

L. Šafařík, L. Jarolím, J. Dvořáček

Urologická klinika VFN a 1. LF UK
Přednosta prof. MUDr. Jan Dvořáček, DrSc.

MONITOROVÁNÍ POKLESU PSA PO RADIKÁLNÍ PROSTATEKTOMII

KLÍČOVÁ SLOVA:

PSA
Specifický antigen prostaty
Karcinom prostaty.

KEY WORDS:

PSA
Prostate specific antigen
Prostate cancer.

SOUHRN:

Prospektivní studie monitorující pooperační pokles PSA ve vztahu k objemu odstraněné prostaty a době operačního výkonu. Nalezena korelace mezi nekomplikovaným výkonem a rychlým poklesem PSA k nule. Naopak zdlouhavý výkon může být provázen pomalým poklesem pooperační hladiny PSA. Prognostický význam tohoto pomalého poklesu ukáže další pozorování.

ABSTRACT:

THE MONITORING OF THE PSA DECREASE FOLLOWING RADICAL PROSTATECTOMY

A prospective study monitoring the decrease of the PSA levels in relation to the volume of the prostate removed and to the duration of the surgical intervention. A correlation was found between a complication-free procedure and a quick PSA decrease down to zero levels. On the contrary a prolonged surgical procedure can be followed by a slow gradual decrease of the postoperative PSA levels. The prognostic value of this slow decrease will be explored during additional observations.

ÚVOD:

Prostatický specifický antigen (PSA) je dnes prakticky nejrelevantnější marker užívaný pro screening a monitorování karcinomu prostaty (KP). Přestože v názvu tohoto markeru je slovo specifický, o specificitu vztaženou k diagnóze KP se zdaleka nejedná. Chronická zánětlivá onemocnění prostaty stejně jako benigní hyperplazie prostaty se často vyznačují zvýšeným PSA, aniž by bylo možné prokázat maligní buňky v punkční biopsii nebo v resektátu tkáně.

Mnohem větší význam má tento marker pro pooperační monitorování eventuálního relapsu onemocnění po radikální prostatektomii (RAPE). Vstupní hodnota PSA nemá zatím jednoznačnou korelaci s dlouhodobým přežitím nemocných po RAPE a ani nebyl dosud stanoven limit PSA odpovídající případné generalizaci po operaci. Rozhodli jsme se proto provést studii monitorující pooperační pokles PSA ve vztahu k objemu odstraněné prostaty a době operačního výkonu.

SOUBOR NEMOCNÝCH A METODIKA:

Na urologické klinice VFN a 1. LF UK v Praze se v posledních dvou letech operuje standardně přes 50 nemocných s karcinomem prostaty technikou RAPE (1). Používáme techniku radikální retropubické prostatektomie šetrící v indikovaných případech posterolaterální neurovaskulární svazky (2). V roce 1997 bylo na klinice uvedenou technikou operováno celkem 58 nemocných. Soustředili jsme se monitorování PSA v bezprostředním pooperačním období (3) - tj. do 21. dne po operaci, kdy je obvykle nemocnému odstraněna cévka. Do statistického zpracování byly zahrnuty i další odběry PSA, které byly provedeny v tříměsíčních intervalech po operaci. Na základě získaných hodnot bylo možno zkonstruovat křivku, která vystihuje pokles PSA po provedené operaci.

Do vyhodnocení bylo zahrnuto celkem 40 nemocných, u kterých byly stanoveny hladiny PSA před a po operaci. Ze sestavy byli vyloučeni nemocní, kteří nesplnili vstupní kritéria: absence některých kontrol, neoadjuvantní a adjuvantní hormonální léčba, kategorie T1a a b. Nemocní s karcinomem T1a a b byli vyřazeni proto, že u nich byla určitá část prostatické tkáně produkující PSA odstraněna již před RAPE.

K vyhodnocení byly užity hladiny sérového PSA před provedením RAPE a následně 1., 7., 14. a 21. den po operaci, dále hodnoty v 3 měsících, pokud byly k dispozici (závislé na době od operace). Objem prostaty byl kalkulován z bioptického vzorku získaného při operaci, doba operačního výkonu byla odečtena v minutách z anesteziologického záznamu a konečně byl pro kalkulaci použit i věk nemocných.

K vyhodnocení korelace mezi věkem, objemem prostaty, délkou operace a vlastními hodnotami sérového PSA byl použit statistický program Quick Statistica 5.1. Jako signifikantní byla určena hladina 95 % významnosti ($p < 0.05$).

VÝSLEDKY:

Při provedení korelační regrese se závisle proměnou "objem" bylo zjištěno, že věk nebyl v žádném směru korelován s objemem prostaty postižené karcinomem $p < 0.24$, zato však byla nalezena poměrně těsná korelace mezi objemem a vstupní hodnotou PSA $p < 0.03$ (obr. 1).

