПСА в сыворотке с течением времени, отражая относительные изменения.

Применение ВУПСА, параметра, требующего логарифмического анализа и учитывающего экспоненциальный характер роста опухоли, позволяет наиболее точно описывать изменения в скорости роста РПЖ [78]. Именно это и является преимуществом данного показателя перед абсолютным значением ПСА и скоростью прироста ПСА. D'Amico и Hanks [20] первыми, используя линейный регрессионный анализ для расчета ВУПСА, отметили взаимосвязь между коротким ВУПСА и более быстрым клиническим прогрессированием у 22 пациентов с биохимическим рецидивом после дистанционной лучевой терапии (ДЛТ). Они пришли к выводу, что значение ВУПСА <3,8 месяца позволяет отнести данную опухоль к агрессивной, а при значении $\geq 3,8$ месяца — к менее агрессивной. Эта работа

подтолкнула других исследователей к изучению прогностической роли кинетики ПСА у больных РПЖ. DeKernion применил ВУПСА для оценки опухолевого потенциала у больных с биохимическим рецидивом после РПЭ. Он обнаружил, что определение послеоперационного ВУПСА позволяет проводить дифференциальную диагностику местного и системного прогрессирования [94]. В подобном же исследовании C.R. Pound с соавт. [69] продемонстрировали, что послеоперационное значение ВУПСА < 10 мес позволяет достоверно прогнозировать вероятность и время до развития метастатического поражения. Аналогичные результаты были получены и у пациентов, пролеченных с применением дистанционной лучевой терапии [68]. Дополнительным доказательством того, что ВУПСА отражает биологию опухоли, является то, что после начального различия, связанного с методом лечения, пациенты с биохимическим рецидивом после РПЭ и ДЛТ имеют аналогичное время удвоения [47]. В дальнейшем R.S. Pruthi и соавт. [72] показали, что короткое ВУПСА после РПЭ коррелирует с агрессивностью опухоли, в том числе, экстракапсулярной инвазией, высокими баллами шкалы Глисона и вовлечением лимфатических узлов. В последнее десятилетие число публикаций о прогностической роли ВУПСА на различных этапах развития РПЖ существенно возросло. Результаты исследований позволяют отнести данный параметр к одному из наиболее распространенных и ценных способов прогнозирования как вероятности наличия РПЖ, так и развития местного и системного прогрессирования заболевания после лечения и риска смерти от РПЖ. Некоторые работы, посвященные изучению ВУПСА, позволяют говорить о нем как о независимом факторе прогноза, несмотря на то, что к настоящему времени роль кинетики ПСА в проспективных исследованиях не изучалась [54]. В то же время, если применение ВУПСА для прогнозирования выживаемости у больных с биохимическим рецидивом не вызывает сомнений и внесено в клинические рекомендации, роль данного параметра в определении степени агрессивности опухолевого процесса до начала лечения остается дискуссионной. В случае подтверждения значения ВУПСА как показателя скорости опухолевого роста, оценка данного параметра может существенно помочь клиницисту при выборе оптимальной лечебной тактики. Возможности применения ВУПСА на различных этапах диагностики и лечения больных РПЖ представлены в табл. 1.

Расчет ВУПСА

ВУПСА выражает экспоненциальное увеличение ПСА в сыворотке с течением времени,

Таблица 1

Применение ВУПСА на различных этапах диагностики и лечения больных РПЖ

Диагноз	ПСА-диагностика ² Оценка необходимости повторной биопсии ⁴
Радикальное лечение	Оценка агрессивности опухоли ⁴ Оценка прогрессии при активном наблюдении ² Прогноз риска биохимического рецидива после радикального лечения ⁵
Биохимический рецидив	Оценка прогрессии РПЖ ⁴ Прогноз местного рецидива или генерализации ² Прогноз ответа на спасительную терапию ⁴ Прогноз риска смерти от РПЖ ² Оценка времени до клинического прогрессирования ⁴
Спасительная терапия	Оценка метастатического прогрессирования ⁴ Прогноз риска смерти от РПЖ ⁴
Кастрационно-рефрактерный РПЖ	Оценка ответа на позднее добавление антиандрогенов ⁴ Прогноз ответа на химиотерапию ⁴ Прогноз риска смерти от РПЖ ³

1–5 — уровень достоверности данных о наличии взаимосвязи между ВУПСА и оцениваемым параметром согласно рекомендациям американского общества клинических онкологов (ASCO) [34]. Данные о взаимосвязи получены из:

- 1 — мета-анализов многоцентровых контролируемых рандомизированных исследований высокой степени доказательности;
- 2 — по крайней мере, из одного методически правильного нерандомизованного контролируемого исследования или нескольких рандомизированных исследований, не добравших статистической мощности;
- 3 — методически правильных квазиэкспериментальных исследований, включающих нерандомизированные контролируемые несравнимые исследования или исследования, в которых набор пациентов осуществлялся на основании случайной выборки;
- 4 — неэкспериментальных исследований, включающих описательные;
- 5 — из описаний отдельных клинических случаев.

отражая относительные изменения. В настоящий момент не существует единого мнения относительно расчета данного критерия. Предложено более 15 способов расчета ВУПСА, отличающихся как формулами расчета, так и минимальным количеством значений ПСА, используемых для расчета динамики, с различными временными интервалами между анализами [58]. Существуют различия и в оценке данного параметра на различных этапах лечения РПЖ. Так, при расчете ВУПСА после проведенной ДЛТ некоторыми авторами для повышения точности рекомендуется вычитать значения надир из последующих значений ПСА [21]. Также предложены более сложные формулы расчета исходного ВУПСА, учитывающие дооперационный уровень ПСА и объем ПЖ [35]. Однако в настоящий момент они не нашли широкого применения в практике.

В большинстве опубликованных работ при расчете ВУПСА руководствуются рекомендациями рабочей группы NCI [7] и оценку параметра осуществляют по формуле: $ВУПСА = \ln(2(t_2 - t_1)) / \{\ln[ПСА_{t2}] - \ln[ПСА_{t1}]\}$, где t_1 и t_2 — два последовательных момента времени, в которые определялись показатели ПСА. Расчет параметра рекомендуется проводить на основании, по крайней мере, трех значений уровня ПСА, по-

лученных с интервалом не менее 1–3 месяцев. Такие длительные временные промежутки между анализами позволяют минимизировать возможные еженедельные колебания уровня ПСА, имеющие место у значительного процента мужчин [70]. Увеличение количества ПСА-тестов повышает точность расчета, но важно понимать, что включение в анализ очень большого количества значений ПСА, измеренных с небольшим интервалом, будет приводить к искусственному занижению ВУПСА [76]. В рутинной практике расчет ВУПСА может быть существенно упрощен применением калькулятора ВУПСА, доступным на сайте Memorial Sloan-Kettering Cancer Center и учитывающим все значения ПСА [53].

