

Таблица 2. Вторая линия терапии РПЖ после радикального лечения

Предполагаемый местный рецидив после РПЭ	Больным с предполагаемым местным рецидивом до подъема уровня ПСА >1,5 нг/мл может быть проведена спасительная ЛТ в СОД не менее 64 Гр. Прочим больным показано проведение тщательного динамического наблюдения с последующим назначением ГТ
Предполагаемый местный рецидив после ЛТ	Некоторым хорошо отобранным больным может быть выполнена спасительная РПЭ (или другие методы терапии); тем не менее больные должны быть информированы о гораздо более высоком риске возможных осложнений. Прочим больным показано проведение тщательного динамического наблюдения с последующим назначением ГТ
Предполагаемая генерализация ± местный рецидив	Имеются данные, свидетельствующие о большей эффективности немедленной ГТ в виде снижения риска прогрессирования заболевания и возможного увеличения выживаемости больных по сравнению с применением отсроченной ГТ. Однако данные противоречивы. Применение местной терапии не рекомендовано, за исключением паллиативных целей

ших друг за другом повышения уровня ПСА выше минимального значения, достигнутого в процессе терапии.

- Для возможности оценки эффективности проводимого лечения уровень ПСА сыворотки до начала химиотерапии должен быть не менее 5 нг/мл.

- Потенциальные преимущества и возможные побочные эффекты химиотерапии должны быть индивидуально обсуждены с каждым больным.

- Доцетаксел в дозе 75 мг/м² каждые 3 нед показал существенные преимущества в увеличении выживаемости по сравнению с другими схемами химиотерапии у больных метастатическим гормонрефрактерным РПЖ.

- У больных метастатическим гормонрефрактерным РПЖ с наличием симптомов поражения костной ткани как доцетаксел, так и митоксантрон с преднизолоном или гидрокортизоном являются эффективными схемами химиотерапии.

Рекомендации по паллиативной терапии гормонрефрактерного РПЖ

- Для профилактики костных осложнений у больных метастатическим РПЖ рекомендуется применение бисфосфонатов (в большинстве исследований оценивали эффективность золедроновой кислоты).

- В случае наличия костной боли, связанной с метастатическим поражением костей, рекомендуется применение радионуклидной терапии, дистанционной ЛТ и адекватное назначение анальгетиков.

Заключение

При РПЖ зачастую необходимо принимать во внимание множество всевозможных аспектов, а также учитывать пожелания больного при выборе наиболее рациональной тактики диагностики, лечения, динамического наблюдения и пр.

Публикация подготовлена
Б.Я. Алексеевым, К.М. Ньюко

Индивидуальная оценка уровня простатического специфического антигена у больных раком предстательной железы после брахитерапии

Н.Г. Минаева, П.В. Свиридов, О.Б. Карякин, Е.М. Паршков

ГУ Медицинский радиологический научный центр РАМН, Обнинск

INDIVIDUAL ESTIMATION OF THE LEVEL OF PROSTATIC SPECIFIC ANTIGEN IN PATIENTS WITH PROSTATE CANCER AFTER BRACHYTHERAPY

N.G. Minayeva, P.V. Sviridov, O.B. Karyakin, Ye.M. Parshov

Medical Radiology Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Obninsk

The study covered 44 patients with localized and locally advanced prostate cancer (PC), who were followed up for at least 18 months after brachytherapy. A significant reduction in the level of prostatic specific antigen (PSA) in the blood of patients was observed 3 months after brachytherapy and tended to decrease further during a 12-month follow-up. It is the time after brachytherapy that may be considered as a criterion for a primary tumor response to the therapy. There were individual differences in the velocity and decrease rate of PSA levels during the therapy: in 30 (68.2%) patients, PSA values were in the range of 0.01–0.98 ng/ml (mean 0.39±0.31 ng/ml) while in 14 (31.8%) patients, those were 1.10–6.20 ng/ml (3.02±1.79 ng/ml). A certain correlation was found between the parameters of PSA (baseline PSA level, time course of changes, and kinetics of PSA levels) and the outcome of the disease. A more objective evaluation of the efficiency may be made after increasing the time of a follow-up and the number of patients after brachytherapy.

