

Определение эффективности лечения рака предстательной железы в ближайшие сроки

А.В. Важенин, П.А. Карнаух

ГЛПУ Челябинский областной онкологический диспансер;
клиническая база ФГУ Российский научный центр рентгенорадиологии Росздрава, Москва

DEFINITION OF THE EFFICACY OF PROSTATE CANCER TREATMENT WITHIN THE NEAR TERMS

A.V. Vazhenin, P.A. Karnauh

Chelyabinsk regional oncologic clinic, Russian scientific center of radiology and nuclear medicine, Moscow

In view of necessity to execute the complex estimation of the methods of the prostate cancer (PC) treatment within the near terms, an integral value of the treatment efficacy is suggested — coefficient of the treatment efficacy. To calculate it the one needs to know a value of increase of the prostate specific antigen level, prostate volume, residual urine amount and the value of the scale of estimation of disturbances of urination IPSS for a fixed time. Coefficient of the treatment efficacy is calculated by calculating of the quotient of the product of the values increases by the sum of the valued increases. To standardize estimation of the treatment efficacy, the calculation of scale of the efficacy with evaluating low, medium and high levels of efficacy is performed.

Estimation of the different variants of treatment of PC depending on advance of the pathologic process in 468 patients is executed.

Для оценки прогноза и эффективности лечения рака предстательной железы (РПЖ) широко используют определение уровня простатического специфического антигена (ПСА). Решающим для определения прогноза является определение морфологической структуры опухоли по Глиссону (ПГ), стадии заболевания. По данным С.И. Ткачева [1] и J.M. Michalski [2], основные независимые прогностические факторы у больных локализованным РПЖ — уровень ПСА до начала лечения и ПГ. Для оценки риска метастатического поражения регионарного лимфатического аппарата на основании уровня ПСА, клинической стадии и ПГ А.W. Partin и соавт. [3, 4] предложили таблицы и номограммы, а М. Roach и соавт. [5] — формулу для определения риска поражения лимфатических узлов:

риск позитивных лимфоузлов =
 $2/3 \text{ ПСА} + [(\text{ПГ} - 6) \cdot 10]$,

где ПСА — максимальный уровень простатического специфического антигена до начала лечения, а ПГ — показатель Глиссона, определенный по результатам биопсии. Риск поражения метастазами лимфатических узлов считается высоким, если рассчитанный показатель больше 15%.

Согласно критериям ВОЗ и RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors — критерии оценки ответа опухоли на лечение), предложено изучение непосредственного эффекта лечения по оценке ответа опухоли [6,7]. В соответствии с критериями RECIST выделяют измеряемые и неизменяемые очаги опухолевого поражения. Предстательная железа отнесена к измеряемым очагам. Объективный эффект оценивают путем измерения динамики объема предстательной железы по данным ультразвукового исследования. Для объективизации изменений

клинических проявлений в результате лечения РПЖ Б.П. Матвеевым и соавт. [8] предложено использование международной шкалы оценки расстройств мочеиспускания IPSS.

Однако все вышеуказанные способы оценки эффективности лечения РПЖ не в полной мере характеризуют суть происходящих изменений в результате терапии. Производится оценка биохимических (уровень ПСА) и морфологических показателей (ПГ, размеры первичного очага и метастазов). Эффект лечения со стороны больного (шкала IPSS), так же как и уродинамические расстройства, не оценивают в комплексе с другими показателями.

В связи с этим для получения комплексной оценки эффекта лечения предложен показатель — коэффициент эффективности лечения (КЭЛ), который является интегральной характеристикой изменения уровня общей фракции ПСА, объема предстательной железы, значений по шкале IPSS и количества остаточной мочи в результате лечения. КЭЛ дает возможность оценить результат с учетом морфологических изменений (объем предстательной железы, количество остаточной мочи), функциональных расстройств (количество остаточной мочи, шкала IPSS), биохимических показателей (уровень ПСА), изменения качества жизни (шкала IPSS). Для расчета КЭЛ необходимо знать степень изменения каждого из 4 показателей за определенный промежуток времени.

