

Исходное время удвоения простатспецифического антигена: клиническое и прогностическое значение у больных раком предстательной железы

Г.М. Жаринов, О.А. Богомолов

ФГБУ РНЦРХТ Минздрава России, Санкт-Петербург

Контакты: Олег Алексеевич Богомолов urologbogomolov@gmail.com

Цель исследования — оценить клиническое и прогностическое значение времени удвоения простатспецифического антигена (ВУПСА), определенного до начала лечения, у больных раком предстательной железы (РПЖ).

Материалы и методы. У 912 пациентов с РПЖ, подвергавшихся гормональной и лучевой терапии, до начала лечения определено ВУПСА. Изучена связь ВУПСА с распространенностью и степенью дифференцировки опухоли, исходным уровнем простатспецифического антигена (ПСА), а также возрастом и уровнем образования больных. Оценено влияние ВУПСА на выживаемость больных РПЖ после гормонолучевого лечения.

Результаты. Выявлена зависимость между исходной динамикой концентрации ПСА и степенью опухолевой прогрессии. По мере увеличения распространенности, снижения дифференцировки и нарастания исходной концентрации ПСА скорость роста ПСА увеличивалась. С увеличением возраста и уровня образования пациента ВУПСА уменьшалась. Подтверждено прогностическое значение ВУПСА у больных РПЖ, подвергнутых комбинированному гормонолучевому лечению. По мере увеличения скорости роста ПСА выживаемость достоверно снижалась.

Ключевые слова: рак предстательной железы, время удвоения простатспецифического антигена

The pretreatment prostate-specific antigen doubling time: clinical and prognostic values in patients with prostate cancer

G. M. Zharinov, O. A. Bogomolov

Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies, Ministry of Health of the Russian, St. Petersburg

The purpose of the study — to estimate the clinical and prognostic values of the pretreatment prostate specific antigen (PSA) doubling time (PSADT) in patients with prostate cancer.

Materials and methods. Pretreatment PSADT and follow-up information was compiled on 912 men who were treated with external beam radiation therapy (RT). PSADT were compared with the clinical tumor category, Gleason score, PSA level at diagnosis, as well as the age and level of education of patients. The pretreatment PSADT also were compared with survival rates of patients.

Results. In the current study the correlation between the PSADT and the degree of tumor progression was shown. PSADT decreased with the increase of clinical tumor stage, Gleason score and PSA level at diagnosis. Moreover, in the study the prognostic value of PSADT was confirmed. The statistically and clinically significant associations between the PSADT and all-cause mortality in the setting of PSA failure following have been described.

Key words: prostate cancer, prostate specific antigen doubling time

Введение

Простатспецифический антиген (ПСА) — гликопротеин, вырабатываемый секреторным эпителием предстательной железы (ПЖ) и обеспечивающий разжижение эякулята [1]. В то же время ПСА является опухолевым маркером, определение которого в сыворотке крови проводится для диагностики и мониторинга течения рака предстательной железы (РПЖ). Динамика нарастания концентрации ПСА может быть описана математически различными способами. Среди прочих показателей время удвоения ПСА (ВУПСА) — потенциально наиболее полезный параметр. ВУПСА учитывает экспоненциальный характер роста опухолей и требует логарифмического анализа [2, 3]. Использование ВУПСА в отличие от абсолютного значения

ПСА может приблизить к пониманию биологического «поведения» рака, т. е. опухолевой прогрессии [4].

В настоящее время ВУПСА рекомендовано использовать в нескольких случаях [5]: при биохимическом рецидиве после проведенного радикального лечения с целью прогнозирования опухолеспецифической выживаемости [6, 7], для отбора кандидатов в группу активного наблюдения [8], а также для определения необходимости начала лечения пациентов, выбравших наблюдение [8, 9].

Уровень ПСА без учета других клинических данных не является фактором прогноза. Вместе с тем хорошо известно, что исходный уровень ПСА тесно коррелирует с распространенностью РПЖ; рост ПСА после радикального лечения служит основным критерием

рием рецидива опухоли; динамика концентрации ПСА в ответ на лечение отражает эффективность терапии [1]. Тем не менее в качестве показателя скорости опухолевого роста изменение кинетики уровня ПСА не рассматривается.