Введение

Одним из наиболее значимых критериев оценки эффективности противоопухолевой терапии рака предстательной железы (РПЖ), прогноза течения заболевания, доклинического выявления метастазов и рецидивов является определение уровня простатического специфического антигена (ПСА), а также скорости изменения ПСА (PSA-V) и времени удвоения ПСА (PSA-DT). Контроль уровня ПСА в мониторинге больных РПЖ позволяет на ранних стадиях оценить эффективность проводимой терапии и своевременно решать вопрос дальнейшей тактики лечения [1–4].

Особую актуальность и значимость определение ПСА в крови больных РПЖ приобретает в тех ситуациях, когда разрабатываются и внедряются в клиническую практику иные схемы лечения, новый класс противоопухолевых препаратов и нетрадиционные источники лучевой терапии, в частности радионуклиды ^{125}I . В настоящее время внутритканевая лучевая терапия с использованием радионуклидов ^{125}I (брахитерапия) входит в стандарты лечения локализованных форм РПЖ и является одним из высокотехнологичных, малоинвазивных и эффективных методов терапии [5, 6].

Цель настоящей работы — оценить индивидуальную чувствительность и прогностическую значимость изменения показателей ПСА у больных РПЖ после брахитерапии.

Материалы и методы

В настоящее исследование были включены 44 больных локализованными и местно-распространенными формами РПЖ, срок наблюдения которых после брахитерапии составил не менее 18 мес. Средний возраст больных — $63 \pm 6,2$ года.

Брахитерапия, основанная на внедрении в ткань предстательной железы микрокапсул, содержащих ^{125}I , проводилась под контролем ультразвука (18 человек; 41%) и компьютерной томографии (26 человек; 59%). Использовались микрокапсулы со стандартно заданными характеристиками излучения фирм VEBIG (Германия) и/или IBT (Бельгия). Количество имплантантов ^{125}I составляло от 60 до 180 микроисточников в зависимости от объема органа-мишени. Лечебная доза на предстательную железу колебалась от 140 до 160 Гр.

Согласно рекомендациям Европейской ассоциации терапевтических радиологов и онкологов, больные РПЖ, пролеченные методом брахитерапии, были разделены на 3 группы в зависимости от прогноза заболевания (ESTRO, 2002). В 1-ю группу вошли больные РПЖ с благоприятным прогнозом: стадия T1c–2b, уровень ПСА менее 10 нг/мл, оценка по шкале Глисона менее 7 баллов (24 человека; 54,5%). 2-ю группу составили больные с промежу-

точным прогнозом: стадия T1c–2b, уровень ПСА 10–20 нг/мл или оценка по шкале Глисона более 7 баллов (12 человек; 27,3%). В 3-ю группу включили больных с неблагоприятным прогнозом: стадия T2–2c или T3–3b, уровень ПСА > 20 нг/мл, оценка по шкале Глисона более 7 баллов (8 человек; 18,2%). Больные 3-й группы до проведения брахитерапии получали неoadъювантную гормонотерапию в режиме максимальной андрогенной блокады (МАБ): золадекс в дозе 3,6 мг/сут + касодекс в дозе 50 мг/сут в течение 3 мес.

У всех больных определяли концентрацию ПСА в крови до лечения, а также через 3, 6, 12, 18 и 24 мес после проведения брахитерапии. При дальнейшем наблюдении больных исследования ПСА будут проведены через 30 и 36 мес после лечения, далее — каждый год жизни. При клинических показаниях и в случае роста концентрации ПСА сроки обследования определялись индивидуально.

Исследование сыворотки крови на содержание ПСА осуществляли методом иммунофлюоресцентного анализа с использованием тест-набора PSA Free/Total фирмы DELFIA (Финляндия). Данный набор предназначен для одновременного количественного определения содержания общего и свободного (несвязанного) ПСА. С целью повышения информативности теста определяли показатели кинетики ПСА — PSA-V и PSA-DT. PSA-V — это абсолютная скорость изменения ПСА во времени, PSA-DT — это время, которое требуется для удвоения значения ПСА. Данные показатели рассчитывали по стандартным математическим формулам [7]. Математическая обработка полученных результатов проведена на ЭВМ PC AT 486 в стандартной программе Mathcad 2000 Professional.

