

СПОСОБ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А.В. Важенин, П.А. Карнаух

ГЛПУ «Челябинский областной онкологический диспансер» – Клиническая база ФГУ «Российский научный центр рентгенодиагностики Росздрава»

Предложен интегральный показатель эффективности лечения – «коэффициент эффективности лечения». Для его расчета используется величина прироста уровня простатспецифического антигена, объема предстательной железы, количества остаточной мочи и величины шкалы оценки расстройств мочеиспускания IPSS за определенное время. Произведена оценка различных вариантов лечения РПЖ в зависимости от распространенности патологического процесса у 468 больных.

Ключевые слова: рак предстательной железы, комбинированное лечение, оценка эффективности лечения.

METHOD FOR ASSESSMENT OF PROSTATE CANCER TREATMENT EFFICACY

A.V. Vazhenin, P.A. Karnaukh

Chelyabinsk Regional Cancer Center of the Russian Scientific Center of Roentgenology

The integral parameter of treatment efficacy (treatment efficacy coefficient) has been proposed. To calculate this coefficient, such parameters as the prostate specific antigen level, prostate size, amount of residual urine and urination disorder assessment scale (IPSS) for a certain time are used. The assessment of various methods for treatment of prostate cancer has been done with respect to the extent of tumor involvement in 468 patients.

Key words: prostate cancer, combined modality treatment, treatment efficacy assessment.

Известны общепризнанные способы оценки эффективности лечения рака предстательной железы (РПЖ). Для оценки прогноза и эффективности лечения широко используют уровень простатспецифического антигена (ПСА), определение морфологической структуры опухоли по Глиссону (ПГ), стадию заболевания. Основными независимыми прогностическими факторами у больных локализованным раком предстательной железы являются уровень простатспецифического антигена до начала лечения и показатель Глиссона [7, 10]. С целью оценки риска метастатического поражения регионарного лимфатического аппарата на основании уровня ПСА, клинической стадии и ПГ предложены таблицы и номограммы, а также формулы для определения риска поражения лимфатических узлов [11–13]:

риск позитивных лимфоузлов = $\frac{2}{3}$ ПСА + $[(\text{ПГ} - 6) \times 10]$, где ПСА – максимальный уровень простатспецифического антигена до начала лечения, а ПГ – показатель Глиссона, определенный по результатам биопсии. Риск поражения метастазами лимфатических узлов считается высоким, если рассчитанный показатель больше 15 %.

Предложено изучение непосредственного эффекта лечения по оценке ответа опухоли

согласно критериям ВОЗ и RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors – критерии оценки ответа опухоли на лечение) (WHO, 1979) [15, 16]. Согласно критериям RECIST выделяются измеряемые и неизменяемые очаги опухолевого поражения. К измеряемым очагам отнесена предстательная железа. Объективный эффект оценивают путем измерения динамики объема предстательной железы по данным ультразвукового исследования. Для объективизации клинических проявлений рака предстательной железы применяется международная шкала оценки расстройств мочеиспускания IPSS [3].

Недостатком используемых способов определения эффективности лечения рака предстательной железы является неполная характеристика происходящих изменений в результате лечения. Как правило, производят оценку биохимических (ПСА) и морфологических показателей (показатель Глиссона, размеры первичного очага и метастазов). Субъективную оценку эффекта лечения со стороны больного (шкала IPSS) не оценивают в комплексе с другими показателями. Оценку уродинамических расстройств различными способами производят обособленно.

В связи с этим предложено для практического повседневного применения оценки

качества лечения рака предстательной железы в ближайшие сроки комплексное использование следующих показателей: уровень общей фракции ПСА, объем предстательной железы, оценка по шкале IPSS и количество остаточной мочи. Использование этих четырех показателей 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 получения интегральной оценки эффективности лечения целесообразно использование «коэффициента эффективности лечения» (КЭЛ), который включает в себя все четыре показателя. Для расчета КЭЛ необходимо знать степень изменения каждого из четырех показателей за определенный промежуток времени.