Представляется целесообразным определение ВУПСА до начала лечения для получения информации об агрессивности РПЖ, прогнозировании результатов лечения и оказания помощи в выборе тактики лечения. По этой проблеме имеются противоречивые данные. Одни авторы заявляют о наличии прогностической значимости исходной кинетики ПСА в определении общей и безрецидивной выживаемости у больных после дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) [10, 11] и радикальной простатэктомии (РПЭ) [12]. Однако другие исследователи эти данные опровергают [13, 14].

Цель исследования — изучение клинического и прогностического значения ВУПСА, определенного до начала лечения, у больных РПЖ, подвергавшихся комбинированному гормонолучевому лечению.

Материалы и методы

В работе оценены результаты лечения 912 больных РПЖ, подвергшихся гормональной (ГТ) и лучевой терапии (ЛТ) в ФГБУ РНЦРХТ в период с 1994 по 2012 г. Критериями включения пациентов в исследование являлись:

- 1) морфологически верифицированный диагноз аденокарциномы ПЖ;
- 2) наличие по крайней мере 2 измерений ПСА, выполненных с интервалом от 1 до 4 мес до начала лечения;
- 3) отсутствие приема пациентом препаратов, искажающих истинное значение ПСА (ингибиторы 5- α -редуктазы и т. п.);
- 4) положительное значение ВУПСА (нарастание концентрации ПСА крови при повторных исследованиях).

У выбранной группы пациентов было определено ВУПСА до начала лечения. Расчет ВУПСА проводили в соответствии с принятыми рекомендациями Memorial Sloan-Kettering Cancer Center по формуле:

$$\text{ВУПСА} = \ln^2(t^2 - t_1) / \{\ln [\text{ПСА}t^2] - \ln [\text{ПСА}t_1]\},$$

где t_1 и t^2 — 2 последовательных момента времени, в которые определялись показатели ПСА [15].

Клиническая значимость ВУПСА определялась путем сопоставления данного критерия и параметров, характеризующих состояние опухоли (распространенность; сумма баллов по шкале Глисона (индекс Глисона); исходный уровень ПСА — максимальное значение ПСА, послужившее основанием для биопсии и постановки диагноза), а также с показателями исходного состояния больных (возраст, уровень образования).

ДЛТ осуществлялась на линейных ускорителях электронов тормозным излучением с граничной энергией от 6 до 18 МэВ. У больных локализованным РПЖ проводили локальное облучение органа-мишени (ПЖ и семенные пузырьки) с разовой очаговой дозой (РОД) 3 Гр, суммарной очаговой дозой (СОД) 54–57 Гр (эквивалентная доза 66–70 Гр). При местнораспространенных формах РПЖ проводили ежедневное облучение в 2 этапа. На 1-м этапе в поле облучения кроме мишени включали регионарные лимфатические узлы (ЛУ). При наличии документированного поражения ЛУ облучение проводилось с РОД 2 Гр до СОД 46–50 Гр, при профилактическом облучении — до СОД 40–44 Гр. На 2-м этапе осуществляли локальное облучение. При генерализованных формах РПЖ с метастатическим поражением костей таза программу ДЛТ начинали с сегментарного этапа облучения, с РОД 2 Гр до СОД 20 Гр, далее проводили локорегионарное и локальное облучение в соответствии с приведенными выше режимами. При генерализованном метастатическом поражении скелета, сопровождавшемся выраженным болевым синдромом, пациентам проводили системную ЛТ $^{89}\text{-Sr}$ -хлоридом.

ГТ у большинства (79 %) больных проводилась с использованием различных аналогов гонадотропин-рилизинг-гормона и антиандрогенных препаратов. Части (21 %) пациентов в качестве метода ГТ была выполнена двусторонняя орхидэктомия.

