

[Перейти в содержание Вестника РНЦРР МЗ РФ N8.](#)

Текущий раздел: **Урология**

Использование ПСА как фактора прогноза отдаленных результатов брахитерапии при раке предстательной железы.

Иванов С.А., Каприн А.Д., Хмелевский Е.В., Башмаков В.А., ФГУ «РНЦРР Росмедтехнологий», г. Москва.

Адрес документа для ссылки: http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v8/papers/ivanov_v8.htm

Резюме

В настоящее время внутритканевая лучевая терапия (брахитерапия) входит в стандарты лечения рака предстательной железы. Методы: в исследование включены 123 пациента с диагностированным локализованным и местнораспространенным раком предстательной железы (РПЖ). Возраст больных колебался от 50 до 79 лет. Результаты: на основании данных предоперационного уровня ПСА стало возможным делать статистически значимые выводы о возможности возникновения рецидива в зависимости от исходного уровня ПСА.

Ключевые слова: рак предстательной железы, ПСА, брахитерапия, отдаленные результаты лечения

Ivanov S.A., Kaprin A.D., Khmelevskij E.V., Bashmakov V.A.

PSA as factor of the forecast of the remote brachytherapy results at a prostate cancer

Federal State Enterprise Russian Scientific Center of Roentgenoradiology (Russian Medical Technologies Department)

Summary

Now interstitial beam therapy (brachytherapy) is included into standards of manegments of a prostate cancer. Methods: 123 patients are included in research with diagnosed localized and local advansed prostate cancer. The age of patients was from 50 to 79. Results: on the basis of data of preoperative PSA level it became possible to do statistically significant conclusions about an opportunity of occurrence of relapse depending on initial PSA level.

Keywords: prostate cancer, PSA, late brachytherapy results

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

Брахитерапия рака предстательной железы впервые была представлена много лет назад: вначале Pasteu and Degrais в 1910 г. сообщили об использовании радиевых иглол и затем Flocks и соавторами в 1930 г. применили в качестве имплантанта радиоактивное золото. В 80-х годах

бурное развитие технологий визуализации (УЗИ, КТ, МРТ) и вычислительной техники сделали возможными точное позиционирование игл внутри простаты, а также индивидуальное планирование внедряемых доз радиоактивных веществ. В 1981 году Holm и Gammergaard (Копенгаген, Дания) описали технику трансперинеального доступа под контролем ТРУЗИ с помощью специального шаблона, которая позволила точно располагать иглы внутри простаты. ТРУЗИ представляет собой ультразвуковое исследование, выполняемое с помощью специального высокочастотного ультразвукового датчика особой конструкции через прямую кишку пациента. Сначала методика применялась для биопсии. В 1983 году Hans Holm впервые произвёл «закрытую» имплантацию радиоактивных материалов, используя трансректальное УЗИ. В 1985 Naakon Ragde, M.D., John Blasko, M.D. и Peter Grimm, D.O. развили подход Хольма в Сиэтле, штат Вашингтон. Хорошая клиническая эффективность и малотравматичность брахитерапии сделали её методом выбора в лечении ранних стадий рака простаты.

В настоящее время критериями отбора пациентов для проведения брахитерапии являются:

1. ожидаемая продолжительность жизни более 10 лет;
2. гистологически подтвержденная аденокарцинома простаты;
3. отсутствие метастазов;
4. отсутствие ТУР в анамнезе;
5. объем простаты менее 50 куб.см;
6. ПСА < 50нг/мл.

Пациенты, у которых предварительно была выполнена трансуретральная резекция (ТУР), должны быть исключены из группы для постоянной имплантации из-за высокой дозы радиации на уретру и высокого риска развития недержания мочи в этой группе пациентов.

Характеристика больных.

В исследование включены истории болезней 123 пациентов с диагностированным локализованным и местнораспространенным раком предстательной железы (РПЖ). Возраст больных колебался от 50 до 79 лет (средний возраст $67,3 \pm 6,5$ года): до 60 лет- 50 человек (40,6%), от 61 до 70 лет- 60 человек (48,8%) и старше 70 лет- 13 человек (10,6%).