Результаты

У больных РПЖ с благоприятным прогнозом (1-я группа) уровень ПСА через 3 мес после брахитерапии достоверно снизился в целом по группе обследованных пациентов и его среднее значение составило $1,45 \pm 1,51$ нг/мл против $6,25 \pm 2,33$ нг/мл исходных значений ($p < 0,05$; см. таблицу). На последующих этапах обследования после брахитерапии наблюдалось некоторое снижение концентрации антигена в сыворотке крови больных РПЖ, но это снижение не имеет достоверных отличий в связи с высокими индивидуальными колебаниями и незначительной выборкой, особенно через 30 мес после брахитерапии.

Однако, как будет показано ниже, анализ показателей ПСА в целом по группе обследованных указывает, в основном, на направленность этих изменений, наличие ответной реакции предстательной железы на проведенное лечение и, в большей степени, нивелирует индивидуальные особенности течения

Уровень ПСА (нг/мл) у больных РПЖ разных групп на этапах обследования после брахитерапии

Группа	Исходно	Срок после брахитерапии, мес					
		3	6	12	18	24	30
1-я	6,25±2,33 (24)	1,45±1,51 (24)	1,08±1,04 (24)	0,87±0,77 (24)	1,005±1,29 (24)	0,75±0,83 (12)	1,03±1,62 (6)
2-я	14,65±3,6 (12)	1,43±2,03 (12)	1,47±1,8 (12)	0,58±0,53 (12)	0,46±0,36 (12)	0,31±0,29 (5)	0,09 (1)
3-я	60,75±57,78 (8)	0,15±0,19 (8)	0,19±0,15 (8)	0,34±0,48 (8)	0,87±0,88 (8)	1,88±2,47 (3)	8,24 (1)

Примечание. В скобках — число больных.