ВУПСА в диагностике РПЖ

Несмотря на важность определения уровня ПСА в ранней диагностике РПЖ, проведенные к настоящему времени исследования неоднозначно оценивают роль ВУПСА в повышении эффективности диагностики по сравнению с другими методами исследования. R. Raaijmakers и соавт. [73] проанализировали данные 1689 мужчин, которым делали биопсию в Европейском рандомизированном исследовании скрининга РПЖ. ВУПСА существенно различалось у тех, у кого был выявлен рак и у кого рака предстательной железы не было (5,1 против 6,1 года; $p = 0,002$). Однако дальнейший анализ показал, что кинетика ПСА выявила немного дополнительных данных в прогнозировании результатов биопсии. ВУПСА было незначительно лучше в диагностическом плане по сравнению со скоростью ПСА (область под кривой 0,573 по сравнению с 0,549), но оно не было значимым фактором при многофакторном анализе. S.E. Spurgeon и соавт. [83] поддерживают эти выводы, приводя результаты исследования по изучению 1699 мужчин с уровнем ПСА менее 10 нг/мл, которым была выполнена биопсия, большей частью секстантная. Время удвоения ПСА от 2 до 5 лет очень слабо ассоциировалось с вероятностью положительной биопсии и выявления агрессивного РПЖ (7 баллов по шкале Глисона), его значение не было существенным, когда рассматривались другие показатели. В то же время было отмечено, что показатель ВУПСА может быть полезен при оценке риска выявления низкодифференцированного РПЖ (сумма Глисона больше 7 баллов) у больных с наличием ПИН (простатическая интраэпителиальная неоплазия) высокой степени при первичной биопсии. При длительном периоде наблюдения выяснилось, что ВУПСА позволяет распределить пациентов по группам высокого, среднего и низкого риска выявления агрессивного РПЖ при по-

вторной биопсии в соответствии со значением ВУПСА: меньше 2 лет, от 2 до 5 лет и больше 5 лет [31].

ВУПСА до начала лечения

До назначения полного курса лечения определение ВУПСА проводится для получения информации об агрессивности рака предстательной железы, прогнозировании результатов лечения и оказания помощи в выборе тактики лечения. Исследования по изучению потенциальной корреляции между ВУПСА до назначения лечения и данными патоморфологического исследования дали смешанные результаты в отношении шкалы Глисона, экстракапсулярного распространения и статуса хирургического края (см. табл. 2) [25,28,33,37]. Хотя большинство этих исследований подтверждают связь между ВУПСА и патологической стадией, включение ВУПСА в современные клинические рекомендации не было подтверждено как средство, повышающее точность прогностических моделей [40]. Результаты оценок прогностической роли ВУПСА в предсказании появления биохимического рецидива после окончания курса лечения также носят противоречивый характер. Основными недостатками данных исследований являются их ретроспективный характер, небольшие популяции исследований, короткий период наблюдения и различные варианты хирургической техники.

В последние годы все чаще находит применение тактика активного наблюдения, которую используют у многих пациентов с индолентным РПЖ, и ВУПСА может играть ключевую роль в выявлении опухолевой прогрессии у этих больных. В исследовании McLaren и соавт. 113 пациентов преимущественно со стадией заболевания T1-T2 находились под наблюдением в среднем в течение 21 мес [52]. Результаты показали, что ВУПСА являлось предиктором клинического прогрессирования ($p < 0,0001$), экстракапсулярного распространения ($p = 0,01$) и времени до начала лечения ($p = 0,0001$). 50% пациентов с ВУПСА менее 18 мес прогрессировали в течение 6 мес. 2- и 5-летняя общая выживаемость составила

92 % и 68 % соответственно, РПЖ не был причиной смерти ни у одного пациента.

В проспективном исследовании, проведенном M.L. Klotz и соавт., 299 пациентов с уровнем ПСА < 15 нг/мл, уровнем по шкале Глисона $\leq 3-4$, и стадией T $\leq 2b$ находились под активным наблюдением [44]. Критериями прогрессирования считали ВУПСА < 2 лет, через 8 лет общая и опухолево-специфическая выживаемости составили 85 % и 99,3 % соответственно. У двух пациентов, которые умерли от рака предстательной железы в течение 5 лет, ВУПСА было < 2 лет, что свидетельствует, по мнению авторов, о наличии occultных метастазов на момент установления диагноза. Более того, из 24 пациентов, перенесших РПЭ при ВУПСА < 2 лет, у 66 % выявили экстракапсулярное распространение опухоли. Несмотря на то, что по данным многих исследований ВУПСА целесообразно использовать для определения тактики лечения, вопрос о том, каких пациентов оставить под активным наблюдением, а каким проводить лечение, остается дискуссионным. Определения быстрого и медленного удвоения различаются в разных исследованиях [16]. В противовес общепринятому значению ВУПСА = 2 лет, другие исследования, в том числе Европейское рандомизированное исследование скрининга РПЖ, выявили, что ВУПСА менее 4 лет связано с более высоким риском прогрессирования заболевания [42]. S.A. Boorjian и соавт. [11] показали, что хотя ВУПСА более 18 мес прогнозировало выживание без прогрессирования заболевания в течение 10 лет в когорте у 2296 мужчин, это имело меньшую предсказательную силу, чем ухудшение дифференцировки по шкале Глисона. Несмотря на подобную неопределенность, клиническое использование ВУПСА стало более распространенным и на сегодняшний день является одним из лучших маркеров для диагностирования болезни у активного населения, находящегося под наблюдением [26]. Безусловно, при планировании проведения радикальной терапии этим больным необходимо учитывать полную картину прогрессии заболевания, риск развития осложнений, связанных с лечением и пожелания

Таблица 2

Исследования по оценке значения исходного ВУПСА

Авторы	n	Признаки, с которыми сопоставлялись значения ВУПСА (да — имеется достоверная корреляция; нет — корреляция отсутствует)					
		Сумма Глисона	Стадия pT	Экстра-капсулярная инвазия	Поражение семенных пузырьков	Хирургический край	Биохимический рецидив
Hanks et al	99	нет	нет	не оценивался	не оценивался	не оценивался	да (< 12 мес)
Goluboff et al	56	нет	да	нет	да	да	нет
Egawa et al	62	нет	да	нет	да	нет	да (≤ 36 мес)
Freedland et al	86	нет	нет	нет	нет	нет	нет

самих больных. В клинических практических рекомендациях по онкологии NCCN рекомендовано рассматривать вопрос о проведении радикальной терапии при ВУПСА менее 3 лет [56].

