

# 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 «закрытую» 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 неoadьювантной 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 представ-

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	Группа риска		
	1-я	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

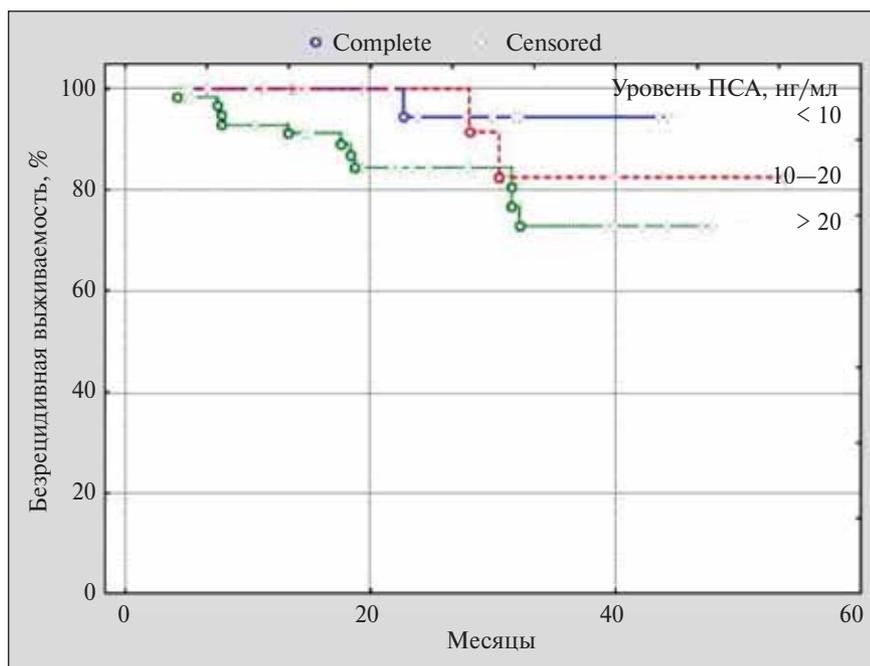


Рис. 1. Показатели выживаемости пациентов без признаков прогрессирования опухоли в зависимости от начального значения ПСА

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

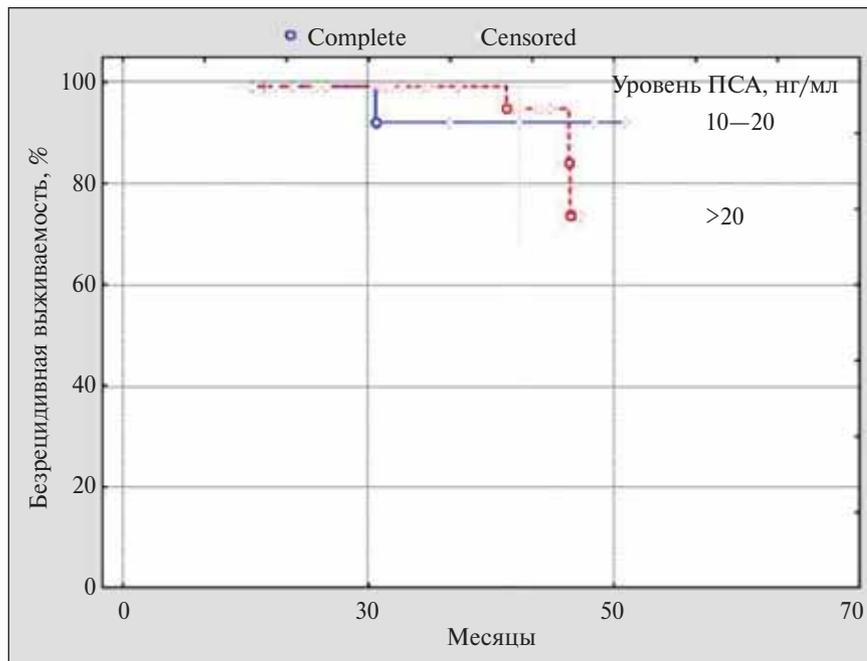
восходит вероятность его развития в 1-й группе.

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**

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

- (бикалутамидом) в дозе 150 мг в день у больных местно-распространенным и распространенным РПЖ. Урология 2001;(4):26—8.
- Лоран О.Б., Пушкарь Д.Ю., Франк Г.А. Простатспецифический антиген и морфологическая характеристика рака предстательной железы. Руководство для врачей. М.: Медицина, 1999.
- 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.
- Пушкарь Д.Ю., Раснер П.И., Скобелев П.П. Современные возможности скрининга рака простаты после оперативного лечения. Обзор. Урология 2001;(6):48—54.
- Чиссов В.И. Роль простатспецифического антигена в диагностике и мониторинге больных РПЖ: Пособие для врачей. М., 2000.