Для расчета КЭЛ необходимо определить степень изменения каждого из 4 показателей в результате лечения, т. е. до его начала и через определенный равный промежуток времени. Затем производят расчет интегрального показателя — КЭЛ с его оценкой по стандартизованной шкале.

Формула для расчета КЭЛ:

$$\text{КЭЛ} = \frac{\text{произведение прироста величин показателей}}{\text{сумма прироста величин показателей}}$$

$$\text{или КЭЛ} = \frac{\Delta \text{П1} \cdot \Delta \text{П2} \cdot \Delta \text{П3} \cdot \Delta \text{П4}}{\Delta \text{П1} + \Delta \text{П2} + \Delta \text{П3} + \Delta \text{П4}},$$

где $\Delta \text{П1}$ — величина прироста уровня ПСА;
 $\Delta \text{П2}$ — величина прироста объема предстательной железы;
 $\Delta \text{П3}$ — величина прироста количества остаточной мочи;
 $\Delta \text{П4}$ — величина прироста баллов по шкале IPSS.

$$\Delta \text{П} = \frac{\text{П}_\text{н} - \text{П}_\text{т}}{\text{П}_\text{н}},$$

где $\text{П}_\text{н}$ — исходное значение показателя,
 $\text{П}_\text{т}$ — значение показателя через промежуток времени t .

Для стандартизации значений величины КЭЛ рассчитана шкала эффективности лечения. Для этого определены минимальное, промежуточные и максимальные значения коэффициента. Это потребовало расчета соответствующих значений величин прироста каждого из показателей.

Чтобы определить минимальный уровень показателя, исходили из того, что прирост его должен быть минимальным целым числом (т. е. 1). Для расчета промежуточных значений показателя изменяемую его часть разделили на 3 равные доли, определив низкий, средний и высокий уровни.

$\Delta \text{ПСА}$ рассчитана с учетом того, что величина ПСА может изменяться от 0 до максимальной клинически значимой величины 150 нг/мл.

Изменение объема простаты ($V_{\text{прост}}$) рассчитано на основании того, что максимальный ее объем практически не превышает 100 см³, а нормальный объем — порядка 25 см³.

Количество остаточной мочи ($V_{\text{ом}}$) редко, по нашим данным, переходит границы 300 мл. Это значение принято за максимальное. Минимальное значение этого показателя равно 0.

Количество баллов по шкале IPSS варьирует от максимальной ее величины — 35 баллов до минимальной — 0.

Ниже рассчитаны значения для шкалы эффективности лечения.

$$\text{КЭЛ}_{\text{min}} = \frac{\Delta \text{ПСА}_{\text{min}} \cdot \Delta V_{\text{простmin}} \cdot \Delta V_{\text{омmin}} \cdot \Delta \text{IPSS}_{\text{min}}}{\Delta \text{ПСА}_{\text{min}} + \Delta V_{\text{простmin}} + \Delta V_{\text{омmin}} + \Delta \text{IPSS}_{\text{min}}};$$

$$\text{КЭЛ}_{\text{пром1}} = \frac{\Delta \text{ПСА}_{\text{пром1}} \cdot \Delta V_{\text{простпром1}} \cdot \Delta V_{\text{омпром1}} \cdot \Delta \text{IPSS}_{\text{пром1}}}{\Delta \text{ПСА}_{\text{пром1}} + \Delta V_{\text{простпром1}} + \Delta V_{\text{омпром1}} + \Delta \text{IPSS}_{\text{пром1}}};$$

$$\text{КЭЛ}_{\text{max}} = \frac{\Delta \text{ПСА}_{\text{max}} \cdot \Delta V_{\text{простmax}} \cdot \Delta V_{\text{омmax}} \cdot \Delta \text{IPSS}_{\text{min}}}{\Delta \text{ПСА}_{\text{max}} + \Delta V_{\text{простmax}} + \Delta V_{\text{омmax}} + \Delta \text{IPSS}_{\text{max}}}.$$

Таким образом, получен ряд значений шкалы эффективности лечения: 0,00000000572 — 0,00707 — 0,0586696 — 0,2. Увеличение значения шкалы соответствует увеличению величины коэффициента эффективности лечения. В результате значения показателя от 0 до 0,007 можно считать низкими, от 0,008 до 0,06 — средними и выше 0,06 — высокими.