ВУПСА после радикального лечения

После биохимического рецидива

Примерно у 1/3 пациентов, которые получили радикальное лечение по поводу РПЖ, наблюдается повышение уровня ПСА в течение последующих 10 лет [36]. Однако значения ПСА после лечения, скорость биохимического и клинического прогрессирования существенно варьируют и не могут являться достоверными предикторами опухолевоспецифической выживаемости. Многими авторами признано, что кинетика ПСА является важным прогностическим фактором, позволяющим предсказать время до клинического прогрессирования, проводить дифференциальную диагностику местного и системного процесса, а также прогнозировать опухолевоспецифическую выживаемость. В нескольких крупных исследованиях показано, что ВУПСА является достоверным предиктором клинического прогрессирования как после ДЛТ [19,77], так и после РПЭ [69, 75] (табл. 3).

Большое число ретроспективных исследований показали, что высоким риском метастазирования отличаются опухоли с патоморфологической стадией $pT \geq 3a$, $pN+$, суммой Глисона ≥ 7 баллов. При этом считается, что ВУПСА < 6 –10 месяцев в большей степени свидетельствует о наличии отдаленных метастазов, чем местного рецидива [104]. Отсутствие вышеперечисленных факторов говорит о том, что наиболее вероятным источником повышения маркера служит местный рецидив. Кроме того, О.Т. Okotie и соавт. показали, что послеоперационное ВУПСА менее 6 мес достоверно коррелировало с выявлением метастатического поражения по данным остеосцинтиграфии ($p = 0,007$) и компьютерной томографии ($p = 0,017$), и рекомендуют включение ВУПСА как фактора, определяющего необходи-

мость выполнения изотопного исследования скелета [59]. Определение ВУПСА, как показателя агрессивности опухоли, применяется и для выбора оптимальной тактики лечения при биохимическом рецидиве. W.H. Pinover и соавт. [66], изучив результаты лечения 248 больных с биохимическим рецидивом после конформной ДЛТ, пришли к следующим выводам. У пациентов с ВУПСА < 12 мес медиана времени до развития отдаленных метастазов была достоверно выше у больных, получавших андрогендепривационную терапию (6 мес против 25 мес; $p = 0,02$). В то время как у мужчин с ВУПСА > 12 мес в течение 5 лет не было выявлено различий между соответствующими группами лечения ($p = 0,74$). А.К. Leventis и соавт. [48], проанализировав результаты ДЛТ у 49 больных с местным рецидивом после РПЭ, установили, что послеоперационное ВУПСА является значимым независимым фактором прогноза ответа на лучевое лечение. При многофакторном анализе ВУПСА $< 11,8$ мес достоверно коррелировало с плохим ответом на спасительную ДЛТ ($p = 0,025$). А.А. Stephenson и соавт. [86] в ходе подобного многоцентрового исследования, включавшего 501 пациента, получили аналогичные результаты при пороговом значении ВУПСА = 10 месяцев. Широкое применение в клинической практике определение ВУПСА нашло при прогнозировании опухолевоспецифической смертности. Большинство авторов подтверждают достоверную корреляцию кинетики ПСА с выживаемостью пациентов. В крупнейшем исследовании, опубликованном Р. Zhou и соавт., изучены предикторы опухолевоспецифической смертности после биохимического рецидива у 1159 мужчин, перенесших РПЭ и ДЛТ. Проведенный многофакторный анализ показал, что ВУПСА < 3 мес являлось статистически значимым независимым фактором прогноза в обеих группах лечения. Так, через 5 лет наблюдения опухолевоспецифическая смертность составила 31 % у больных с послеоперационным ВУПСА < 3 мес против 1 % в группе ВУПСА ≥ 3 мес. Авторы предлагают использовать данное по-

Таблица 3

ВУПСА — прогностический фактор клинической прогрессии

Авторы	Показатели					
	Вид лечения	Количество больных	Время наблюдения, годы	Значение ВУПСА, мес	Тип рецидива	P
C.R. Pound et al [69]	РПЭ	315	5,3 (0,5–15)*	< 10	системный	$< 0,001$
S.G. Roberts et al [75]	РПЭ	879	4,7 (0,5–11)*	≥ 6 < 6	местный системный	$< 0,001$
S.J. Sartor et al [77]	ДЛТ	400	3,0 (0,9–7,3)**	6,0–12,0 $< 6,0$	местный системный	0,012
J.M. Crook et al [19]	ДЛТ	118	5,7 (4,0–9,0)**	12,6 5,2	местный системный	0,003

* среднее значение

** медиана

роговое значение для стратификации пациентов по группам риска [104].

Ряд работ, посвященных оценке прогностической роли послеоперационного ВУПСА, говорят о том, что ВУПСА < 12 мес является достоверным предиктором опухолевоспецифической смертности [6]. Так, при стратификации 1064 больных после РПЭ в группы высокого, среднего и низкого рисков в соответствии с уровнями ВУПСА < 1 года, 1–9,9 лет и 10 лет и более получены статистические различия в клинической прогрессии и смертности от РПЖ. В группе высокого риска была отмечена более высокая частота местных и системных рецидивов, а также смертельных исходов от РПЖ по сравнению с остальными группами [93]. В предварительном исследовании отдаленных результатов лечения 379 пациентов Freedland и соавт. [29] установили, что ВУПСА менее 15 мес достоверно коррелировало со смертностью от РПЖ. При этом ВУПСА менее 3 мес указывало на очень высокий риск смерти от прогрессирования заболевания, что также соответствовало выводам других авторов [22]. В итоговом исследовании на той же когорте больных [30] показано, что короткое ВУПСА коррелирует с общей и опухолевоспецифической смертностью ($p < 0,001$). Градация ВУПСА менее 3, от 3–8,9 и 9,0–14,9 мес позволяет выделить подгруппы риска смертельных исходов от РПЖ. После стратификации больных по соответствующим группам получены следующие результаты: в группе ВУПСА < 3 мес — 100 % смертей от прогрессирования РПЖ, в группе ВУПСА 3–8,9 мес — 92% смертельных случаев и в группе ВУПСА 9,0–14,9 мес — 78 % смертей. На РПЖ, как причину смерти, приходилось только 35% смертельных случаев у пациентов с ВУПСА 15 мес и более. В настоящее время роль ВУПСА после лечения как важного прогностического фактора, позволяющего оценить агрессивность опухоли, не вызывает сомнений. Основываясь на данных клинических исследований и рекомендациях Европейской ассоциации урологов [40] и NCCN [56], данный параметр внесен во множество прогностических моделей [95], номограмм [86] и алгоритмов мониторинга больных, получивших радикальное лечение [5].