Диагноз у всех пациентов был верифицирован на основании гистологического заключения 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 первую группу вошли больные локализованным раком предстательной железы с благоприятным прогнозом (критерии ESTRO): стадия T1-T2в, ПСА менее 10нг/мл, индекс Глиссона < 7 (56 человек- 45,5%). Вторую группу составили больные (27 человек- 22%) с промежуточным прогнозом: стадия T1-T2с, ПСА 10-20 нг/мл или индекс Глиссона > 7нг/мл. Третью группу составили больные с неблагоприятным прогнозом: стадия T1-T3, ПСА > 20нг/мл, индекс Глиссона >7 (40 человек- 32,5%). Характеристика больных по распределению на группы представлена на рисунке 1.

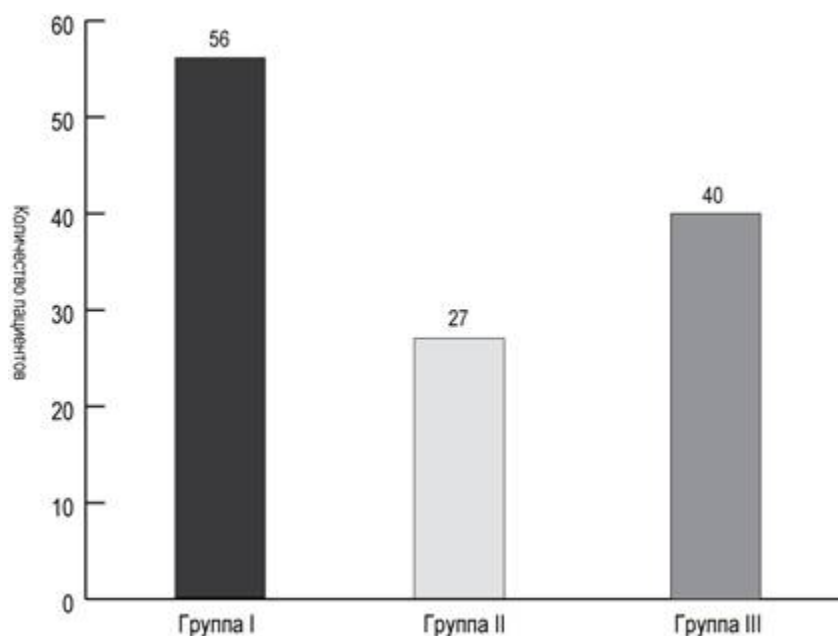


Рисунок 1. Распределение больных в зависимости от группы риска.

Как видно из представленных данных, брахитерапия проводилась в большинстве случаев пациентам с хорошим и промежуточным прогнозом (79,6% больных).

Для оценки прогностического значения уровня ПСА в сыворотке больных РПЖ на исход лечения мы изучили уровень ПСА в разные временны промежутки после лечения у больных данной группы. Динамика оценки проведенного лечения осуществлялась с помощью определения концентрации простатического специфического антигена в сыворотке крови через 3, 6, 12, 18 и 24 месяца после проведения брахитерапии. В сыворотке крови пациентов обследуемой группы уровень ПСА на исходном этапе находился в пределах от 2,1 до 189,0

нг/мл, среднее значение составило 17,51 нг/мл. Значения показателей концентрации ПСА на исходном этапе представлены в таблице 1.

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

	Вся группа	I группа риска	II группа риска	III группа риска
Количество больных	54	25 (46,3 %)	18 (33,3 %)	11 (20,4 %)
Среднее значение ПСА нг/мл	17,51±29,08	6,34±2,28	13,82±3,26	48,9±53,04

В группах больных по прогнозу заболевания уровень ПСА распределился следующим образом. В первой группе больных (благоприятный прогноз) среднее значение ПСА на исходном этапе лечения составило 6,34 нг/мл (от 2,4 до 10,0 нг/мл). Во второй группе больных (промежуточный прогноз) среднее значение ПСА - 13,82 нг/мл (от 10,2 до 22,0 нг/мл). В третьей группе больных (неблагоприятный прогноз) среднее значение ПСА составило 48,9 нг/мл (от 9,7 до 189,0 нг/мл).