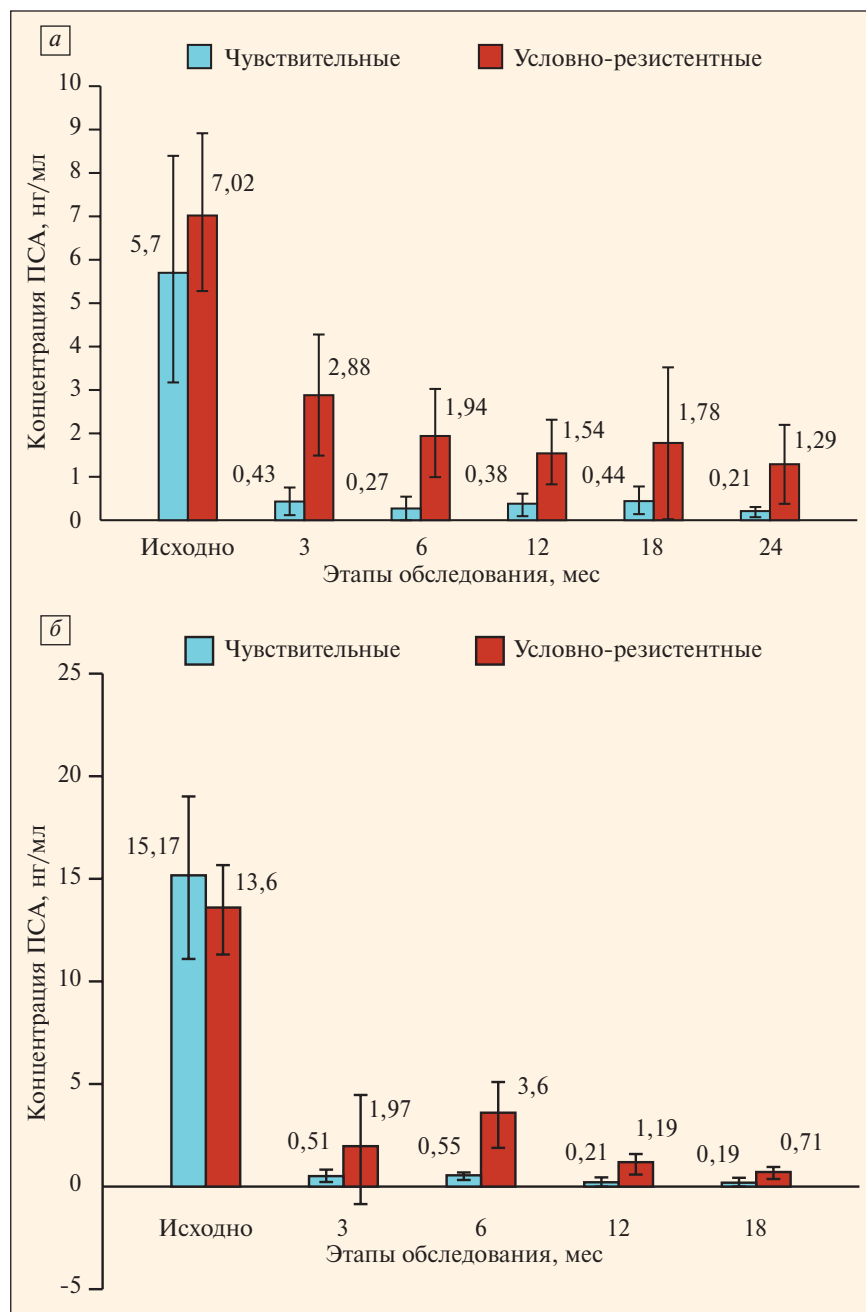


Рис.1. Показатели ПСА в крови больных РПЖ 1-й (а) и 2-й (б) групп с учетом индивидуальной чувствительности опухоли на действие радионуклидов ¹²⁵I (брахитерапия)

заболевания. Анализ, проведенный с учетом индивидуальных особенностей, показал, что у 58% больных РПЖ опухоль отреагировала более выраженным снижением уровня ПСА как через 3 мес, так и в последующие сроки наблюдения; он не превышал 1 нг/мл (0,21 — 0,44 нг/мл). В 42% случаев средний уровень ПСА на всех этапах после брахитерапии колебался в пределах 1,29—2,88 нг/мл (рис. 1, а).

С клинической точки зрения 3 пациента из группы больных с благоприятным прогнозом требуют активного наблюдения и дополнительного обследования (рис. 2). Характерными для них являются более медленное снижение ПСА через 3 и 6 мес по сравнению с остальными пациентами и рост показателей ПСА через 12 мес после брахитерапии.

PSA-V и PSA-DT оказались значимыми у двух больных. Так, у одного пациента PSA-V составила 5,1 нг/мл/год, что значительно превышало пороговый уровень (0,75 нг/мл/год). PSA-DT составило 5,5 мес (по данным литературы [8, 9], PSA-DT менее 12 мес является индикатором прогрессирования опухоли). У другого пациента PSA-V была равна 2,32 нг/мл/год, PSA-DT — 11,5 мес. Такая кинетика концентрации ПСА у обследованных больных РПЖ настораживает и требует дополнительного обследования и оценки клинической ситуации.

Последующие клиническо-инструментальные обследования этих больных, равно как и всех

больных этой группы, не выявили признаков рецидивирования опухоли и наличия отдаленных метастазов. По всей вероятности, для окончательного вывода необходимо более длительное наблюдение за больными РПЖ после брахитерапии. Согласно данным литературы, если уровень ПСА после лучевого лечения не уменьшился ниже 2,0–2,3 нг/мл и если уменьшился, но продолжает расти более чем на 1,0 нг/мл в год, то это указывает на пролиферативную активность РПЖ. Показано, что средняя величина нижнего уровня снижения ПСА для излеченных больных не должна превышать 1,0 нг/мл [10,11]. Прогрессивное увеличение уровня ПСА после окончания лучевого лечения в среднем на 6 мес опережает другие клинические признаки прогрессирования болезни, хотя некоторые авторы полагают, что этот срок может составлять и несколько лет [12].

Анализ показателей ПСА у больных с промежуточным прогнозом (2-я группа) был проведен по той же схеме, как и в предыдущей группе. В целом, данные по 2-й группе больных аналогичны первой, т.е. отмечаются максимальное статистически значимое снижение уровня ПСА у всех обследованных через 3 мес после проведенного лечения ($0,91 \pm 0,99$ нг/мл против $14,65 \pm 3,6$ нг/мл исходно; $p < 0,05$) и стабилизация на относительно низких показателях в последующие сроки наблюдения (см. таблицу; см. рис. 1, б). Также в этой группе больных можно выделить пациентов, у которых показатели ПСА превышали таковые в целом по данной группе обследованных. Однако PSA-V и PSA-DT оказались в пределах нормы, что можно рассматривать в настоящее время как благоприятный прогноз заболевания у данных больных.

