

Использование простатического специфического антигена как фактора прогноза отдаленных результатов брахитерапии при раке предстательной железы

С.А. Иванов, Е.В. Хмелевский, С.В. Фастовец

РНЦР МЗуСР РФ, Москва

USE OF PROSTATIC SPECIFIC ANTIGEN AS A PREDICTOR OF THE LONG-TERM RESULTS OF BRACHYTHERAPY FOR PROSTATE CANCER

S.A. Ivanov, E.V. Khmelevsky, S.V. Fastovets

Russian X-ray Radiology Research Center, Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation

Brachytherapy is a high-tech, mini-invasive, and effective treatment modality for prostate cancer (PC). Interstitial radiation therapy is presently one of the standard treatments for PC. A constantly increasing interest in brachytherapy is attributable to higher morbidity and to a need for local therapy modalities. Preoperative prostatic specific antigen levels allow one to predict whether the disease can progress.

Key words: prostatic specific antigen, prostate cancer, brachytherapy

Введение

Брахитерапия является высокотехнологичным, малоинвазивным и эффективным методом лечения рака предстательной железы (РПЖ). В настоящее время внутритканевая лучевая терапия входит в стандарты лечения РПЖ. Постоянно возрастающий интерес к брахитерапии объясняется ростом заболеваемости и потребностью в методах локальной терапии.

Брахитерапия РПЖ впервые была представлена много лет назад: вначале D. Pasteau и P. Degrais в 1910 г. сообщили об использовании радиевых иглолок, затем Flocks и соавт. в 1930 г. применили в качестве имплантата радиоактивное золото. В 80-х годах бурное развитие технологий визуализации (ультразвуковое исследование — УЗИ, компьютерная и магнитно-резонансная — МРТ — томография) и вычислительной техники сделали возможными точное позиционирование игл внутри предстательной железы, а также индивидуальное планирование внедряемых доз радиоактивных веществ. В 1981 г. Н. Holm и J. Gammelgaard (Копенгаген, Дания) описали технику трансперинеального доступа под контролем трансректального УЗИ (ТРУЗИ) с помощью специального шаблона, которая позволила точно располагать иглы внутри предстательной железы. ТРУЗИ представляет собой УЗИ, выполняемое с помощью специального высокочастотного ультразвукового датчика особой конструкции через прямую кишку пациента. Сначала методика применялась для биопсии. В 1983 г. Н. Holm впервые произвел «закрывающую» имплантацию радиоактивных материалов с применением ТРУЗИ. В 1985 г. Н. Ragde, J. Blasko и P. Grimm (Сиэтл, штат Вашингтон, США) развили

подход Н. Holm. Хорошая клиническая эффективность и малотравматичность брахитерапии сделали ее методом выбора в лечении ранних стадий РПЖ.

С появлением исследований, посвященных генетическим повреждениям клетки, приводящим к ее малигнизации, все большее внимание уделяют молекулярно-генетическим маркерам. Для РПЖ в настоящее время их число растет, но только один простатспецифический антиген (ПСА) стабильно вошел в рутинную клиническую практику и его определение является обязательным в программе обследования больных РПЖ. Определение уровня ПСА помогает поставить правильный диагноз, выбрать оптимальную тактику лечения пациентов, мониторировать ход лечения, прогнозировать ранние и отдаленные результаты.

Цель исследования — оценка влияния прогностического значения уровня ПСА в сыворотке крови больных РПЖ на отдаленные результаты брахитерапии.

Материалы и методы

В исследование включены истории болезней 123 пациентов с диагностированным локализованным и местно-распространенным (T1—3N0M0) РПЖ, которым после проведения курса неoadъювантной гормональной терапии была назначена внутритканевая лучевая терапия (брахитерапия). Возраст больных колебался от 50 до 79 лет (средний возраст $67,3 \pm 6,5$ года): до 60 лет — 50 (40,6%) пациентов, от 61 до 70 лет — 60 (48,8%) и старше 70 лет — 13 (10,6%).