Таким образом, видно, что среднее значение концентрации антигена в крови больных первой группы превышало нормальный уровень маркера в 1,6 раза, во второй группе - в 3,4 раза и в третьей группе - в 12,2 раза. Далее нами был проведен анализ результатов ПСА в сыворотке крови больных каждой группы в отдельности за период 18 месяцев наблюдения.

Изменение концентрации ПСА на различных этапах обследования в первой группе больных представлено в таблице 2.

На основании проведенного анализа показателей ПСА в группе больных раком предстательной железы после проведения брахитерапии мы установили следующее. В крови всех пациентов (123 человека) уровень ПСА на этапе 3-х месяцев обследования после брахитерапии снизился более, чем на 50%. Наблюдалась тенденция незначительного повышения уровня ПСА на этапе 6 месяцев обследования во II и III группах, по сравнению с этапом 3 месяцев с последующим снижением уровня ПСА на следующих этапах обследования. У 80,5 % (99 человек) обследуемых пациентов значение антигена менее 1нг/мл (0,01 - 0,9нг/мл) отмечалось уже на этапе 6 месяцев обследования. У 4,9 % больных (6 человек) на этапе 18 месяцев наблюдения зарегистрировано повышение уровня антигена, по сравнению с предыдущими этапами.

Таблица 2. Значение показателей ПСА в группах риска на различных этапах обследования

ПОКАЗАТЕЛЬ	ЭТАПЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ				
	Исх.	3 мес.	6 мес.	12 мес.	18 мес.
Среднее значение ПСА нг/мл у пациентов 1 группы	6,34±2,28	1,34±1,47	0,99±1,06	0,85±0,9	1,35±1,88
Среднее значение ПСА нг/мл у пациентов 2 группы	13,82±3,25	0,89±1,22	1,53±1,97	0,85±0,96	0,32±0,99
Среднее значение ПСА нг/мл у пациентов 3 группы	48,94±53,04	0,23±0,30	0,54±0,82	0,33±0,55	1,46±0,99

После проведения анализа результатов послеоперационного дозиметрического планирования отметим несколько моментов. Непосредственно после процедуры имплантации объем ПЖ, покрытый 100%-ой изодозой (145Гр) составил в среднем 93%. Через 4-6 недель при контрольном исследовании после уменьшения травматического послеоперационного отека этот показатель составил 95%. В этот период у 76% пациентов 100%-ая изодоза (145Гр) охватывала 93-100% от объема ПЖ. Полученные результаты позволяют сделать вывод об эффективности и хорошей переносимости лечения. В группе неблагоприятного и промежуточного прогноза нам удалось добиться снижения уровня ПСА менее 1 нг/мл у 91 и 77,8% соответственно.

После оценки динамики изменения концентрации ПСА во времени, мы оценили безрецидивную выживаемость у пациентов с различным исходным уровнем ПСА.

Таблица 3. Распределение пациентов в зависимости от исходного значения ПСА.

Уровень ПСА	Количество пациентов	
	абс.	%
0-10 нг/мл	57	46,3%
11-20 нг/мл	36	29,2%
Более 20 нг/мл	29	23,5%

В первой группе (46,3%) с уровнем простатического специфического антигена от 0 до 10 нг/мл в течение 12 месяцев безрецидивное течение наблюдалось у всех пациентов. Через 60 месяцев после брахитерапии безрецидивная выживаемость составила 94%. Эти цифры не снижались для данной группы на всем периоде наблюдения. Во вторую группу (29,2%) вошли пациенты с предоперационным уровнем ПСА от 10 до 20 нг/мл. Через 12 месяцев 89% сохраняли безрецидивное течение, что статистически значимо не отличается от результатов первой группы. Через 32 месяца безрецидивный показатель снизился до 84 % и не изменялся на всем протяжении наблюдения. Третья группа (29 пациентов – 48,4%) включала в себя больных с уровнем ПСА более 20 нг/мл и отличалась наиболее плохими результатами, как относительно доли удерживающих ремиссию так и скорости прогрессирования заболевания. Таким образом, через 12 месяцев значение безрецидивной выживаемости составило 90%, через 2 года снизилось до 82%, а пятилетняя выживаемость составила 69%, что статистически значимо отличается от показателей первых двух групп.