Další zajímavý nálezn byl učiněn v případě rozdělení operovaných nemocných podle délky operace na 2 skupiny (do 2 hodin a přes 2 hodiny). Exponenciála proložená výsledky pooperační sérové hladiny PSA u nemocných operovaných do 120 minut po 3 měsících dosahuje virtuální, "nulové" hodnoty PSA. Rovnice vypočtená na podkladě zjištěných výsledků má tvar $y = 0.1349493 + \exp(2.4362144 + (-1.7051556) \cdot x)$, zatímco stejná rovnice vypočtená pro nemocné, kteří byli operováni déle než 120 minut má tvar: $y = 0.6272853 + \exp(5.2767467 + (-2.6788397) \cdot x)$. Viz obr. 2 a 3.

Při konstrukci všeobecné korelační matrice s užitím nezávislých: věk, PSA, doba operace, Gleasonovo skóre tumoru a objemu prostaty v tomto poměrně jinak malém souboru vyšla těsná korelace mezi dobou operace a pooperační hodnotou PSA, a to velice významně $p < 0.004$ (obr. 4).

DISKUSE:

Vzhledem ke stále stoupající incidenci karcinomu prostaty v populaci a následně stále zvyšující se frekvenci radikální

prostatektomie na celém světě je zapotřebí stanovit co nejpřesnější kritéria pro indikaci této poměrně náročné operace u nemocných ve vyšším věku. Je všeobecně známo, že u pacientů s generalizací, třeba jen okultní, nemá radikální prostatektomie žádné vyhlídky na prodloužení života či zlepšení jeho kvality. Na druhé straně je nutno zdůraznit, že naději na standardní výsledky může mít pracoviště, kde je tato operace prováděna rutinně. Takové výsledky umožňují statistické hodnocení a vyslovení pravděpodobné prognózy sledovaných nemocných. Přestože bylo vyhodnoceno jen 40 nemocných sledovaných do 12 měsíců po RAPE, zdá se, že jen nemocní, jejichž operace trvala do 120 minut, mají naději na trvalou "negativitu" PSA a tím i na onkologické vyléčení. Pacienti, jež byli operováni v průměru déle, trvalé "negativity PSA" nedosahují. Konstanty určující "rychlost poklesu exponenciály" byly pro operované do 120 minut $c = 1.7052$ a pro operované nad 120 minut $c = 2.6783$. Jinými slovy je tento rozdíl 1,5 násobný. Hladiny, na které PSA sestoupí po dostatečně dlouhé době, jsou dány hodnotami $c = 0,1349$ (pro kratší operace) a $c = 0.6273$ (pro delší operace). Znamená to, že při kratších operacích se ustálí hladina PSA na 5 x nižší úrovni než při operacích delších. Z grafů jsou patrné případy, kdy byly již po 3 měsících zaznamenány hodnoty PSA v séru výrazně vyšší než bezprostředně po operaci. Vysvětlením může být hypotéza, že při prolongované a obtížnější operaci dochází k výraznějšímu nárůstu rizika diseminace onemocnění. Tuto otázku bude nutno zodpovědět na větším souboru. Myšlenku podporuje fakt, že těsná lineární korelace byla zjištěna mezi dobou operace a následně zjištěnými hodnotami PSA (obr. 5).

LITERATURA:

1. Šafařík L., Jarolím L., Dvořáček J., Hanuš T.: Profil radikální retropubicke prostatektomie v pětiletém období. Rozhledy v chirurgii 1997, Vol 76, č. 10, s. 447 - 481.
2. Walsh P. C.: Anatomic radical retropubic prostatectomy - an update after 2,000 cases. Campbell's Urology, Update 21, Ed. Walsh P. C., Retik A. B., Stamey T. A., Vaughan E. D., Wein A. J., W. B. Saunders Company, Philadelphia, 1997, 14.
3. L. Jarolím, J. Šafařík: Monitorování hladiny PSA v pooperačním období po radikální prostatektomii. Česká urologická konference s mezinárodní účastí. Český Krumlov, 6. 6. 1997.