ВУПСА до развития андрогеннезависимого РПЖ

ВУПСА также может играть прогностическую роль при установлении сроков гормональной терапии после биохимического прогрессирования. В большом обзорном исследовании Mouli и соавт. [55] показали, что немедленная андрогендепривационная терапия увеличивает время до развития клинического прогрессирования только у больных с низкодифференцированными опухолями (более

7 баллов по шкале Глисона) и/или послеоперационным ВУПСА ≤ 12 мес. У пациентов группы низкого и промежуточного риска ранняя андрогендепривационная терапия не влияет на клинический исход. Кроме того, было установлено, что ВУПСА является значимым независимым фактором прогноза общей и опухолевоспецифической выживаемости у пациентов, получивших спасительное комбинированное гормонолучевое лечение [38]. Sengupta и соавт. [80] изучили кинетику послеоперационного ПСА у 463 пациентов с биохимическим рецидивом после РПЭ, в дальнейшем получавших адъювантную гормональную терапию. Они определили, что ВУПСА являлось лучшим независимым предиктором безрецидивной и опухолевоспецифической выживаемости как у N+, так и N0 больных. Также было показано, что пациенты с ВУПСА до начала адъювантной андрогендепривационной терапии < 3 мес и последующим надиром ПСА > 0,2 нг/мл имели 7-летнюю опухолевоспецифическую выживаемость = 72% вне зависимости от предшествующего лечения и продолжительности гормональной терапии [88].

Ценность ВУПСА при кастрационно-рефрактерном РПЖ

На начальном этапе изучения прогностической ценности кинетики ПСА у пациентов с андрогеннезависимым РПЖ Loberg и соавт. обнаружили, что ВУПСА не является независимым прогностическим фактором. В то же время появление андрогеннезависимой опухоли значительно сокращало ВУПСА, что свидетельствует о более агрессивном течении заболевания [50]. В ряде дальнейших исследований продемонстрировано, что ВУПСА может играть роль в качестве предиктора риска смерти от РПЖ. В большом ретроспективном исследовании Oudard и соавт., включавшем 250 пациентов, которые получали химиотерапию, было показано, что, по данным многофакторного анализа, ВУПСА < 45 дней является достоверным предиктором смерти от РПЖ. Пациенты с ВУПСА ≥ 45 дней имели медиану выживаемости = 26,4 мес по сравнению с 16,5 мес у пациентов с коротким ВУПСА [63]. Другие исследования подтвердили эти результаты, хотя оптимальное пороговое значение для ВУПСА варьируется среди различных групп пациентов [23]. Кроме того, R. Svatek и соавт. разработали номограммы для оценки риска смерти у пациентов с андрогеннезависимым РПЖ, не получавших химиотерапии. ВУПСА является первой стратифицирующей переменной в их модели, поскольку оно оказалось лучшим прогностическим предиктором в исследовательской группе, состоящей из 129 человек. Данная номограмма демонстрирует точность

в 80,9% [89]. ВУПСА также может предсказать ответ на химиотерапию и, следовательно, служить удобным инструментом для стратификации риска при проведении клинических испытаний [81]. M.J. Shulman и соавт. [81] изучили результаты отсроченной антиандрогенной терапии у 36 пациентов с андрогеннезависимым РПЖ. У 12 больных, ответивших на лечение, среднее ВУПСА составило 12,7 мес по сравнению с 7,5 мес — у пациентов, не ответивших на него. ВУПСА было единственным значимым предиктором ответа ($p = 0,037$). Н.Р. Schmid и соавт. [79], проанализировав результаты химиотерапии у мужчин с андрогеннезависимым РПЖ, выявили достоверное различие в значениях ВУПСА у пациентов, находящихся в стадии частичной ремиссии или стабилизации, и пациентов, чье заболевание прогрессировало ($p = 0,002$). Таким образом, результаты многочисленных исследований дают основания полагать, что динамика концентрации ПСА отражает фактическую скорость роста РПЖ. В этом контексте применение ВУПСА, параметра, учитывающего экспоненциальный характер роста опухоли, позволяет наиболее точно описывать изменения в скорости роста РПЖ. Если определение ВУПСА после лечения нашло широкое применение в клинической практике и позволяет судить о степени агрессивности опухолевого процесса, то роль данного параметра, определенного перед лечением, остается дискуссионной. Попытки достоверно установить клиническую и прогностическую ценность исходной кинетики ПСА дали противоречивые результаты. Основными недостатками исследований, направленных на установление истинного значения ВУПСА, являются их ретроспективный характер, небольшие объемы клинического материала, короткий период наблюдения и различные варианты лечебной техники [74]. В то же время подтверждение значения ВУПСА, как показателя скорости опухолевого роста, открывает новые возможности прогнозирования течения заболевания и выбора оптимальной лечебной тактики.