В группу больных РПЖ с неблагоприятным прогнозом заболевания (3-я группа) включены 8 пациентов, у которых брахитерапия проводилась на фоне МАБ (см. таблицу). Прежде всего следует отметить, что у двух больных этой группы уровень ПСА до проведения брахитерапии составлял 122 и 189 нг/мл, что, в конечном итоге, отразилось на высоком среднем уровне исходных значений. Полное клиническое обследование, включая скинтиграфию и спиральную компьютерную томографию, не выявило регионарных и отдаленных метастазов.

Характерными для этой группы больных являются две особенности. Первая — это резкое и однонаправленное снижение уровня ПСА через 3 мес после брахитерапии у всех обследованных пациентов (см. таблицу).

Средняя концентрация антигена на этом этапе составила $0,15 \pm 0,19$ нг/мл ($0,01$ – $0,43$ нг/мл). Вторая — это медленный, но достаточно устойчивый рост уровня ПСА уже через 12 мес после брахитерапии.

Клиническую настороженность вызывают 3 пациента 3-й группы, у которых уровень ПСА через 18 мес после брахитерапии составил 2,23; 2,1 и 1,45 нг/мл.

Такая неблагоприятная динамика изменений уровня ПСА в крови обследуемых может свидетельствовать либо о прогрессировании опухолевого процесса, либо о наличии скрытого метастаза и, в конечном итоге, о неблагоприятном прогнозе заболевания. Более того, именно у этих больных отмечено превышение нормальных показателей кинетики ПСА. Так, PSA-V составила 3,81; 1,43 и 1,19 нг/мл/год, а PSA-DT — 1,9; 4,2 и 6,7 мес.

Данные больные отнесены в группу повышенного риска развития метастатической болезни, тем более что у одного из них с более длительным сроком наблюдения (24 и 30 мес) зарегистрирован ПСА-рецидив (уровень ПСА вырос до 5,37 и 8,24 нг/мл соответственно), который, как правило, ведет в последующем к прогрессированию заболевания. В связи с такой динамикой ПСА больному назначена МАБ.

Обсуждение

Результаты проведенного исследования показали, что наиболее предпочтительным для объективной оценки эффективности брахитерапии больных РПЖ и прогноза течения заболевания является индивидуальный динамический анализ уровня ПСА в крови в сочетании с показателями PSA-V и PSA-DT. 3 мес после брахитерапии — вполне достаточный срок, чтобы оценить индивидуальную чувствительность опухоли на действие ^{125}I и сделать предварительные выводы о дальнейшем течении заболевания. В тех случаях, когда содержание ПСА в крови снижается до значений, не превышающих

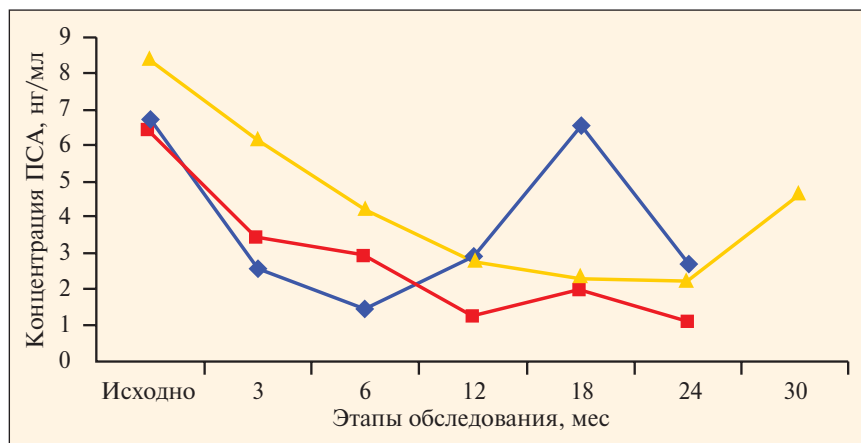


Рис. 2. Распределение концентрации ПСА в крови больных на этапах обследования после брахитерапии

1 нг/мл, как правило, можно ожидать более благоприятный лечебный эффект. Если скорость деградации ПСА остается на значениях, превышающих уровень ПСА более 1 нг/мл, то следует думать об определенной резистентности опухоли к лучевому лечению. Второй реперной точкой эффективности лечения является 12-месячный интервал после брахитерапии. К этому времени происходит в основном распад радионуклидов ^{125}I и завершается их прямое действие на ткань предстательной железы. Уровень ПСА к этому времени продолжает медленно снижаться до минимально низких значений, обусловленных индивидуальной толерантностью опухоли к лучевому воздействию.