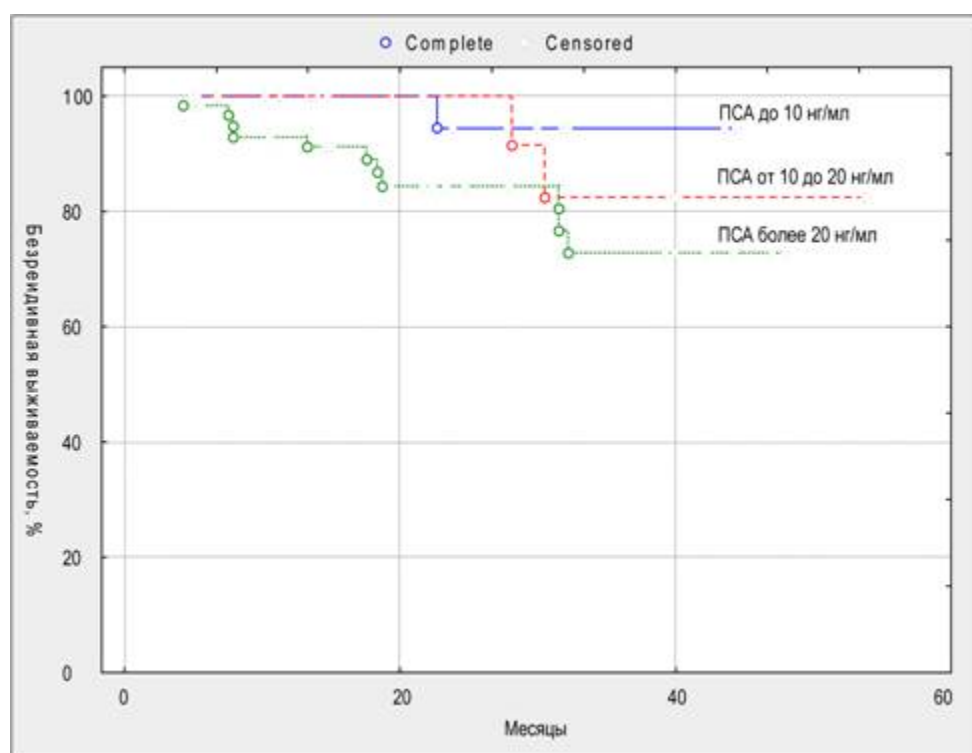


Рисунок 2. Показатели выживаемости пациентов без признаков прогрессирования опухоли в зависимости от исходного значения ПСА.

При анализе взаимосвязи между предоперационным уровнем ПСА и безрецидивной выживаемостью больных после брахитерапии была выявлено статистически достоверной 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-Мейера у больных в зависимости от предоперационным уровнем ПСА различалась между первой и третьей группой и второй и третьей группой ($p=0,0001$ и $p=0,0256$ соответственно, логранговый критерий).

5-летняя выживаемость в группе больных с уровнем ПСА <10 нг/мл составила 94, в группе больных с уровнем ПСА от 10 до 20 нг/мл 89, а в группе пациентов с исходным уровнем ПСА более 20 нг/мл – 59.

Исходя из практического применения полученных данных, мы оценили относительную вероятность развития рецидива у больных с различным значением предоперационного уровня ПСА.