ЛИТЕРАТУРА

- Жаринов Г.М., Гущин В.А. Скорость роста и клеточная потеря при раке шейки матки // *Вопр. онкол.* — 1989. — Т. 35. — С. 21–25.
- Жаринов Г.М., Пожарисский К.М., Винокуров В.Л. и др. Некоторые кинетические характеристики рака шейки матки // *Вопр. онкол.* — 2009. — Т. 55. — С. 196–200.
- Матвеев Б.П. (Ред.) Клиническая онкоурология М., ИД «АБВ-пресс». — 2011. — С. 495–525.
- Пушкарь Д.Ю., Говоров А.В. Маркеры рака предстательной железы // *Экспер.и клин. урол.* — 2011. — № 2–3. — С. 15–18.
- Пьяных П.П., Воробьев Н.В., Нюшко К.М. Мониторинг динамики ПСА и оценка диагностической ценности скорости прироста ПСА у больных раком предстательной железы после радикальной простатэктомии // *Онкоурол.* — 2007. — №3. — С. 68–72.
- Albertsen P., Hanley J., Penson D., Fine J. Validation of increasing prostate specific antigen as a predictor of prostate cancer death after treatment of localized prostate cancer with surgery or radiation // *J. Urol.* — 2004. — Vol. 171. — P. 2221–2225.
- Arlen P.M., Bianco F., Sartor O. Prostate-Specific Antigen Working Group's Guidelines on PSA Doubling Time
- Babaian R.J., Evans R.B., Fritsche H.A. Prostate-specific antigen and prostate gland volume: Correlation and clinical application // *J. Clin. Laborat. Anal.* — 1990. — Vol. 4. — P. 135–137.
- Balk S.P., Yoo-Joung Ko, Bubley G.J. Biology of Prostate-Specific Antigen // *JCO.* — 2003. — Vol. 21. — P. 383–391.
- Berry S.J., Coffey D.S., Walsh P.C., Ewing L.L. The development of human benign prostatic hyperplasia with age // *J. Urol.* — 1984. — Vol. 132. — P. 474–479.
- Boorjian S.A., Siddiqui S.A., Inman B.A. et al. The impact of Gleason score on the predictive value of PSA doubling time // *J. Urol.* — 2007. — Vol. 177. — P. 469–470.
- Brawer M.K., Rennels M.A., Nagle R.B. et al. Serum prostate-specific antigen and prostate pathology in men having simple prostatectomy // *Am. J. Clin. Pathol.* — 1989. — Vol. 92. — P. 760–764.
- Peter N., Brawn M.D., Speights D.O. et al. Prostate-specific antigen levels from completely sectioned, clinically benign, whole prostates // *Cancer. (Philad)* — 1991. — Vol.68. — P. 1592–1599.
- Carter H.B., Pearson J.D., Metter E.J. et al. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease // *JAMA.* — 1992. — Vol. 267. — P. 2215–2220.
- Chen C.D., Welsbie D.S., Tran C. et al. Molecular Determinants of Resistance to Antiandrogen therapy // *Nature Medicine.* — 2004. — Vol. 10. — P. 33–39.
- Choo R., Klotz L., Deboer G. et al. Wide variation of prostate-specific antigen doubling time of untreated, clinically localized, low-to-intermediate grade, prostate carcinoma // *BJU Int.* — 2004. — Vol. 94. — P. 2 95–298.
- Cohen P., Graves H.C., Peehl D.M. et al. Prostate-Specific Antigen (PSA) Is an Insulin-like Growth Factor Binding Protein-3 Protease found in Seminal Plasma // *J. Clinical Endocrinology & Metabolism.* — 1992. — Vol. 75. — P. 1046–1053.
- Cramer S.D., Chen Z., Peehl D.M. Prostate-Specific Antigen Cleaves Parathyroid Hormone-Related Protein in the PTH-like Domain: Inactivation of PTHrP-Stimulated cAMP Accumulation in Mouse Osteoblasts // *J. Urology.* — 1996. — Vol. 156. — P. 526–531.
- Crook J.M., Choan E., Perry G.A. et al. Serum prostate-specific antigen profile following radiotherapy for prostate cancer: implications for patterns of failure and definition of cure // *Urology.* — 1998. — Vol. 51. — P. 566–572.
- D'Amico A.V., Hanks G.E. Linear regressive analysis using prostate-specific antigen doubling time for predicting tumor biology and clinical outcome in prostate cancer // *Cancer (Philad).* — 1993. — Vol. 72. — P. 2638–2643.
- D'Amico A.V., Moul J.W., Carroll P.R. et al. Surrogate end point for prostate cancer-specific mortality after radical prostatectomy or radiation therapy // *J. Natl. Cancer Inst.* — 2003. — Vol. 95. — P. 1376–1383.
- D'Amico A.V., Moul J.W., Carroll P.R. et al. Intermediate end point for prostate cancer-specific mortality following