Диагноз у всех больных был верифицирован на основании гистологического заключения, сделанного после пункционной биопсии предстательной

железы. У всех пациентов гистологическое строение опухоли классифицировали как аденокарциному различной степени дифференцировки. Местное распространение опухоли определяли на основании пальцевого исследования, ультразвукового сканирования, МРТ-данных, биопсии предстательной железы, окружающей клетчатки и семенных пузырьков.

По прогнозу заболевания пациенты были разделены на 3 группы. В 1-ю группу вошли больные с локализованным РПЖ с благоприятным прогнозом (критерии ESTRO): стадия T1—T2b, показатель ПСА < 10 нг/мл, индекс Глисона < 7 ($n=56$, 45,5%). Вторую группу составили пациенты ($n=27$, 22%) с промежуточным прогнозом: стадия T1—T2c, значение ПСА 10—20 нг/мл или индекс Глисона > 7 нг/мл. В 3-ю группу были включены больные с неблагоприятным прогнозом: стадия T1—T3, уровень ПСА > 20 нг/мл, индекс Глисона > 7 ($n=40$, 32,5%). В большинстве случаев (79,6%) пациенты относились к группам хорошего и промежуточного прогноза.

Для оценки влияния прогностического значения уровня ПСА в сыворотке крови больных РПЖ на исход лечения изучили уровень ПСА в разные временные промежутки после терапии у больных данной группы. Динамика оценки проведенного лечения осуществлялась с помощью определения концентрации ПСА в сыворотке крови через 3, 6, 12 и 18 мес после проведения брахитерапии.

Результаты и обсуждение

В сыворотке крови всех обследованных пациентов уровень ПСА на исходном этапе находился в пределах от 2,1 до 189 нг/мл, среднее значение составило 17,51 нг/мл (табл. 1).

Из табл. 1 видно, что в группах больных по прогнозу заболевания уровень ПСА до проведения брахитерапии распределился следующим образом. В 1-й группе пациентов с благоприятным прогнозом среднее значение ПСА составило 6,34 (от 2,4 до 10) нг/мл, во 2-й группе (промежуточный прогноз) — 13,82 (от 10,2 до 22), в 3-й (неблагоприятный прогноз) — 48,9 (от 9,7 до 189).

Таким образом, среднее значение концентрации ПСА в крови больных 1-й группы превышало нормальный уровень маркера в 1,6, во 2-й — в 3,4 и в 3-й — в 12,2 раза. Далее проводился анализ результатов ПСА в сыворотке крови пациентов каждой группы за 18 мес наблюдения. Изменение концентрации ПСА на различных этапах обследования после брахитерапии в группах риска предста-

влено в табл. 2. Установлено, что в крови всех пациентов ($n=123$) уровень ПСА через 3 мес после брахитерапии снизился более чем на 50%.

Через 6 мес содержание уровень ПСА у обследуемых 1-й группы по сравнению с данными 3-месячного анализа снизилось незначительно. У обследуемых 2-й и 3-й групп, наоборот, имелась тенденция к его повышению с последующим снижением на следующих этапах обследования. У 80,5% ($n=99$) пациентов значение ПСА < 1 (0,01—0,9) нг/мл отмечалось уже через 6 мес обследования. У 4,9% больных ($n=6$) через 18 мес наблюдения зарегистрировано повышение уровня ПСА по сравнению с предыдущими этапами.

После проведения анализа результатов послеоперационного дозиметрического планирования следует отметить несколько моментов. Установлено, что непосредственно после процедуры имплантации объем предстательной железы, покрытый 100% изодозой (145 Гр), составил в среднем 93%. Через 4—6 нед при контрольном исследовании после уменьшения травматического послеоперационного отека этот показатель был равен 95%. В этот период у 76% пациентов 100% изодоза (145 Гр) охватывала 93—100% от объема ПЖ, что указывает на эффективность и хорошую переносимость лечения. В группе неблагоприятного и промежуточного прогноза удалось добиться снижения уровня ПСА < 1 нг/мл у 91 и 77,8% больных соответственно.