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

Уровень ПСА	Относительная вероятность рецидива	Значение p
ПСА < 10 нг/мл	1	
ПСА от 10 до 20 нг/мл	1.2	0.2
ПСА > 20 нг/мл	2.9	0,0001

Мы приняли за единицу вероятность рецидива у наиболее благоприятно группы больных с уровнем ПСА менее 10 нг/мл. Тогда вероятность развития рецидива у больных с уровнем ПСА от 10 до 20 нг/мл в 1,2 раза превосходит вероятность его развития в первой группе, однако данные различия оказались статистически не значимыми, что не дает нам право говорит о достоверно худшем прогнозе у данной категории пациентов. Вероятность же развития биохимического рецидива у больных третьей группы с ПСА более 20 нг/мл в 2,9 раза превосходит вероятность его развития в первой группе, кроме того данной различие было подтверждено статистически (табл. 4).

Однако развитие рецидива не всегда означает смерть для данного больного, поэтому для определения вероятности смерти больного при различном уровне ПСА мы проделали сходный анализ. Опухолево-специфичная выживаемость у пациентов с уровнем ПСА менее 10 нг/мл составила 100%, за время наблюдения не было ни одного смертельного исхода от прогрессирования или рецидивирования РПЖ. Во второй группе была зарегистрирована 1

смерть от прогрессирования РПЖ, опухолево-специфичная выживаемость в данной группе составила 94%. Более всего смертей, обусловленных РПЖ, было отмечено в третьей группе, опухолево-специфичная выживаемость составила 69%.

Было установлено что, вероятность того, что мужчина с уровнем ПСА более 20 нг/мл умрет от РПЖ в 6,4 раза выше, чем мужчина с нормальным уровнем ПСА, что было также подтверждено статистически.

Таким образом, предоперационный уровень ПСА позволяет делать статистически значимые выводы о возможности возникновения рецидива в зависимости от исходного уровня ПСА. Вероятность развития биохимического рецидива у больных с уровнем ПСА более 20 нг/мл в 2,9 раза превосходит вероятность его развития у больных с уровнем ПСА менее 10 нг/мл. Наиболее прогностически значимым являлся уровень маркера более 20 нг/мл. У больных с концентрацией ПСА менее 20 нг/мл 5-летняя безрецидивная выживаемость составляет 91%, при уровне ПСА более 20 нг/мл – 69%. Вероятность смерти мужчины с уровнем ПСА более 20 нг/мл от РПЖ в 6,4 раза выше, чем мужчины с нормальным уровнем ПСА. 5-летняя опухолево-специфичная выживаемость при уровне ПСА от 10 до 20 нг/мл составляет 94%, при уровне ПСА более 20 нг/мл – 69%. Уровень ПСА у пациентов позволяет прогнозировать вероятность наступления биохимического рецидива и смертности от РПЖ, особенно при его исходном значении более 20 нг/мл.

Литература:

1. Алфимов А.Е. Критерии прогнозирования эффективности максимальной андрогенной блокады при терапии распространенного рака предстательной железы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2002. — 25 с.
2. Каприн А.Д., Подшивалов А.В. Современные аспекты диагностики рака простаты // Андрол. и генит. хирургия. — 2002. — № 1. — С.39-47.
3. Карякин О.Б., Свиридин Т.В., Цодикова Л.Б. Динамики ПСА при моно. терапии Касодексом (бикалутамидом) в дозе 150 мг в день у больных местно-распространенным и распространенным РПЖ // Урология. — 2001. — № 4. — С.26-28.
4. Лоран О.Б., Пушкарь Д.Ю., Франк Г.А. Простат-специфический антиген и морфологическая характеристика рака предстательной железы.// Руководство для врачей. — М.: Медицина, 1999. — 130 с.
5. Молчанов О.Е. Динамика показателей гормонального профиля у больных с местнораспространенным и диссеминированным раком предстательной железы в процессе гормонально-лучевой терапии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 2004. — 27 с.

6. Пушкарь Д.Ю., Раснер П.И., Скобелев П.П. Современные возможности скрининга рака после оперативного лечения: Обзор. // Урология. — 2001. — № 6. — С.48-54.
7. Чиссов В.И. Роль простатспецифического антигена в диагностике и мониторинге больных раком предстательной железы: Пособие для врачей. 292— М., 2000. — 17 с.

© Вестник РНЦРР Минздрава России

© Российский научный центр рентгенорадиологии Минздрава России