Коэффициент эффективности лечения РПЖ в группах сравнения

Группа больных	Величина КЭЛ по методам лечения				Число больных
	Г	Л	ГЛ	ГЛТ	
1-я (I–II стадия)	0,0084	0,0027	0,0181	0,0540	69
2-я (III стадия)	0,0297	0,0365	0,0486	0,0718	205
3-я (IV стадия, местно-распространенная)	0,0427	0,0226	0,0282	0,0653	102
4-я (IV стадия, диссеминированная)	0,0380	0,0225	0,0456	0,0591	92

Примечание. Г — гормональная терапия; Л — лучевая терапия; ГЛ — гормоно-лучевое лечение; ГЛТ — гормоно-лучевое лечение + терморadioмодификация.

Изучены результаты лечения с использованием предложенного способа у 468 больных РПЖ в зависимости от метода лечения и стадии заболевания. Произведена группировка больных в зависимости от распространенности заболевания: 1-я группа — локализованный РПЖ (I и II стадии), 2-я группа — III стадия, 3-я группа — местно-распространенный РПЖ IV стадии, 4-я группа — генерализованный РПЖ. Выявлена эффективность гормонального, лучевого, гормоно-лучевого лечения с использованием терморadioмодификации и без нее (см. табл.).

Аналогичное исследование по изучению ближайших результатов лечения РПЖ проведено В.В. Метелевым (2005). В качестве критериев оценки эффективности лечения использованы уровень ПСА, объем предстательной железы и размер регионарных лимфатических узлов. Сделан вывод о том, что терморadioмодификация более эффективна, чем лучевое лечение при местно-распространенном процессе, что соответствует данным II и III групп нашего исследования. При локализованных формах эффективность терморadioмодификации не столь заметна, что объясняется более выраженным радиомоди-

фицирующим действием гипертермии при больших объемах опухолевой массы с большей фракцией гипоксических клеток у больных с местно-распространенным опухолевым процессом. Наши исследования подтверждают этот вывод. Действительно, в 1-й группе (локализованный РПЖ) ближайшая эффективность терморадимодификации наименьшая (рис. 1).

Вторым по эффективности методом лечения при оценке ближайших результатов является гормоно-лучевое лечение. Одинаково высокая эффективность данного метода лечения получена у больных при III стадии заболевания и при наличии отдаленных метастазов — 2-я и 4-я группы (рис. 2).

Это подтверждает точку зрения многих авторов о том, что комплексный подход в лечении наиболее эффективен при распространенных формах РПЖ, а для лечения локализованных форм нужно выбирать другие методы лечения [8]. Опросы, проведенные среди урологов и онкологов, показали, что 64–80% урологов предпочитают использовать при локализованном раке хирургическое вмешательство, а 92% радиационных онкологов — лучевую терапию (Ruutu M. и соавт., 1999; Denis L.J., 2000; Hanna C.L. и соавт., 2002).

Нами установлено, что лучевая терапия в монорежиме наиболее эффективна при оценке ближайших результатов при III и IV стадиях РПЖ — 2–4-я группы (рис. 3). Данный метод лечения у пациентов с локализованным РПЖ при оценке в ближайшие сроки неэффективен в связи с тем, что уменьшение показателей оценки эффекта происходит в меньшей степени, чем в других группах больных.