Иными словами, можно предположить, что терапевтическое действие радионуклидов ^{125}I в плане элиминации опухоли продолжается примерно 12 мес. Именно этот срок после брахитерапии можно рассматривать в качестве критерия первичной реакции опухоли на проводимое лечение. Если после этого срока наблюдения отмечается рост ПСА и тем более таких показателей, как PSA-V и PSA-DT, то следует думать о признаках неблагоприятного прогноза. Среди 44 обследованных у 11,4% (5 человек: 2 из 1-й группы, 3 из 3-й) повышение этих показателей указывает на возможность развития у них ПСА-рецидива, в дальнейшем, как правило, ведущего за собой клиническое прогрессирование заболевания и, вероятнее всего, развитие метастатической болезни [8].

Особой интерпретации требуют данные 3-й группы больных (неблагоприятный прогноз). Резкое снижение уровня ПСА через 3 мес после брахитерапии исключительно у всех больных (в среднем по группе в 405 раз), по-видимому, связано с неoadъювантной гормонотерапией. Патогенетический ме-

ханизм этого явления не совсем понятен: либо гормонотерапия сама по себе тормозит пролиферацию и продукцию ПСА, либо «выводит» клетки предстательной железы на более чувствительный уровень к действию радионуклидов ^{125}I при брахитерапии. Этой весьма сложной и актуальной проблеме будет посвящена специальная статья.

Результаты проведенного исследования показали, что проблема индивидуального прогнозирования эффективности брахитерапии РПЖ остается весьма актуальной, достаточно сложной и еще не вполне решенной.

Можно полагать, что целенаправленный поиск критериев индивидуальной чувствительности опухоли на воздействие ^{125}I , особенностей динамики показателей ПСА, PSA-V и PSA-DT позволяет оценить эффективность лечения и своевременно принять меры коррекции лечебных мероприятий.

Выводы

1. При мониторинговании больных РПЖ после брахитерапии необходим индивидуальный анализ динамики уровня ПСА для оценки эффективности проведенного лечения и прогноза заболевания.

2. Уровень ПСА через 3 мес после брахитерапии дает возможность оценить чувствительность опухоли у больных РПЖ к действию радионуклидов ^{125}I .

3. Медленное снижение уровня ПСА и тем более его повышение на одном из этапов обследования после брахитерапии может рассматриваться как критерий условной резистентности опухоли к лучевому воздействию.

4. Уровень ПСА, PSA-V, PSA-DT через 18–24 мес после брахитерапии являются важными прогностическими критериями оценки исхода заболевания у больных РПЖ.

Литература

1. Catalona W., Smith D., Ratliff T. et al. Measurement of prostate-specific antigen in serum a screening test for prostate cancer. *N Engl J Med* 1991;324: 1156–61.
2. Catalona W., Smith D., Ratliff T. et al. Detection of organ-confined prostate cancer is increased through prostate-specific antigen-based screening. *JAMA* 1993;270:948–54.
3. D'Amico A.V., Chen M.N., Roehl K.A., Catalona W.J. Preoperative PSA velocity and the risk of death from prostate cancer after radical prostatectomy. *N Engl J Med* 2004;351(2):125–35.
4. 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* 1993;72(9):2638–43.
5. Gebbaulet A., Potter R., Mazeron J.J. et al. The GEC ESTRO Handbook of brachytherapy. Belgium, ACCO; 2002.
6. Koutrouvelis P. Prostate cancer: What a man should know. URO-Radiology prostate institute, 2005.
7. Christensson A., Laurell B., Lilja H. Enzymatic activity of prostate-specific antigen and its reactions with extracellular serine proteinase inhibitors. *Eur J Biochem* 1990;194:755–63.
8. Pound C.R., Partin A.W., Eisenberger M.A. et al. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* 1999;281(17):1591–7.
9. 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(18):1376–83.
10. D'Amico A.V., Whittington R., Malkowicz S.D. et al. A method for determining a prostate-specific antigen cure after radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32:473–77.
11. Geist R.W. Reference range for prostate-specific antigen levels after external beam radiation therapy for adenocarcinoma of the prostate. *J Urol* 1995;45:1016–21.
12. Zagars G.K., von Eschenbach A.C. Prostate-specific antigen: an important marker for prostate cancer treated by external beam radiation therapy. *Cancer* 1993;72:538–48.