За пациентами осуществлялось динамическое наблюдение с интервалом в 3 мес в течение первого года, далее каждые полгода. При невозможности регулярного наблюдения или неявки больного в определенные сроки периодически звонили по телефону, отправляли письма по месту жительства, беседовали с родственниками пациента. По состоянию на 1 июля 2013 г. (контрольная точка) информация имелась обо всех пациентах исследовательской группы.

Для определения прогностической значимости оценена корреляция между ВУПСА и общей выживаемостью. Была проведена процедура кластеризации (выделения однородных групп) с использованием классификационного признака в виде ВУПСА. В качестве меры подобия использовался коэффициент Жаккара. В качестве метода кластеризации применялся метод К-средних. Больные с учетом распространенности опухоли были разделены на подгруппы, соответствующие медленному и быстрому ВУПСА. Для каждой подгруппы в программе Statistica v. 7 (StatSoft, Inc., 2002) были построены кривые выживаемости с использованием метода Каплана–Майера. Различия кривых оценивали с помощью log-rank-теста. Для сравнения независимых выборок определяли U-критерий Манна–Уитни. При значении $p < 0,05$ разница считалась статистически достоверной.

Результаты

ВУПСА до начала лечения было определено у 912 больных РПЖ. Число больных локализованным раком (T1–2N0M0) составило 360 (39,4%), местно-распространенным (T3–4N0M0, T1–4N1M0) – 276 (30,3%), генерализованным (T1–4N0–1M1) – 276 (30,3%). Средний возраст больных составил 66,5 ± 7,5 года. Медиана и интерквартильный размах (IQR) времени наблюдения за пациентами до смерти/контрольной точки (что наступило раньше) составили 34,3 (20,2–56,2) мес. Медиана ВУПСА в исследовательской группе – 10,2 (IQR 2,75–36,2) мес. Медиана исходного уровня ПСА – 21,7 (IQR 11,2–53,6) нг/мл.

В табл. 1 представлены результаты сравнения ВУПСА в зависимости от характеристик опухолевого процесса. В группе локализованного рака медиана ВУПСА составила 24,5 (IQR 8,0–69,7) мес, группе местно-распространенного РПЖ – 12,2 (IQR 4,3–36,6) мес, при генерализованном РПЖ – 2,4 (IQR 1,1 ± 7,1) мес. Различия были статистически достоверными ($p < 0,00001$).

Индекс Глисона был определен у 729 пациентов. Медиана ВУПСА у больных с индексом Глисона ≤ 6 составила 20,8 (IQR 7,4–63,4) мес. В группах с индексом Глисона 7 и 8–10 медианы ВУПСА были равны 9,0 (IQR 3,0–27,3) и 3,85 (IQR 1,3–15,4) соответственно. Группы статистически достоверно отличались друг от друга ($p < 0,00001$).

При сравнении ВУПСА и исходного уровня ПСА также выявлены достоверные различия ($p < 0,00001$). С увеличением значений ПСА медиана ВУПСА уменьшалась.

В табл. 2 отражены результаты сравнения ВУПСА и некоторых характеристик исходного состояния больного. В возрасте до 59 лет медиана ВУПСА состав-

ляла 5,5 (IQR 1,4–17,5) мес, от 60 до 69 лет – 9,0 (IQR 2,5–25,4) мес, что достоверно ($p < 0,01$) отличалось от показателей ВУПСА у больных в возрасте от 70 до 79 лет – 18,4 (IQR 3,8–52,6) мес и старше 80 лет – 18,6 (IQR 7,6–63,3) мес.

Показатели ВУПСА в зависимости от уровня образования пациента также были статистически достоверно различными ($p < 0,001$). С увеличением лет обучения пациента медиана ВУПСА увеличивается.