После оценки изменения концентрации ПСА анализировалась безрецидивная выживаемость у пациентов с различным начальным уровнем ПСА (табл. 3).

В 1-й группе обследуемых (46,3%) с уровнем ПСА от 0 до 10 нг/мл в течение 12 мес безрецидивное течение наблюдалось у всех пациентов. Через

Таблица 1. Значения ПСА крови больных до проведения брахитерапии при распределении на группы по прогнозу заболевания

Показатель	1-я	Группа риска 2-я	3-я
Число больных (%)	57 (46,3)	41 (33,3)	25 (20,3)
Среднее значение ПСА, нг/мл	6,34±2,28	13,82±3,26	48,9±53,04

Таблица 2. Среднее значение ПСА (нг/мл) в группах пациентов на различных этапах обследования

Группа	исходно	Срок наблюдения, мес			
		3	6	12	18
1-я	6,34±2,28	1,34±1,47	0,99±1,06	0,85±0,9	1,35±1,88
2-я	13,82±3,25	0,89±1,22	1,53±1,97	0,85±0,96	0,32±0,99
3-я	48,94±53,04	0,23±0,30	0,54±0,82	0,33±0,55	1,46±0,99

60 мес после брахитерапии безрецидивная выживаемость составила 94%. Эти цифры не снижались для данной группы на протяжении всего периода наблюдения. Во 2-ю группу (29,2%) вошли больные с предоперационным уровнем ПСА от 10 до 20 нг/мл. Через 12 мес у 89% пациентов сохранялось безрецидивное течение, что значимо не отличалось от результатов 1-й группы. Через 32 мес безрецидивный показатель снизился до 84% и не изменялся на всем протяжении наблюдения. Третья группа ($n=29$, 48,4%) включала в себя больных с уровнем ПСА > 20

нг/мл и отличалась наиболее плохими результатами как относительно доли пациентов с ремиссией, так и скорости прогрессирования заболевания. Таким образом, через 12 мес значение безрецидивной выживаемости равнялось 90%, через 2 года оно снизилось до 82%, а 5-летняя выживаемость составила 69%, что достоверно отличается от показателей первых 2 групп (рис.1).

При анализе взаимосвязи между начальным уровнем ПСА и безрецидивной выживаемостью больных после брахитерапии выявлена достоверная

взаимосвязь между концентрацией маркера и вероятностью возникновения рецидива РПЖ. Коэффициент корреляции уровня ПСА и вероятности развития рецидива составил 0,42 ($p=0,025$, метод Спирмена).

Безрецидивная выживаемость по методу Каплана — Майера у больных в зависимости от начального уровня ПСА различалась между 1-й и 3-й и 2-й и 3-й группами ($p=0,0001$ и $0,0256$ соответственно, лог-ранговый критерий). Пятилетняя выживаемость в группе больных с уровнем ПСА < 10 нг/мл составила 94%, от 10 до 20 нг/мл — 89%, > 20 нг/мл — 59%.

На основании практического применения полученных данных оценивали относительную вероятность развития рецидива у больных с различным значением начального уровня ПСА (табл. 4).

Если за единицу вероятности развития рецидива принять вероятность его возникновения у наиболее благоприятной группы больных (значение ПСА < 10 нг/мл), тогда вероятность развития рецидива у больных с уровнем ПСА от 10 до 20 нг/мл в 1,2 раза превосходит таковую в 1-й группе. Данные различия, однако, оказались статистически незначимыми, что не дает права делать вывод о достоверно худшем прогнозе у данной категории пациентов. Вероятность же развития биохимического рецидива у больных 3-й группы со значением ПСА > 20 нг/мл в 2,9 раза пре-

Таблица 3. Распределение пациентов в зависимости от начального значения ПСА

Группа	Уровень ПСА, нг/мл	Число пациентов	
		абс.	%
1-я	0—10	57	46,3
2-я	11—20	36	29,2
3-я	> 20	29	23,5