- salvage hormonal therapy for prostate-specific antigen failure // *J. Natl. Cancer Inst.* — 2004. — Vol. 96. — P. 509–515.
23. Daskivich T.J., Regan M.M., Oh W.K. Distinct prognostic role of prostate-specific antigen doubling time and velocity at emergence of androgen independence in patients treated with chemotherapy // *Urology.* — 2007. — Vol. 70. — P. 527–531.
 24. Deslypere J.P., Vermeulen A. Leydig Cell Function in Normal Men: Effect of Age, Life-Style, Residence, Diet, and Activity // *J Clin Endocrinol & Metabolism.* — 1984. — Vol. 59. — P. 955–962.
 25. Egawa S., Arai Y., Tobisu K. et al. Use of pretreatment prostate-specific antigen doubling time to predict outcome after radical prostatectomy // *Prostate Cancer Prostatic Dis.* — 2000. — Vol. 3. — P. 269–274.
 26. El-Geneidy M., Garzotto M., Panagiotou I. et al. Delayed therapy with curative intent in a contemporary prostate cancer watchful-waiting cohort // *BJU Int.* — 2004. — Vol. 93. — P. 510–515.
 27. Ferlay J., Shin H.R., Bray F. et al. GLOBOCAN 2008 v1.2: Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No.10 Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. — 2010 [электронный ресурс]. — URL: <http://globocan.iarc.fr> (дата обращения 01.05.2014)
 28. Freedland S.J., Dorey F., Aronson W.J. Preoperative PSA velocity and doubling time do not predict adverse pathologic features or biochemical recurrence after radical prostatectomy // *Urology.* — 2001. — Vol. 57. — P. 476–480.
 29. Freedland S.J., Humphreys E.B., Mangold L.A. et al. Risk of prostate cancer-specific mortality following biochemical recurrence after radical prostatectomy // *JAMA.* — 2005. — Vol. 294. — P. 433–439.
 30. Freedland S.J., Humphreys E.B., Mangold L.A. et al. Death in patients with recurrent prostate cancer after radical prostatectomy: prostate-specific antigen doubling time subgroups and their associated contributions to all-cause mortality // *J. Clin. Oncol.* — 2007. — Vol. 25. — P. 1765–1771.
 31. Garzotto M., Park Y., Mongoue-Tchokote S. et al. Recursive partitioning for risk stratification in men undergoing repeat prostate biopsies // *Cancer (Philad.)*. — 2005. — Vol. 104. — P. 1911–1917.
 32. Gazzerro P. Pharmacological Actions of Statins: A Critical Appraisal in the Management of Cancer // *Pharmacological Reviews.* — 2012. — Vol. 64. — P. 102–146.
 33. Goluboff E.T., Heitjan D.F., DeVries G.M. et al. Pretreatment prostate specific antigen doubling times: use in patients before radical prostatectomy // *J. Urol.* — 1997. — Vol. 158. — P. 1876–1878.
 34. Gralla R.J., Osoba D., Kris M.G. et al. Recommendations for the use of antiemetics: evidence-based, clinical practice guidelines // *J. Clin. Oncol.* — 1999. — Vol. 17. — P. 2971–2994.
 35. Guess B., Jennrich R., Johnson H. et al. Using splines to detect changes in PSA doubling times // *Prostate.* — 2003. — Vol. 54. — P. 88–94.
 36. Han M., Partin A.W., Zahurak M. et al. Biochemical (prostate specific antigen) recurrence probability following radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer // *J. Urol.* — 2003. — Vol. 169. — P. 517–523.
 37. Hanks G.E., Hanlon A.L., Lee W.R. et al. Pretreatment prostate-specific antigen doubling times: clinical utility of this predictor of prostate cancer behavior // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1996. — Vol. 34. — P. 549–553.
 38. Hanlon A.L., Horwitz E.M., Hanks G.E., Pollack A. Short-term androgen deprivation and PSA doubling time: their association and relationship to disease progression after radiation therapy for prostate cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2004. — Vol. 58. — P. 43–52.
 39. Harman S.M., Metter E.J., Tobin J.D. et al. Longitudinal Effects of Aging on Serum Total and Free Testosterone Levels in Healthy Men. Baltimore Longitudinal Study of Aging // *J Clin. Endocrin. & Metabolism.* — 2001. — Vol. 86. — P. 724–731.
 40. Heidenreich A., Bolla M., Joniau S., Mason M.D., Matveev V., Mottet N., Schmid H-P., T.H. van der Kwast, Wiegel T., Zattoni F.; members of the European Association of Urology (EAU) Guidelines Office. Guidelines on Prostate Cancer. In: EAU Guidelines, edition presented at the 25th EAU Annual Congress, Barcelona 2010.
 41. Herschman J.D., Smith D.S., Catalona W.J. Effect of ejaculation on serum total and free prostate-specific antigen concentrations // *Urology.* — 1997. — Vol. 50. — P. 239–243.
 42. Khatami A., Aus G., Damber J.E. et al. PSA doubling time predicts the outcome after active surveillance in screening-detected prostate cancer: Results from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer, Sweden section // *Int. J. Cancer.* — 2007. — Vol. 120. — P. 170–174.
 43. Klomp M.L., Ildendriks A.J., Keyzer J.J. The effect of transrectal ultrasonography (TRUS) including digital rectal examination (DRE) of the prostate on the level of prostate specific antigen (PSA) // *Br. J. Urol.* — 1994. — Vol. 73. — P. 71–74.
 44. Klotz L. Active surveillance with selective delayed intervention using PSA doubling time for good risk prostate cancer // *Eur. Urol.* — 2005. — Vol. 47. — P. 16–21.
 45. Lawrence M.G., Lai J., Clements J.A. Kallikreins on Steroids Structure, Function, and Hormonal Regulation of Prostate-Specific Antigen and the Extended Kallikrein Locus // *Endocrine Reviews.* — 2010. — Vol. 31. — P. 407–446.
 46. LeBeau M., Kostova M., Craik C.S., Denmeade S.R. Prostate-Specific Antigen an Overlooked Candidate for the Targeted Treatment and Selective Imaging of Prostate Cancer // *J Biological Chemistry.* — 2010. — Vol. 391. — P. 333–343.
 47. Leibman B.D., Dillioglulig O., Scardino P.T. et al. Prostate-specific antigen doubling times are similar in patients with recurrence after radical prostatectomy or radiotherapy: a novel analysis // *J. Clin. Oncol.* — 1998. — Vol. 16. — P. 2267–2271.
 48. Leventis A.K., Shariat S.F., Kattan M.W. et al. Prediction of response to salvage radiation therapy in patients with prostate cancer recurrence after radical prostatectomy // *J. Clin. Oncol.* — 2001. — Vol. 19. — P. 1030–1039.
 49. Lin J.T., Wang J.S., Jiann B.P. et al. Correlation of p53 Protein Accumulation and Bcl-2 Overexpression with Histopathological Features in Prostatic Cancer // *J Formosan Medical Association.* — 2005. — Vol. 104. — P. 864–867.
 50. Loberg R.D., Fielhauer J.R., Pienta B.A. et al. Prostate-specific antigen doubling time and survival in patients with advanced metastatic prostate cancer // *Urology.* — 2003. — Vol. 62. — P.128–133.