Таблица 2. ВУПСА и характеристики исходного состояния больного

Показатель	Число пациентов, n	%	Медиана ВУПСА (IQR), мес	p
<i>Возраст:</i>				
≤ 59	159	17,4	5,5 (1,4–17,5)	< 0,01
60–69	404	44,3	9,0 (2,5–25,4)	
70–79	322	35,3	18,4 (3,8–52,6) *	
≥ 80	27	3,0	18,6 (7,6–63,3)	
<i>Образование, ученая степень:</i>				
доктор наук	61	6,7	36,0 (6,0–114,6)	< 0,001
кандидат наук	75	8,2	22,6 (8,3–92,5)	
высшее	471	51,6	10,4 (2,9–29,5) **	
среднее				
специальное	133	14,6	10,0 (3,3–33,4)	
среднее + незаконченное среднее	172	18,9	3,9 (1,4–20,0)	

* $p = 0,35$ в группах сравнения 70–79 и ≥ 80 лет;

** $p = 0,67$ в группах сравнения «высшее» и «среднее специальное».

Таблица 1. ВУПСА и характеристики опухоли

Показатель	Число пациентов, n	%	Медиана ВУПСА, мес (IQR)	p
<i>Распространенность:</i>				
локализованный	360	39,4	24,5 (8,0–69,7)	< 0,00001
местно-распространенный	276	30,3	12,2 (4,3–36,6)	
генерализованный	276	30,3	2,4 (1,1–7,1)	
<i>Индекс Глисона:</i>				
≤ 6	265	36,4	20,8 (7,4–63,4)	< 0,00001
7	242	33,2	9,0 (3,0–27,3)	
8–10	222	30,5	3,85 (1,3 ± 15,4)	
<i>Исходный уровень ПСА, нг/мл:</i>				
≤ 10,0	193	21,2	36,3 (14,4–98,1)	< 0,00001
10,1–30,0	357	39,1	13,2 (4,9–39,4)	
30,1–100,0	232	25,4	4,5 (1,9–17,5)	
≥ 100,1	130	14,3	1,5 (0,8–4,6)	

Для оценки прогностического значения ВУПСА больные с учетом распространенности опухолевого поражения были разделены на подгруппы медленного и быстрого ВУПСА. В табл. 3 приведены характеристики данных групп пациентов. Подгруппы больных в пределах одной степени распространенности статистически достоверно отличались друг от друга ($p < 0,01$).

Рис. 1–3 иллюстрируют корреляцию между ВУПСА и выживаемостью. В группе больных локализованным РПЖ кривые выживаемости для подгрупп с быстрым и медленным ВУПСА статистически достоверно отличались друг от друга ($p < 0,01$, log-rank-тест). Подобные тенденции наблюдались у больных генерализованным РПЖ. Медиана выживаемости в подгруппах быстрого и медленного ВУПСА составили 23,4 и 49,1 мес соответственно. У пациентов с местно-распространенным РПЖ кривая выживаемости для медленного ВУПСА не достигала уровня медианы. Отличие от подгруппы быстрого ВУПСА было достоверным ($p < 0,01$, log-rank-тест).

Обсуждение

Прогностическая значимость исходной кинетики ПСА у больных РПЖ, подвергавшихся РПЭ или ДЛТ, была представлена в публикациях нескольких иссле-

Таблица 3. Характеристика групп больных РПЖ с учетом распространенности опухоли

Показатель	Группа больных		p
	Медленное ВУПСА	Быстрое ВУПСА	
Локализованный (n = 360)			
n	219	141	
Медиана ВУПСА (IQR), мес	53,1 (29,1–119,7)	5,2 (2,8–9,3)	p < 0,01
Медиана выживаемости, мес	151,2	77,8	log-rank-тест, p < 0,01
Местно-распространенный (n = 276)			
n	177	99	
Медиана ВУПСА (IQR), мес	26,6 (13,2–58,5)	3,0 (1,4–4,9)	p < 0,01
Медиана выживаемости, мес	Не достигнута	69,3	log-rank, p < 0,01
Генерализованный (n = 276)			
n	111	165	
Медиана ВУПСА (IQR), мес	9,8 (5,2–18,7)	1,3 (0,8–2,0)	p < 0,01
Медиана выживаемости, мес	49,1	23,4	log-rank-тест, p < 0,01

Кумулятивная доля выживших (метод Каплана–Майера)
○ Заверш. + Цензурир.