Применение гормонотерапии в монорежиме наиболее эффективно у больных в IV стадии заболе-

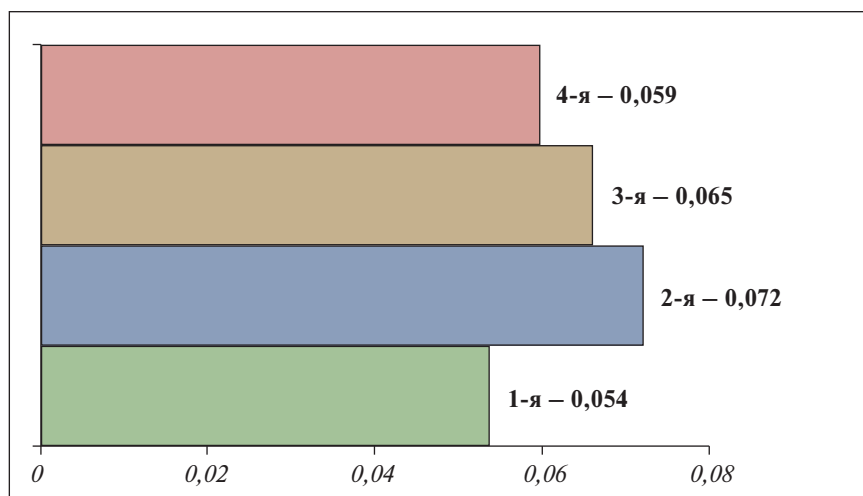


Рис. 1. Эффективность гормоно-термолучевого лечения в группах

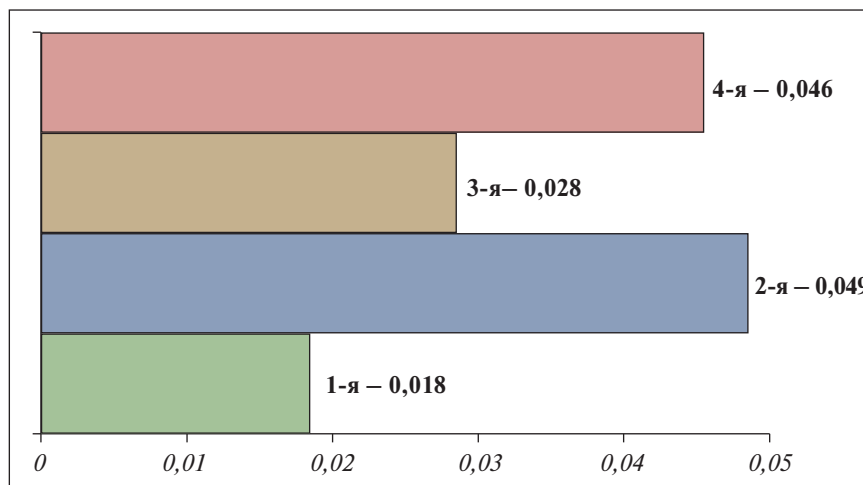


Рис. 2. Эффективность гормоно-лучевого лечения в группах

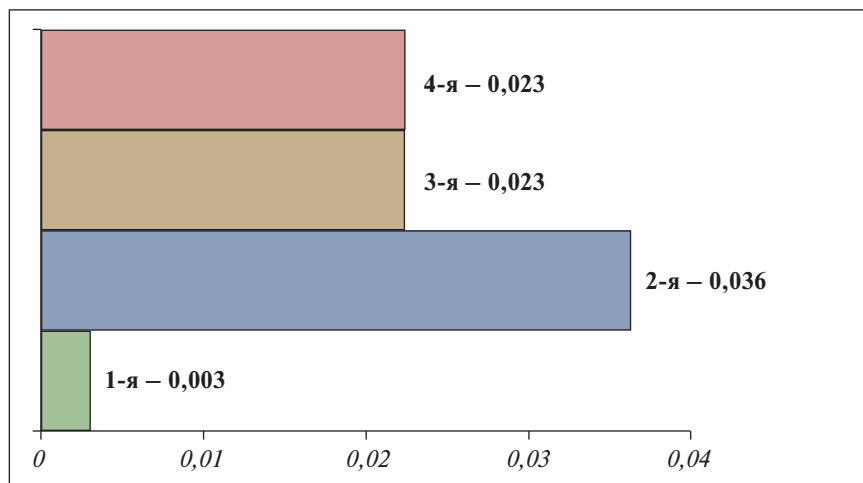


Рис. 3. Эффективность лучевого лечения в группах

вания (рис. 4). Использование гормонотерапии при локализованном РПЖ не оправдывает себя при оценке ближайших результатов.