51. Lovgren J., Valtonen-Andre C., Marsal K. et al. Measurement of prostate-specific antigen and human glandular kallikrein 2 in different body fluids // *J. Androl.* — 1999. — Vol. 20. — P. 348–355.
52. McLaren D.B., McKenzie M., Duncan G., Pickles T. Watchful waiting or watchful progression: Prostate specific antigen doubling times and clinical behavior in patients with early untreated prostate carcinoma // *Cancer (Philad).* — 1998. — Vol. 82. — P. 342–348.
53. Memorial Sloan-Kettering Cancer Center cancer information: prostate nomogram. [Accessed December 2007]. Available at: <http://www.mskcc.org/mskcc/html/10088.cfm>
54. Miller K., Abrahamsson P.A., Akakura K. et al. The Continuing Role of PSA in the Detection and Management of Prostate Cancer // *Eur. Urol.* — 2007. — P. 327–333.
55. Moul J.W., Wu H., Sun L. et al. Early versus delayed hormonal therapy for prostate specific antigen only recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy // *J. Urol.* — 2004. — Vol. 171. — P. 1141–1147.
56. National Comprehensive Cancer Network Inc. Prostate Cancer. 2011 [Cited 2007] <http://www.nccn.org>
57. Niu Y., Yeh S., Miyamoto H. et al. Tissue Prostate-Specific Antigen Facilitates Refractory Prostate Tumor Progression via Enhancing ARA70-Regulated Androgen Receptor Transactivation // *Cancer Res.* — 2008. — Vol. 68. — P. 7110–7119.
58. O'Brien M.F., Cronin A.M., Fearn P.A. et al. Pretreatment prostate-specific antigen (PSA) velocity and doubling time are associated with outcome but neither improves prediction of outcome beyond pretreatment PSA alone in patients treated with radical prostatectomy // *J. Clin. Oncol.* — 2009. — Vol. 27. — P. 3591–3597.
59. Okotie O.T., Aronson W.J., Wieder J.A. et al. Predictors of metastatic disease in men with biochemical failure following radical prostatectomy // *J. Urol.* — 2004. — Vol. 171. — P. 2260–2264.
60. Ornstein D.K., Smith D.S., Rao G.S. et al. Biological variation of total, free and percent free Serum prostate specific antigen levels in screening volunteers // *J. Urol.* — 1997. — Vol. 157. — P. 2179–2182.
61. O'Rourke M.E. The Prostate-Specific Antigen Screening Conundrum Examining the Evidence // *Seminars in Oncology Nursing.* — 2011. — Vol. 27. — P. 251–259.
62. Orwoll E.S., Nielson C.M., Labrie F. et al. Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Research Group. Evidence for Geographical and Racial Variation in Serum Sex Steroid Levels in Older Men // *J Clin Endocrinol & Metabolism.* — 2010. — Vol. 95. — P. 151–160.
63. Oudard S., Banu E., Scotte F. et al. Prostate-specific antigen doubling time before onset of chemotherapy as a predictor of survival for hormone-refractory prostate cancer patients // *Ann. Oncol.* — 2007. — Vol. 18. — P. 1828–1833.
64. Pandey R., Patil N., Rao M. Proteases and Protease Inhibitors: Implications in Antitumorigenesis and Drug Development // *Int J Human Genetics.* — 2007. — Vol. 7. — P. 67–82.
65. Penney K.L., Schumacher F.R., Kraft P. et al. Association of KLK3 (PSA) Genetic Variants with Prostate Cancer Risk and PSA Levels // *Carcinogenesis.* — 2011. — Vol. 32. — P. 853–859.
66. Pinover W.H., Horwitz E.M., Hanlon A.L. et al. Validation of a treatment policy for patients with prostate specific antigen failure after three-dimensional conformal prostate radiation therapy // *Cancer (Philad).* — 2003. — Vol. 97. — P. 1127–1133.
67. Polascik T.J., Oesterling J.E., Partin A.W. Prostate specific antigen: A decade of discovery -what we have learned and where we are going // *J. Urol.* — 1999. — Vol. 162. — P. 293–306.
68. Pollack A., Zagars G.K., Kavadi V.S. Prostate specific antigen doubling time and disease relapse after radiotherapy for prostate cancer // *Cancer (Philad).* — 1994. — Vol. 74. — P. 670–678.
69. Pound C.R., Partin A.W., Eisenberger M.A. et al. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy // *JAMA.* — 1999. — Vol. 281. — P. 1591–1597.
70. Prestigiacomo A.F., Stamey T.A. Physiological variation of serum prostate specific antigen in the 4.0 to 10.0 ng/ml range in male volunteers // *J. Urol.* — 1996. — Vol. 155. — P. 1977–1980.
71. Pretlow T.G., Pretlow T.P., Yang B. et al. Tissue concentrations of prostate-specific antigen in prostatic carcinoma and benign prostatic hyperplasia // *Int. J. Cancer.* — 1991. — Vol. 49. — P. 645–649.
72. Pruthi R.S., Johnstone I., Tu I.P., Stamey T.A. Prostate-specific antigen doubling times in patients who have failed radical prostatectomy: correlation with histologic characteristics of the primary cancer // *Urology.* — 1997. — Vol. 49. — P. 737–742.
73. Raaijmakers R., Wildhagen M.F., Ito K. et al. Prostate-specific antigen change in the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer, section Rotterdam // *Urology.* — 2004. — Vol. 63. — P. 316–320.
74. Ramirez M.L., Nelson E.C., Devere White R.W. et al. Current applications for prostate-specific antigen doubling time // *Eur. Urol.* — 2008. — Vol. 54. — P. 291–300.
75. Roberts S.G., Blute M.L., Bergstralh E.J. et al. PSA doubling time as a predictor of clinical progression after biochemical failure following radical prostatectomy for prostate cancer // *Mayo Clin. Proc.* — 2001. — Vol. 76. — P. 576–581.
76. Ross P.L., Mahmud S., Stephenson A.J. et al. Variations in PSA doubling time in patients with prostate cancer on "watchful waiting": value of short-term PSADT determinations // *Urology.* — 2004. — Vol. 64. — P. 323–328.
77. Sartor C.I., Strawderman M.H., Lin X.H. et al. Rate of PSA rise predicts metastatic versus local recurrence after definitive radiotherapy // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1997. — Vol. 38. — P. 941–977.
78. Schmid H-P, McNeal J.E., Stamey T.A. Observations on the doubling time of prostate cancer. The use of serial prostate-specific antigen in patients with untreated disease as a measure of increasing cancer volume // *Cancer (Philad).* — 1993. — Vol. 71. — P. 2031–2040.
79. Schmid H-P, Morant R., Bernhard J., Maibach R. Prostate specific antigen doubling time as auxiliary end point in hormone refractory prostatic carcinoma // *Eur. Urol.* — 2003. — Vol. 43. — P. 28–30.
80. Sengupta S., Blute M.L., Bagniewski S.M. et al. Increasing prostate specific antigen following radical prostatectomy and adjuvant hormonal therapy: doubling time predicts survival // *J. Urol.* — 2006. — Vol. 175. — P. 1684–1690.
81. Shulman M.J., Karam J.A., Benaim E.A. Prostate-specific antigen doubling time predicts response to deferred anti-androgen therapy in men with androgen-independent prostate cancer // *Urology.* — 2004. — Vol. 63. — P. 732–736.