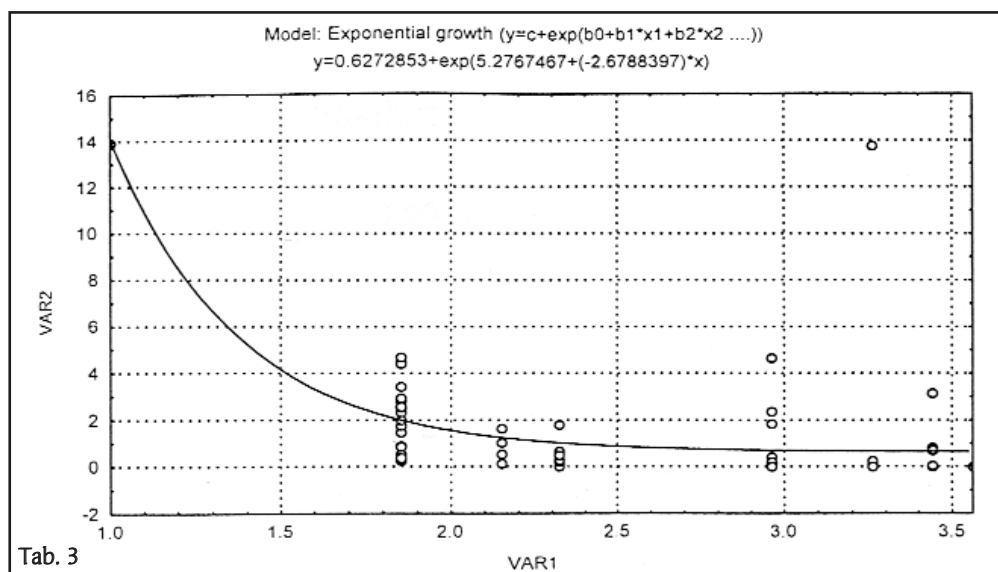
Práce byla provedena s podporou grantu MZ ČR 4058-3.

MUDr. Libor Šafařík, CSc.
Urologická klinika VFN a 1. LF
UK Praha
Ke Karlovu 6
120 00 Praha 2

PROHLÁŠENÍ:

Práce "Monitorování poklesu PSA po radikální prostatektomii" autorů L. Šafařík, L. Jarolím, J. Dvořáček nebyla ani nebude zaslána v témže znění k publikaci jinému časopisu.