Сущность предлагаемого способа заключается в определении четырех показателей (уровень ПСА, объем предстательной железы, количество остаточной мочи, значение шкалы IPSS) до лечения и через интересующий промежуток времени после. Затем производится расчет интегрального показателя – коэффициента эффективности лечения с его оценкой по стандартизированной шкале, при этом необходимо знать величину каждого показателя до начала лечения и через определенное время после его начала. Формула для расчета КЭЛ:

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

или:

$$\text{КЭЛ} = \frac{\Delta \text{П1} \cdot \Delta \text{ВП2} \cdot \Delta \text{ВП3} \cdot \Delta \text{П4}}{\Delta \text{П1} + \Delta \text{П2} + \Delta \text{П3} + \Delta \text{П4}},$$

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.

$$\Delta \text{П} = \frac{\text{П}_н - \text{П}_л}{\text{П}_н},$$

где $\text{П}_н$ – исходное значение показателя, $\text{П}_л$ – значение показателя через промежуток времени t .

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

Для определения минимального уровня 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 уровень. $\Delta \text{ПСА}$ рассчитана, исходя из того, что изменение величины простатспецифического антигена возможно от 0 до максимальной клинически значимой величины 150 нг/мл. Изменение объема простаты рассчитано исходя из того, что максимальный объем простаты редко превышает 100 см³, а нормальный ее объем порядка 25 см³. Количество остаточной мочи редко, по нашим данным, превышает 300 мл, это значение принято за максимальное. Минимальное значение этого показателя равно 0. Изменения количества баллов по шкале IPSS возможны от максимальной ее величины – 35 баллов до минимальной – 0. Затем рассчитаны значения для шкалы эффективности лечения:

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

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

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

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.

Изучены результаты лечения с использованием предложенного способа у больных раком предстательной железы в зависимости от метода лечения и стадии заболевания. Определена эффективность лечения больных с локализованным РПЖ (I–II стадия), РПЖ III стадии, раком простаты IV стадии – местно-распространенная

Таблица

Коэффициент эффективности лечения РПЖ в группах сравнения

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

и генерализованная формы при проведении гормонального лечения, лучевого, гормонолучевого, гормонолучевого с использованием терморадимодификации (таблица).

Анализ результатов лечения показывает, что терморадимодификация более эффективна, чем лучевое лечение при местно-распространенном процессе, что соответствует II и III группам нашего наблюдения. При локализованных формах эффективность ГТЛ не столь выражена, что объясняется более выраженным радиомодифицирующим действием гипертермии при больших объемах опухолевой массы с большей фракцией гипоксических клеток у больных с местно-распространенной опухолью. Соответственно, в первой группе (локализованный РПЖ) ближайшая эффективность этого вида комбинированного лечения наименьшая.

Вторым по эффективности методом лечения при оценке в ближайшие сроки является гормонолучевое лечение. Одинаково высокая эффективность данного метода лечения получена у больных при III стадии заболевания и при наличии отдаленных метастазов. Полученные данные подтверждают точку зрения многих авторов о том, что комбинированный комплексный подход в лечении наиболее эффективен при распространенных формах РПЖ, а для лечения локализованных форм нужно выбирать другие методы противоопухолевого воздействия [2–4, 14]. Опросы, проведенные среди специалистов, занимающихся этой проблемой, показали, что 64–80 % урологов предпочитают использовать при локализованном раке хирургическое вмешательство, а 92 % радиационных онкологов – лучевую терапию [8, 9, 14].

Лучевая терапия в монорежиме наиболее эффективна при оценке ближайших результа-

тов при III и IV стадиях РПЖ (II–IV группы). Данный метод лечения у пациентов с локализованным РПЖ при оценке в ближайшие сроки не дает значительной эффективности в связи с тем, что уменьшение показателей оценки эффекта происходит в меньшей степени, чем в других группах больных. Гормонотерапия в монорежиме наиболее эффективна при IV стадии заболевания.

Рассмотрев возможности каждого из методов лечения, считаем необходимым определить показания к их применению в каждой из групп сравнения. Для этого необходимо изучить величину интегрального «коэффициента эффективности лечения», полученную в результате изучения эффективности лечения в ближайшие сроки.