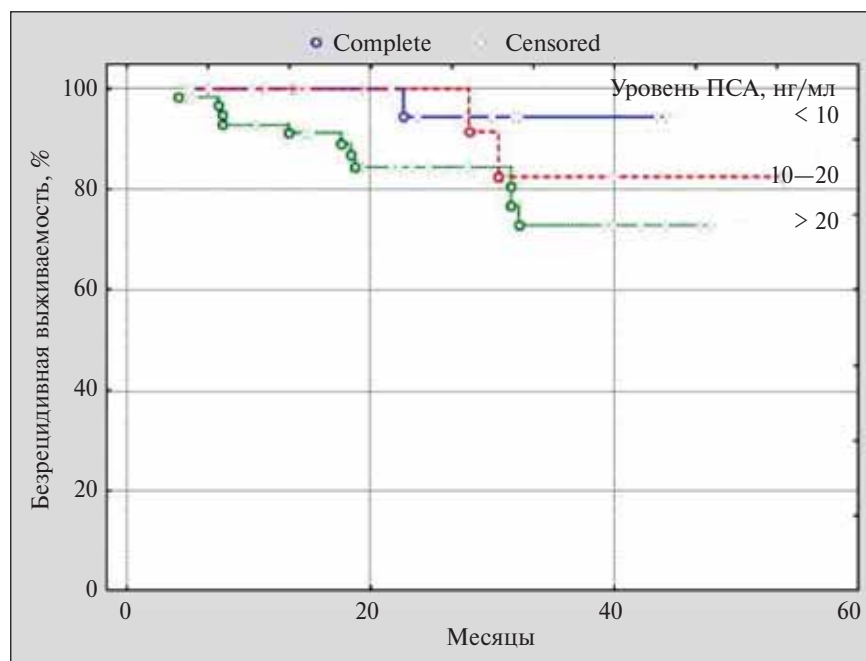


Рис. 1. Показатели выживаемости пациентов без признаков прогрессирования опухоли в зависимости от начального значения ПСА

Таблица 4. Вероятность развития рецидива у больных с различным значением начального уровня ПСА

Группа	Уровень ПСА, нг/мл	Относительная вероятность развития рецидива	p
1-я	10	1	
2-я	10—20	1,2	0,2
3-я	>20	2,9	0,0001

восходит вероятность его развития в 1-й группе.

Возникновение рецидива не всегда означает смерть для данного пациента, поэтому для определения вероятности смерти больного при различном уровне ПСА был проведен сходный анализ. Опухольспецифическая выживаемость у пациентов с уровнем ПСА < 10 нг/мл составила 100%, за все время наблюдения не зафиксировано ни одного смертельного исхода от прогрессирования или рецидивирования РПЖ. Во 2-й группе зарегистрирован 1 случай смерти от прогрессирования РПЖ, опухолюспецифическая выживаемость в ней составила 94%. Наибольшее число всего смертей, обусловленных РПЖ, отмечено в 3-й группе, опухолюспецифическая выживаемость составила 69% (рис. 2).

Достоверно установлено, что у пациентов с уровнем ПСА > 20 нг/мл вероятность смерти от РПЖ в 6,4 раза выше, чем у мужчин с нормальным содержанием ПСА (табл. 5).

Заключение

Начальный уровень ПСА достоверно обуславливает возможность возникновения рецидива у пациентов с РПЖ. Вероятность развития биохимического рецидива у больных с содержанием ПСА > 20 нг/мл в 2,9 раза превосходит таковую у пациентов с уровнем ПСА < 10 нг/мл. Наиболее прогностически значимым являлся уровень маркера более 20 нг/мл. У больных с концентрацией ПСА < 20 нг/мл 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 91%, > 20 нг/мл — 69%. Вероятность смерти от