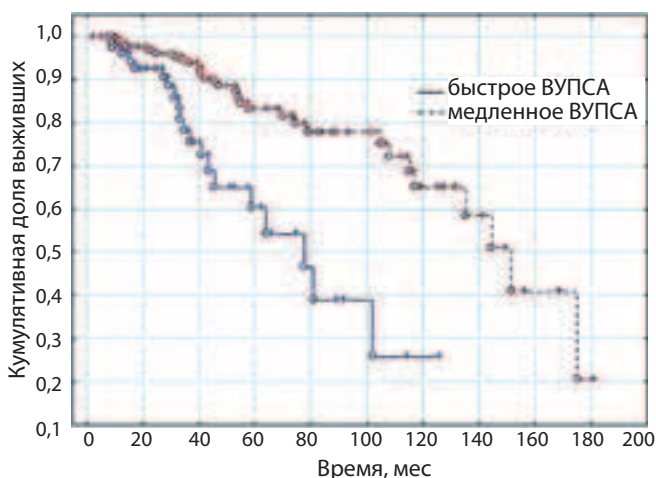


Рис. 1. Общая выживаемость больных локализованным РПЖ в зависимости от ВУПСА

Кумулятивная доля выживших (метод Каплана–Майера)
○ Заверш. + Цензурир.

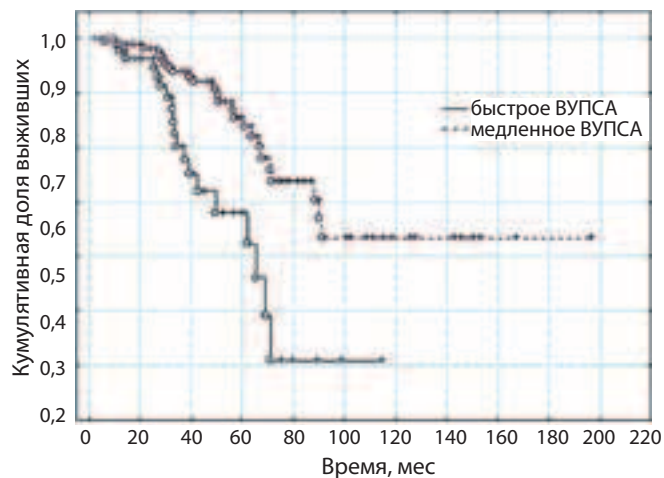


Рис. 2. Общая выживаемость больных местно-распространенным РПЖ в зависимости от ВУПСА

дователей [11, 12]. В этих работах не проводили оценку клинического значения ВУПСА и сопоставление изучаемого параметра с характеристиками опухолевого процесса. Исследовательские группы больных были представлены исключительно пациентами с локализованным РПЖ. В работе S.J. Freedland и соавт. не было обнаружено зависимости между исходной динамикой ПСА и послеоперационными патоморфологическими изменениями, а также выживаемостью пациентов после РПЭ [7]. Однако исследование было построено на небольшом (n = 86)

клиническом материале, а время послеоперационного наблюдения составило 2 года.

В нашей работе на большой когорте больных (n = 912) впервые показана корреляция между ВУПСА и характеристиками опухолевого процесса, возрастом и уровнем образования пациента. Установлено, что ВУПСА уменьшалось по мере снижения дифференцировки РПЖ, увеличения его распространенности, а также нарастания исходного значения ПСА. Отмечено достоверное увеличение скорости роста ПСА по мере уменьшения возраста и уровня об-