В результате установлено, что терморадимодификация значительно улучшает результаты лечения локализованного РПЖ в ближайшие сроки (КЭЛ=0,054), опережая гормонолучевую (КЭЛ=0,018), гормональную (КЭЛ=0,008) и лучевую терапию (КЭЛ=0,003). Это не случайно, поскольку термальный компонент, кроме радиомодифицирующего эффекта, имеет и резко выраженный противовоспалительный. Известно, что гипертермия активно применяется в урологической практике для лечения хронических воспалительных заболеваний в предстательной железе [1, 6]. 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, проведение лучевой терапии в монорежиме при начальных стадиях заболева-

ния, когда объем опухоли небольшой, сложно добиться существенного уменьшения ее размера [5], в то же время негативный эффект лучевого воздействия присутствует.

Во II группе применение терморациомодификации также обеспечивает наилучшие ближайшие результаты (КЭЛ=0,072). Вторую позицию занимает гормонолучевая 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 время как для получения эффекта от гормональной терапии необходимо более длительное лечение.

Дальнейший анализ результатов лечения по группам больных показал, что ближайшая эффективность лечения с использованием терморациомодификации не зависит от распространенности процесса (таблица). Как при наличии местно-распространенного, так и диссеминированного процесса ГТЛ существенно улучшает результаты лечения в ближайшие сроки (III группа – КЭЛ=0,065, IV группа – КЭЛ=0,059). Лучевая терапия приводит к худшим результатам лечения (КЭЛ=0,023 в III и IV группах). Гормональное и гормонолучевое лечение занимают промежуточное положение по эффективности.

Предложенный показатель оценки эффективности лечения РПЖ в ближайшие сроки – «коэффициент эффективности лечения» – является комплексной оценкой, позволяющей дать объективную характеристику метода лечения с учетом морфологических, биохимических, уродинамических критериев и субъективного состояния больного, и может быть использован для определения качества лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аполихин А.В., Сивков С.Д., Дорофеев В.Н. и др. Трансуретральная радиочастотная термодеструкция как метод выбора у больных доброкачественной гиперплазией простаты с высокой степенью операционного риска и наличием цистостомы (или выраженной инфравезикальной обструкцией при сохраненном мочеиспускании) // Урология и нефрология. 1997. № 2. С. 35–41.
2. Карякин О.Б. Стандарты в лечении различных стадий рака предстательной железы // Практическая онкология. 2001. Т. 6, № 2. С. 24–27.
3. Матвеев Б.П., Бухаркин Б.В., Матвеев В.Б. Рак предстательной железы. М., 1999. 153 с.
4. Матвеев Б.П., Бухаркин Б.В., Ткачев С.И. Рак предстательной железы // Клиническая онкоурология / Под ред. Б. П. Матвеева. М.: Вердана, 2003. С. 433–606.
5. Метелев В.В. Место лучевой терапии в комбинированном лечении больных раком предстательной железы: Дис. д-ра мед. наук. СПб., 2005. 255 с.
6. Ощепков В.Н., Дарий Е.В., Сивков А.В. и др. Трансректальная микроволновая гипертермия в комплексном лечении больных распространенным раком предстательной железы // Материалы пленума правления Российского общества урологов. Омск, 1999. С. 189–190.
7. Ткачев С.И. Лучевая терапия рака предстательной железы // Клиническая онкоурология / Под ред. Б.П. Матвеева. М.: Вердана, 2003. С. 525–546.
8. Denis L.J. The role of active treatment in early prostate cancer // Radiat. Oncol. 2000. Vol. 57, № 3. P. 251–258.
9. Hanna C.L., Mason M.D., Donovan J.L. et al. Clinical oncologist favour radical radiotherapy for localized prostate cancer: a questionnaire survey // B. J. U. Int. 2002. Vol. 90, № 6. P. 558–560.
10. 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. 317–335.
11. 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. Vol. 150. P. 110–114.
12. 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. Vol. 18. P. 1445–1451.
13. 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. Vol. 28. P. 267–275.
14. Ruutu M., Salo J., Nordling S. et al. Prostate cancer – the snowball is rolling // Ann. Chir. Gynaecol. 1999. Vol. 88, № 1. P. 5–8.
15. Therasse P., Arbuck S.G., Eisenhauer E.A. et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors // J. Natl. Cancer. Inst. 2000. Vol. 92, № 3. P. 205–216.
16. WHO handbook for reporting results of cancer treatment. Geneva (Switzerland): World Health Organization Offset Publication № 48, 1979.

Поступила 19.02.08