Doc. MUDr. L. Jarolím, Csc.
V Praze dne 4. 5. 1998

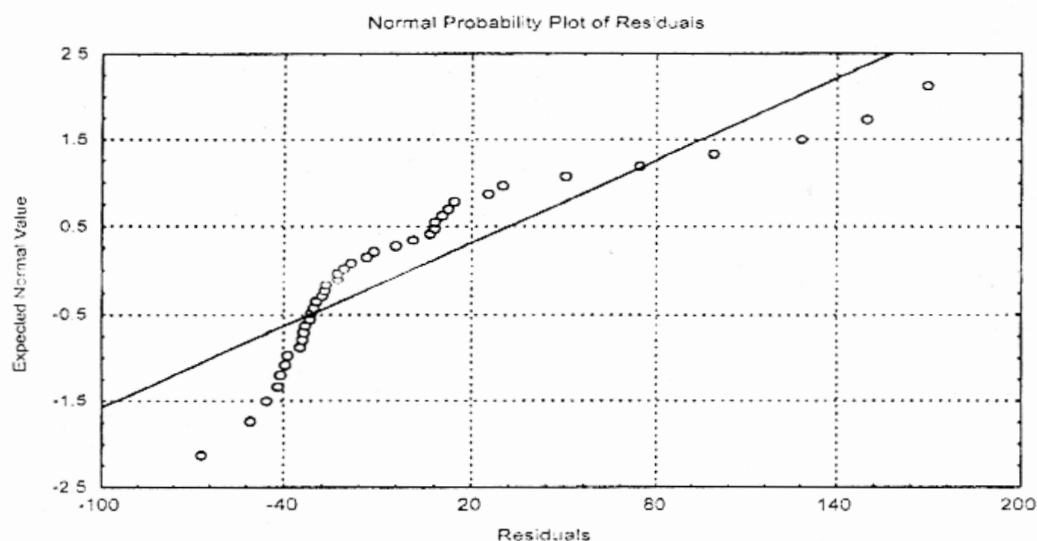


N=40 p-level

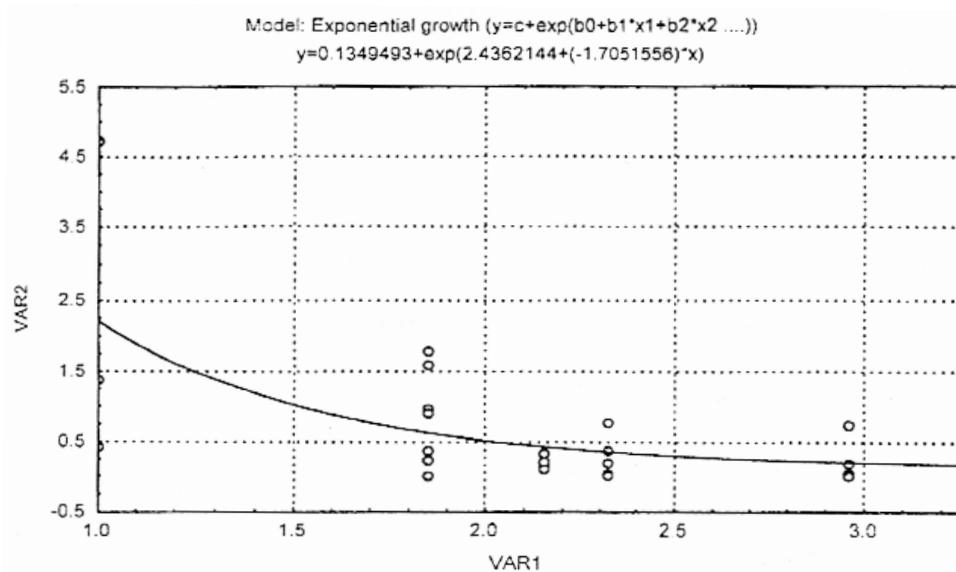
Intercpt	.092994
VEK	.239827
PSA	.027318

STAT. Redundancy of Independent Variables; DV: OBJEM
 MULTIPLE R-square column contains R-square of respective
 REGRESS. variable with all other independent variables

variable	Toleran.	R-square	Partial Cor.	Semipart Cor.
VEK	.999751	.000249	-.192717	-.180877
PSA	.999751	.000249	.353402	.347922



Tab. 1

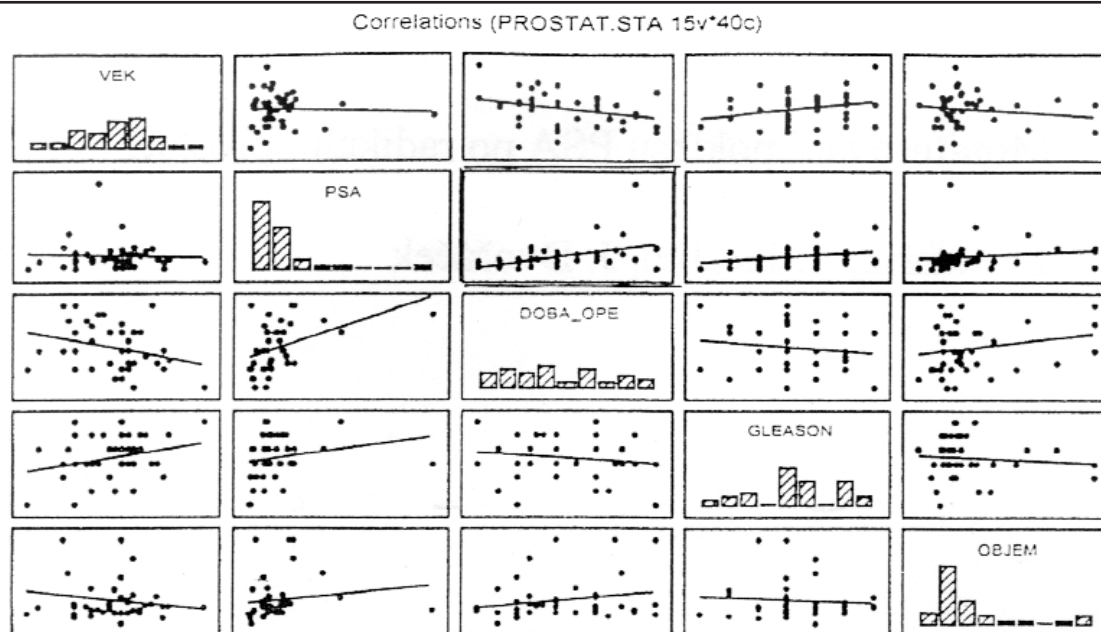


Tab. 2

STAT. Correlations (prostat.sta)
 BASIC Marked correlations are significant at $p < .05000$
 STATS N=40 (Casewise deletion of missing data)

Variable	VEK	PSA	DOBA_OPE	GLEASON	OBJEM
VEK	1.0000 p= ---	-.0434 p=.790	-.2888 p=.071	.2666 p=.096	-.1754 p=.279
PSA	-.0434 p=.790	1.0000 p= ---	.4454* <u>p=.004*</u>	.1965 p=.224	.1418 p=.383
DOBA_OPE	-.2888 p=.071	.4454* <u>p=.004*</u>	1.0000 p= ---	-.1413 p=.384	.2167 p=.179
GLEASON	.2666 p=.096	.1965 p=.224	-.1413 p=.384	1.0000 p= ---	-.0842 p=.606
OBJEM	-.1754 p=.279	.1418 p=.383	.2167 p=.179	-.0842 p=.606	1.0000 p= ---

Tab. 4



Tab. 5