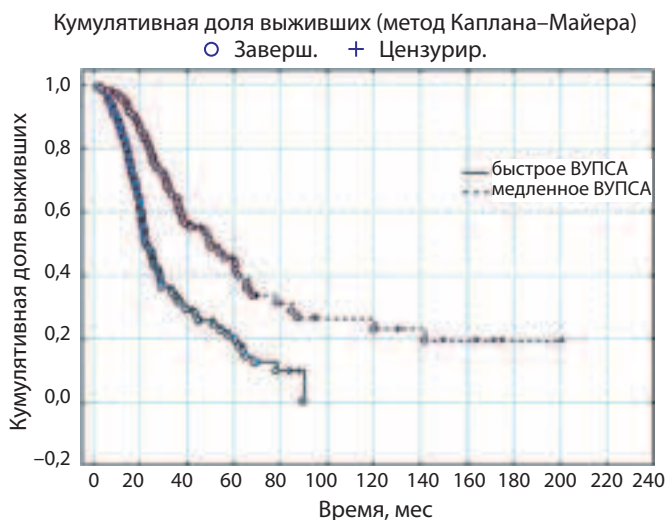


Рис. 3. Общая выживаемость больных генерализованным РПЖ в зависимости от ВУПСА

разования пациента. Некоторые авторы полагают, что с увеличением лет обучения пациента имеется тенденция к снижению агрессивности выявляемого РПЖ [16,17], что согласуется с данными нашей работы.

Одним из результатов исследования является подтверждение прогностического значения исходного ВУПСА у больных РПЖ независимо от распространенности опухолевого процесса. По мере увеличения скорости роста ПСА выживаемость достоверно снижалась.

Результаты исследования дают основания полагать, что исходная динамика концентрации ПСА отражает фактическую скорость роста РПЖ. Оценка исследованного показателя открывает хорошие возможности для изучения кинетики роста опухолей ПЖ подобно тому, как это было сделано нами у больных раком шейки матки [18, 19].

ЛИТЕРАТУРА

1. Матвеев Б.П. Клиническая онкоурология. М.: ИД «АБВ-пресс», 2011; с. 495–525.
2. Pearson J.D., Carter H.B. Natural history of changes in prostate specific antigen in early stage prostate cancer. *J Urol* 1994;152:1743–8.
3. 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;94(3):295–8.
4. Ramirez M.L., Nelson E.C., Devere White R.W. et al. Current applications for prostate-specific antigen doubling time. *Eur Urol* 2008 Aug;54(2):291–300.
5. Arlen P.M., Bianco F., Dahut W.L. et al. Prostate-Specific Antigen Working Group's Guidelines on PSA Doubling Time. *J Urol* 2008;179(6):2181–6.
6. 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;95:1376–83.
7. 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;294:433–9.
8. 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;120:170–4.
9. Klotz L. Active surveillance for prostate cancer: for whom? *J Clin Oncol* 2005;23:8165–9.
10. Жаринов Г.М., Некласова Н.Ю., Зимин А.А. Клиническое и прогностическое значение исходного времени удвоения простатспецифического антигена у больных раком предстательной железы. *Вопр онкол* 2012;58(6):817–20.
11. Lee A.K., Levy L.B., Cheung R. et al. Prostate-specific antigen doubling time predicts clinical outcome and survival in prostate cancer patients treated with combined radiation and hormone therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63(2):456–62.
12. Sengupta S., Myers R.P., Slezak J.M. et al. Preoperative prostate specific antigen doubling time and velocity are strong and independent predictors of outcomes following radical prostatectomy. *J Urol* 2005;174:2191–6.
13. 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;57:476–80.
14. 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;158:1876–78.
15. Memorial Sloan-Kettering Cancer Center cancer information: prostate nomogram. <http://www.mskcc.org/mskcc/html/10088.cfm>.
16. Cancer Facts & Figures 2011. American Cancer Society, Inc. Surveillance Research. P:25. <http://www.cancer.org/research/cancerfactsfigures/cancerfactsfigures/cancer-facts-figures-2011>.
17. Adler N., Pantell M. S., O'Donovan A. et al. Educational attainment and late life telomere length in the Health, Aging and Body Composition Study. *Brain Behav Immunol* 2013;27:15–21.
18. Жаринов Г.М., Гушин В.А. Скорость роста и клеточная потеря при раке шейки матки. *Вопр онкол* 1989;35(1):21–5.
19. Жаринов Г.М., Пожариский К.М., Винокуров В.Л. и др. Некоторые кинетические характеристики рака шейки матки. *Вопр онкол* 2009;55(2):196–200.