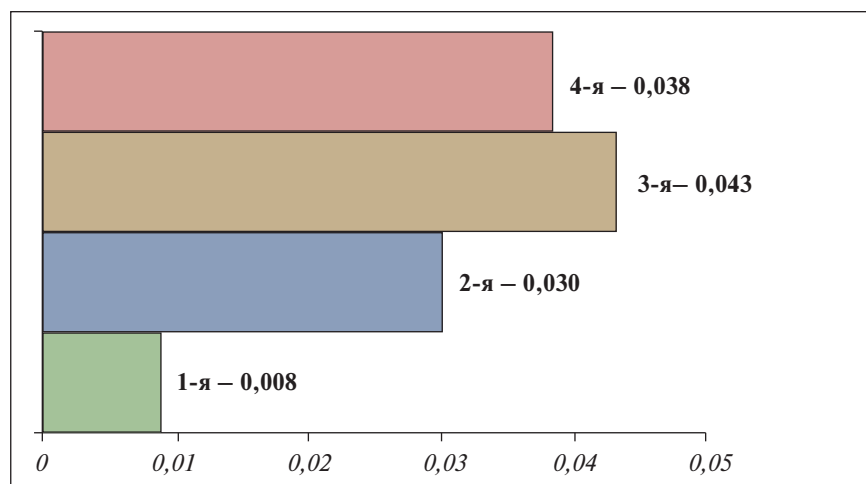


Рис. 4. Эффективность гормонального лечения в группах

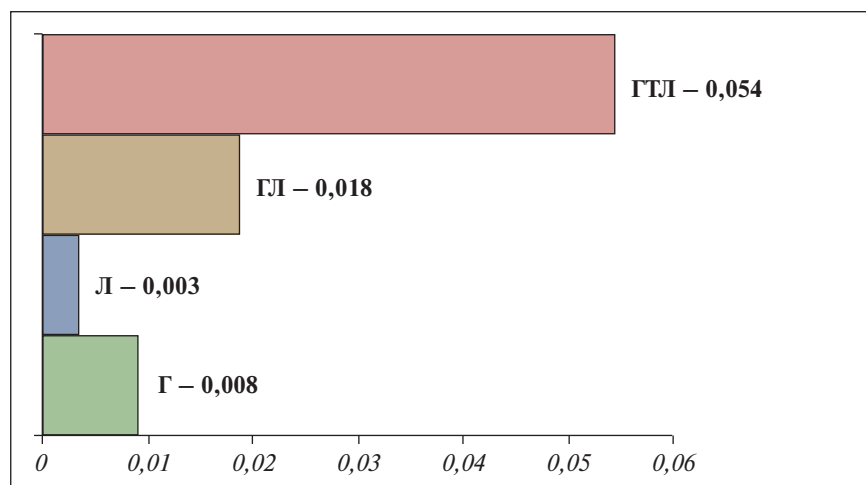


Рис. 5. Интегральный показатель эффективности лечения в ближайшие сроки больных 1-й группы

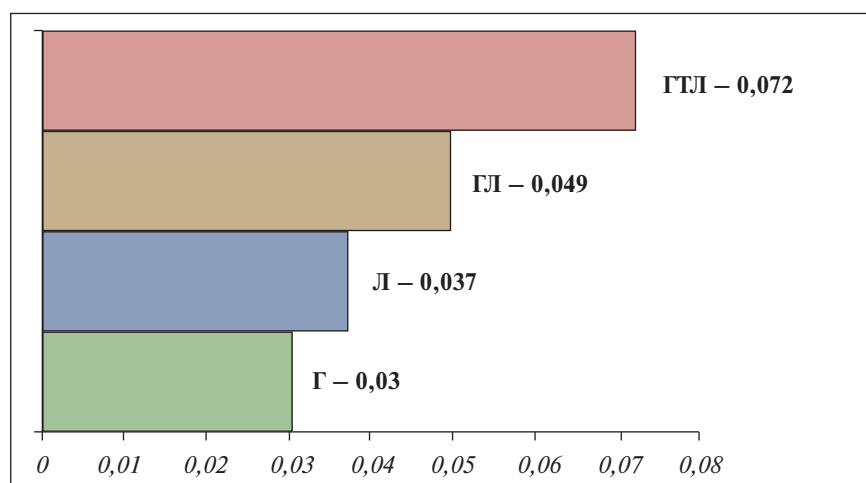


Рис. 6. Интегральный показатель эффективности лечения в ближайшие сроки больных 2-й группы