82. Sieh W., Edwards K.L., Fitzpatrick A.L. et al. Genetic Susceptibility to Prostate Cancer: Prostate-Specific Antigen and Its Interaction with the Androgen Receptor // *Cancer Causes Control*. — 2006. — Vol. 17. — P. 187–197.
83. Spurgeon S.E., Mongoue-Tchokote S., Collins L. et al. Assessment of prostate-specific antigen doubling time in prediction of prostate cancer on needle biopsy // *Urology*. — 2007. — Vol. 69. — P.931–935.
84. 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. — Vol. 317. — P. 909–916.
85. Stamey T.A., Kabalin J.N., McNeal J.E. Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate. II. Radical prostatectomy treated patients // *J. Urol.* — 1989. — Vol. 141. — P. 1076–1083.
86. Stephenson A.J., Shariat S.F., Zelefsky M.J. et al. Salvage radiotherapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy // *JAMA*. — 2004. — Vol. 291. — P. 1325–1332.
87. Sutkowski D.M., Goode R.L., Banial J. et al. Growth Regulation of Prostatic Stromal Cells by Prostate-Specific Antigen // *J. Nat. Canc. Inst.* — 1999. — Vol. 91. — P. 1663–1669.
88. Stewart A.J., Scher H.I., Chen M.H. et al. Prostate-specific antigen nadir and cancer-specific mortality following hormonal therapy for prostate-specific antigen failure // *J. Clin. Oncol.* — 2005. — Vol. 23. — P. 6556–6560.
89. Svatek R., Karakiewicz P.I., Shulman M. et al. Pretreatment nomogram for disease-specific survival of patients with chemotherapy-naïve androgen independent prostate cancer // *Eur. Urol.* — 2006. — Vol. 49. — P. 666–674.
90. Tang P., Du W., Xie K. et al. Characteristics of Baseline PSA and PSA Velocity in Young Men without Prostate Cancer: Racial Differences // *Prostate*. — 2013. — Vol. 72. — P. 173–180.
91. Thapa D., Ghosh R. Antioxidants for Prostate cancer Chemoprevention: Challenges and Opportunities // *Biochemical Pharmacology*. — 2012. — Vol. 83. — P. 1319–1330.
92. Thompson I.M., Goodman P.J., Tangen C.M. et al. The Influence of Finasteride on the Development of Prostate Cancer // *New England J Medicine*. — 2003. — Vol. 349. — P. 215–224.
93. Tollefson M.K., Slezak J.M., Leibovich B.C. et al. Stratification of patient risk based on prostate-specific antigen doubling time after radical retropubic prostatectomy // *Mayo Clin. Proc.* — 2007. — Vol. 82. — P. 422–427.
94. Trapasso J.G., deKernion J.B., Smith R.B., Dorey F. The incidence and significance of detectable levels of serum prostate specific antigen after radical prostatectomy // *J. Urol.* — 1994. — Vol. 152. — P. 1821–1825.
95. Valicenti R.K., Desilvio M., Hanks G.E. et al. Posttreatment prostatic-specific antigen doubling time as a surrogate endpoint for prostate cancer-specific survival: An analysis of Radiation Therapy Oncology Group Protocol 92-02 // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2006. — Vol. 66. — P. 1064–1071.
96. Veveris-Lowe T.L., Lawrence M.G., Collard R.L. et al. Kallikrein 4 (hK4) and Prostate-Specific Antigen (PSA) Are Associated with the Loss of E-Cadherin and an Epithelial-Mesenchymal Transition (EMT)-like Effect in Prostate Cancer Cells // *Endocrine-Related Cancer*. — 2005. — Vol. 12. — P. 631–643.
97. Wang L.G., Liu X.M., Kreis W., Budman D.R. Down Regulation of Prostate-Specific Antigen Expression by Finasteride through Inhibition of Complex Formation between Androgen Receptor and Steroid Receptor Binding Consensus in the Promoter of the PSA Gene in LNCaP Cells // *Cancer Res.* — 1997. — Vol. 57. — P. 714–719.
98. Watt K.W., Lee P.J., M'Timkulu T. et al. Human prostate-specific antigen: Structural and functional similarity with serine proteases // *Proc. Natl. Acad. Sci USA*. — 1986. — Vol. 83. — P. 3166–3170.
99. Webber M.M., Waghay A., Bello D. Prostate-Specific Antigen, a Serine Protease, Facilitates Human Prostate Cancer Cell Invasion // *Clinical Cancer Research*. — 1995. — Vol. 1. — P. 1089–1094.
100. Williams S.A., Singh P., Isaacs J.T., Denmeade S.R. Does PSA Play a Role as a Promoting Agent during the Initiation and/or Progression of Prostate Cancer // *Prostate*. — 2007. — Vol. 67. — P. 312–329.
101. Williams S.A., Jelinek C.A., Litvinov I. et al. Enzymatically Active Prostate-Specific Antigen Promotes Growth of Human Prostate Cancers // *Prostate*. — 2011. — Vol. 71. — P. 1595–1607.
102. Xue W., Irvine R.A., Yu M.C. et al. Susceptibility to Prostate Cancer: Interaction between Genotypes at the Androgen Receptor and Prostate-Specific Antigen Loci // *Cancer Res.* — 2000. — Vol. 60. — P. 839–841.
103. Yu H., Levesque M.A., Clark G.M., Diamandis E.P. Prognostic value of prostate-specific antigen for women with breast cancer: a large United States cohort study // *Clin. Cancer Res.* — 1998. — Vol. 4. — P. 1489–1497.
104. Zhou P., Chen M-H, McLeod D. et al. Predictors of prostate cancer-specific mortality after radical prostatectomy or radiation therapy // *J. Clin. Oncol.* — 2005. — Vol. 23. — P. 6992–6998.

O.A.Bogomolov , G.M.Zharinov, Shkolnik M.I.

DYNAMICS OF PROSTATE-SPECIFIC ANTIGEN CONCENTRATION — GROWTH KINETICS OF PROSTATE CANCER?

Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies, St. Petersburg

Current research confirms that the prostate-specific antigen (PSA) is not just a protein required for liquefaction of the ejaculate but it plays biological role in the development of prostate cancer. Assessment of the PSA dynamics offers good opportunities for understanding the kinetics of growth of prostate tumors. The most frequently it is performed calculation of PSA doubling time (PSADT), a parameter that requires a logarithmic analysis and takes into account the exponential nature of tumor growth. The review shows modern clinical applications and evaluation of PSADT at all stages of prostate cancer development

Key words: prostate-specific antigen (PSA), prostate cancer

Поступила в редакцию 21.05.2014 г.