

Havránek O¹, Dvořáčková J², Tvrdík J³, Krhut J¹, Míka D¹, Szewczyk J¹

¹Urologické oddělení FN Ostrava

² Ústav patologie FN Ostrava

³ Přírodovědecká fakulta Ostravské univerzity

Cíl: Snaha o zpřesnění predikce patologického stádia a biologické agresivity karcinomu prostaty nízkého rizika progresu dle D'Amica, pomocí vybraných markerů buněčné proliferace a apoptózy.

Materiál a metody: Markery, konkrétně PSA, AR, p53, p27^{Kip1} a Ki₆₇, byly stanovovány imunohistochemicky v nádorové tkáni prostat, odstraněných během radikální prostatektomie. Míru jejich exprese jsme porovnali s definitivním hodnocením stádia a Gleasonovým skóre nádoru. Do studie jsme zařadili 100 pacientů s nádory klinicky hodnocenými jako nádory nízkého rizika progresu.

Výsledky: Pomocí Wilcoxonova dvouvýběrového testu jsme našli významně rozdílnou míru exprese p53, p27^{Kip1} a Ki₆₇ u nádorů lokalizovaných (pT2) a pokročilých (pT3-4), ($p = 0,009, 0,016$ a $0,047$). Rozdíly v míře exprese PSA a AR nebyly statisticky významné ($p = 0,896$ resp. $0,573$) (Tab.1). Při porovnání míry exprese markerů u nádorů dobře diferencovaných (GS max. 3 + 3 a GG max. 3) a středně a špatně diferencovaných (GS>6 nebo GG>3) jsme našli statisticky významné rozdíly pro PSA ($p = 0,018$) a zejména pro p53, p27^{Kip1} a Ki₆₇ ($p = 0,000$). Nádory hůře diferencované exprimovaly PSA a p27^{Kip1} méně a p53 a Ki₆₇ více, než nádory dobře diferencované (Tab. 2). ROC analýzou jsme zjistili, že za pomoci míry exprese výše uvedených markerů nejsme schopni predikovat patologické stádium nádoru (Tab.3), Míra exprese p27^{Kip1} Ki₆₇ a p53 však s vysokou senzitivitou i specificitou predikuje biologickou agresivitu nádoru (pro oba AUC = $0,87$ a $0,79$) (Tab. 4). Z podrobné analýzy ROC křivek jsme zjistili, že míra exprese p27^{Kip1} méně než 30 %, predikuje horší diferenciaci nádoru (senzitivita 73 %, specificita 90 %). Míra exprese Ki₆₇ vyšší než 5 % predikuje špatnou diferenciaci nádoru se senzitivitou 80% a specificitou 84 %. K využití predikčního potenciálu obou markerů, jsme s pomocí logistické regrese vytvořili klasifikační pravidlo, které predikovalo správně diferenciaci nádoru v téměř 92 % případů (Tab.5).

Závěr: Gleasonovo skóre v preparátu po radikální prostatektomii je přibližně u jedné třetiny pacientů vyšší, než ve vzorku z transrektální biopsie. To znamená, že tito pacienti podstupují méně agresivní léčbu, než jejich onemocnění vyžaduje. Přesnější predikce horší diferenciaci karcinomu prostaty by byla přínosná zejména při plánování rozsahu lokální terapie. Nádory nízkého rizika progresu vykazující patologickou expresi daného markeru, by byly léčeny jako nádory riziky vyššího. Konkrétně lze uvést indikaci pánevní lymfadenektomie v rámci radikální prostatektomie, nebo neoadjuvantní androgenní blokády před kurativní RT.

Sledovaný Znak	Průměr (%) Skupina 1 pT2	SD Skupina 1 p T2	Průměr(%) Skupina 2 pT3-4	SD Skupina 2 pT3-4	Wilcoxon P	Významnost*
PSA	67,4	30,4	66,3	30,4	0,896	Ne
AR	67,5	30,1	70,5	30,0	0,573	Ne
P53	12,3	16,1	20,7	21,5	0,009	**
P27	53,5	32,2	37,3	31,2	0,016	*
Ki67	9,2	10,5	12,4	9,4	0,047	*

Tab. 1: Porovnání míry exprese markerů buněčné proliferace a apoptózy u nádorů lokalizovaných (pT2) a nádorů lokálně pokročilých (pT3 a pT4). Wilcoxonův dvouvýběrový test, hladina významnosti 0,05.

$P < 0,05$ * $P < 0,01$ ** $P < 0,001$ ***

Sledovaný Znak	Průměr (%) Skupina 1 GS max 6	SD Skupina 1 GS max 6	Průměr (%) Skupina 2 GS >6	SD Skupina 2 GS > 6	Wilcoxon P	Významnost*
PSA	74,1	30,5	60,9	28,9	0,018	*
AR	66,3	33,7	70,5	26,4	0,997	Ne
P53	5,8	5,3	23,7	21,9	0,000	***
P27	70,2	26,0	27,8	23,8	0,000	***
Ki67	4,0	3,3	15,0	10,8	0,000	***

Tab. 2: Porovnání míry exprese markerů buněčné proliferace a apoptózy u nádorů dobře diferencovaných (GS max. 6 a GG max. 3) a nádorů středně a špatně diferencovaných (GS> 6 a jeden z GG min. 4) . Wilcoxonův dvouvýběrový test, hladina významnosti 0,05.

	AUC	SD	
P53	0,63	0,06	test neefektivní
P27 ^{Kip1}	0,63	0,06	test neefektivní
Ki-67	0,61	0,06	Test neefektivní

Tab.3 : Hodnocení vztahu exprese markerů a stádia nádoru pomocí ROC křivek, výsledkem je hodnota AUC (Area Under Curve) a její standardní odchylka (SD) vyjadřující vztah mezi specificitou a senzitivitou daného testu nebo detektoru pro všechny přípustné hodnoty prahu

	AUC	SD	
PSA	0,64	0,06	Test neefektivní
AR	0,52	0,06	Test neefektivní
P53	0,79	0,04	Dobrá kvalita testu
P27 ^{Kip1}	0,87	0,04	Dobrá kvalita testu
Ki-67	0,87	0,04	Dobrá kvalita testu

Tab. 4: Hodnocení vztahu exprese markerů a biologické agresivity nádoru pomocí ROC křivek

Odhad biologické agresivity nádoru na základě míry exprese p27^{Kip1} a Ki₆₇ s použitím logistické regrese

- Klasifikační pravidlo odvozené z logistického regresního modelu má tvar $p_i = 1 / (1 + \exp(-\beta X_i))$ kde p_i je odhadovaná pravděpodobnost, X_i je vektor hodnot nezávislých veličin na i -tém řádku a β je vektor regresních parametrů, jeho odhad B se odhadne z dat. Výsledky tohoto odhadu jsou: $BX = 0,6984389 + 0,4006133 \cdot Ki_{67} - 0,07241895 \cdot p27_{i1}$.
- Ki₆₇ a p27^{Kip1} jsou míry exprese těchto markerů v daném nádoru vyjádřené v procentech. Pravděpodobnost, že $Y=1$ podle vztahu $P(Y=1) = 1 / (1 + \exp(-BX))$.
- Hraniční hodnota byla 0,5.

	0 (predikované GS)	1 (predikované GS)
0 (aktuální GS)	35	3
1 (aktuální GS)	4	44

$n=86$, Správně klasifikováno 91,9%

Tab. 5: Predikce nižší diferenciaci nádoru pomocí kombinace prediktivního potenciálu p27^{Kip1} a Ki₆₇