Рассмотрев возможности каждого из методов лечения, мы определили показания к их применению

нию в зависимости от стадии заболевания. Для этого была рассчитана и изучена величина интегрального коэффициента эффективности лечения для каждого варианта лечения исходя из распространенности патологического процесса.

При локализованном РПЖ (1-я группа) результаты эффективности лечения в ближайшие сроки представлены на рис. 5.

Установлено, что терморадимодификация значительно улучшает результаты лечения локализованного РПЖ в ближайшие сроки (КЭЛ=0,054), опережая гормоно-лучевую (КЭЛ=0,018), гормональную (КЭЛ=0,008) и лучевую (КЭЛ=0,003) терапию. Это не случайно, поскольку термальный компонент кроме радиомодифицирующего эффекта имеет и резко выраженный противовоспалительный. Известно, что гипертермию активно применяют в урологической практике для лечения хронических воспалительных заболеваний в предстательной железе. Об этом имеется множество сообщений в периодической печати (Аполихин О. И., 1997; Ощепков В.Н. и соавт., 1999). Таким образом, кроме необходимого терапевтического радиомодифицирующего эффекта, термальный компонент уменьшает вероятность развития воспалительной постлучевой реакции, что проявляется в уменьшении ирритативной симптоматики и инфравезикальной обструкции. С другой стороны, проводя лучевую терапию в монорежиме при начальных стадиях заболевания, когда объем опухоли небольшой, сложно добиться существенного уменьшения ее размера (Метелев В.В., 2005), в то же время негативный эффект лучевого воздействия присутствует.

При III стадии РПЖ (2-я группа) применение терморадимодификации по-прежнему дает наилуч-

шие ближайшие результаты (КЭЛ=0,072). Вторую позицию занимает гормоно-лучевая терапия (КЭЛ=0,049). Лучевая терапия по эффективности (КЭЛ=0,037) несколько опережает гормональное лечение (КЭЛ=0,030) за счет более выраженного местного эффекта, в то же время для получения эффекта от гормональной терапии необходимо более длительное лечение (рис. 6).

Дальнейший анализ результатов лечения по группам убедил нас в том, что ближайшая эффективность лечения с использованием терморадимодификации не зависит от распространенности процесса (рис. 7, 8). При наличии как местных метастазов, так и отдаленных термальный компонент существенно улучшает результаты лечения в ближайшие сроки (КЭЛ=0,065 в 3-й группе и КЭЛ=0,059 – в 4-й). Это достигается как за счет увеличения радиопоражаемости опухоли, так и посредством нивелирования лучевых реакций в связи с противовоспалительным эффектом нагревания. Лучевая терапия приводит к худшим результатам лечения (КЭЛ=0,023 в 3-й и 4-й группах). Гормональное и гормоно-лучевое лечение занимают промежуточное положение по эффективности (КЭЛ=0,043 – в 3-й, КЭЛ=0,038 – в 4-й группах и КЭЛ=0,028 – в 3-й, КЭЛ=0,046 – в 4-й группах соответственно).

Таким образом, разработанный способ оценки эффективности лечения РПЖ является комплексным объективным показателем, позволяющим оце-

нить качество лечения с учетом морфологических, биохимических, уродинамических характеристик и качества жизни пациента. Простота расчета данного метода позволяет рекомендовать его для широкого практического применения.