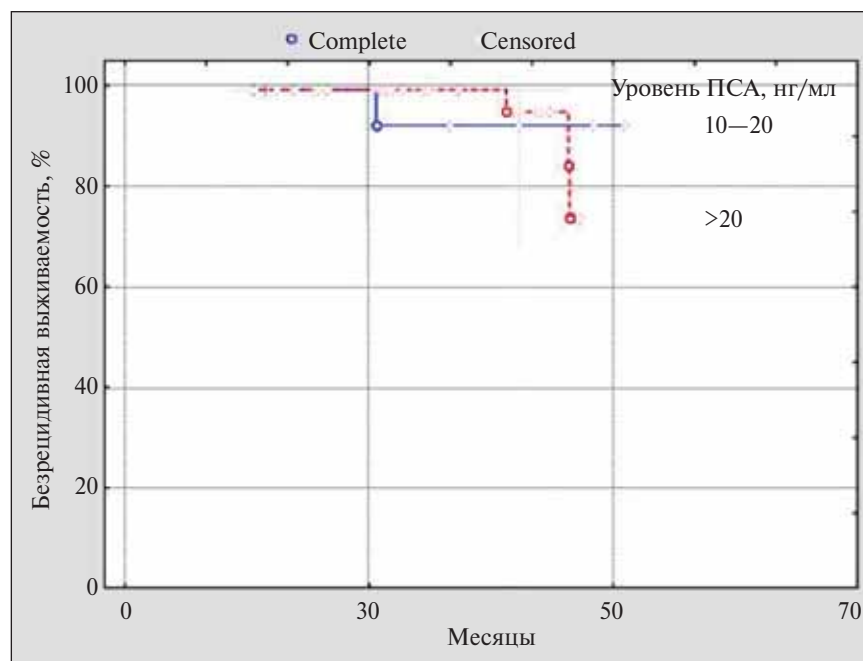


Рис. 2. Показатели опухолюспецифической выживаемости пациентов в зависимости от начального значения ПСА

Таблица 5. Вероятность опухолюспецифической смертности у больных с различным значением начального уровня ПСА

Уровень ПСА, нг/мл	Относительная вероятность развития рецидива	p
<10	1	
10—20	1,9	0,4
> 20	6,4	0,013

РПЖ у пациентов с уровнем ПСА > 20 нг/мл в 6,4 раза выше, чем у мужчин с нормальным показателем ПСА. Пятилетняя опухолюспецифическая выживаемость при уровне ПСА от 10 до 20 нг/мл составила 94%, > 20 нг/мл — 69%.

Таким образом, значение начального ПСА позволяет прогнозировать вероятность наступления биохимического рецидива и смертности у пациентов с РПЖ.

Рекомендуемая литература

1. Алфимов А.Е. Критерии прогнозирования эффективности максимальной андрогенной блокады при терапии распространенного рака предстательной железы. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2002.
2. Каприн А.Д., Подшивалов А.В. Современные аспекты диагностики рака простаты. Андрол генит хирург 2002;(1):39—47.
3. Карякин О.Б., Свиридин Т.В., Цодикова Л.Б. Динамика ПСА при монотерапии Касодексом

- (бикалутамидом) в дозе 150 мг в день у больных местно-распространенным и распространенным РПЖ. Урология 2001;(4):26—8.
4. Лоран О.Б., Пушкарь Д.Ю., Франк Г.А. Простатспецифический антиген и морфологическая характеристика рака предстательной железы. Руководство для врачей. М.: Медицина, 1999.
5. Молчанов О.Е. Динамика показателей гормонального профиля у больных с местно-распространенным

- и диссеминированным РПЖ в процессе гормонально-лучевой терапии. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2004.
6. Пушкарь Д.Ю., Раснер П.И., Скобелев П.П. Современные возможности скрининга рака простаты после оперативного лечения. Обзор. Урология 2001;(6):48—54.
7. Чиссов В.И. Роль простатспецифического антигена в диагностике и мониторинге больных РПЖ: Пособие для врачей. М., 2000.