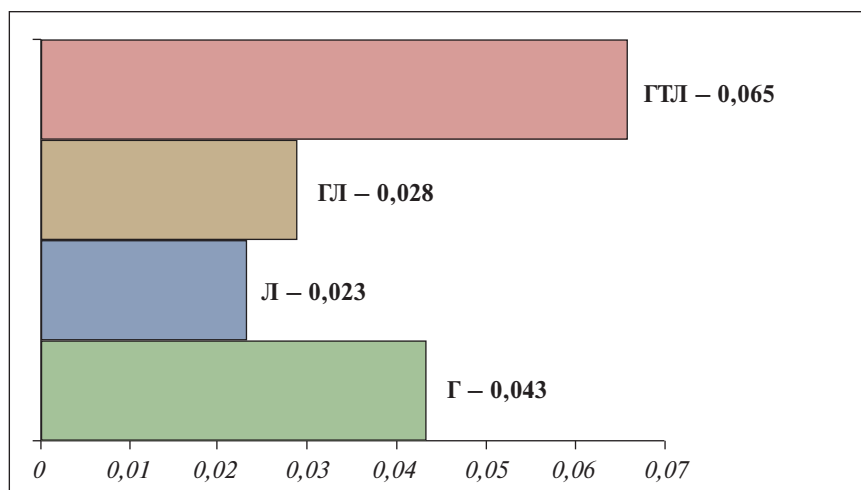


Рис. 7. Интегральный показатель эффективности лечения в ближайшие сроки больных 3-й группы

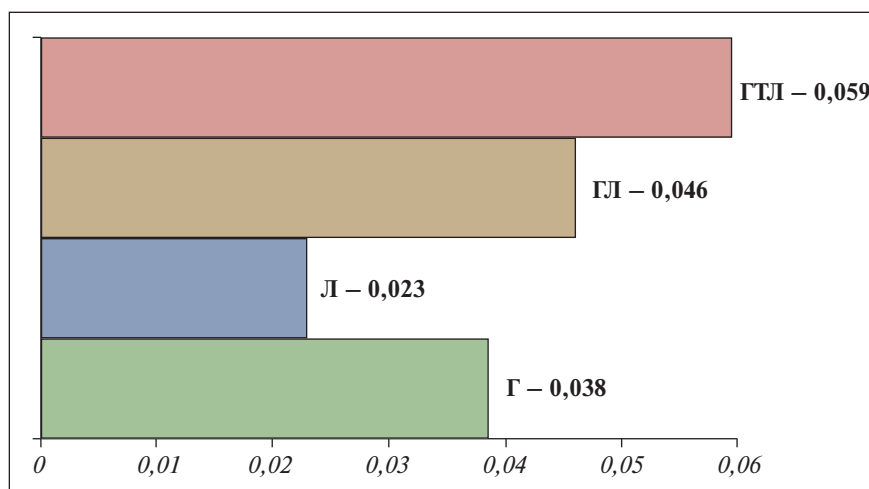


Рис. 8. Интегральный показатель эффективности лечения в ближайшие сроки больных 4-й группы

Литература

1. Ткачев С.И. Лучевая терапия рака предстательной железы. Клиническая онкоурология. Под ред. Б.П. Матвеева. М., Вердана; 2003. с. 525–46.
2. Michalski J.M. External beam radiation therapy. Prostate cancer: Principles and practice. Ed. by P.W. Kantoff, P.R. Carroll, A.V. D'Amico. Philadelphia, Baltimore, LWW; 2002. p. 317–35.
3. Partin A.W., Yoo J., Carter H. et al. The use of prostate specific antigen clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. J Urol 1993;150:110–14.
4. Partin A.W., Kattan M.W., Subong E.N. et al. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer: a multi-institutional update. JAMA 1997;18:1445–51.
5. Roach M., Pickett B., Rosenthal S.A. et al. Defining treatment margins for six field conformal irradiation of localized prostate carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1994;28:267–75.
6. WHO handbook for reporting results of cancer treatment. Geneva (Switzerland). World Health Organization Offset Publication _ 48. Geneva; 1979.
7. Therasse P., Arbuuck S.G., Eisenhauer E.A. et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. J Natl Cancer Inst 2000;92(3):205–16.
8. Матвеев Б.П., Бухаркин Б.В., Матвеев В.Б. Рак предстательной железы. М.; 1999.