

Г.М. Жаринов, Н.Ю. Некласова, А.А.Зимин

КЛИНИЧЕСКОЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИСХОДНОГО ВРЕМЕНИ УДВОЕНИЯ ПРОСТАТ- СПЕЦИФИЧЕСКОГО АНТИГЕНА У БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ФТГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий»
Минздрава России, Санкт-Петербург

В диагностике и лечении рака предстательной железы (РПЖ) большое значение играют кинетические параметры простат-специфического антигена (ПСА). Оценка времени удвоения ПСА (ВУПСА) может применяться для мониторинга эффективности лечения и для прогнозирования исходов заболевания. Целью настоящего исследования является анализ ВУПСА в зависимости от распространенности РПЖ, а также исследование влияние исходных значений этого показателя на общую выживаемость больных. В исследование включены 336 больных РПЖ, у которых до начала лечения по двум последовательным значениям ПСА удалось определить ВУПСА. У 111 больных РПЖ был локализованным ($T_{3-4}N0M0$ и $T_{1-4}N1M0$), у 90 — местнораспространенным ($T_{1-2}N0M0$) и у 135 — генерализованным ($T_{1-4}N_{1-2}M_1$).

Результаты: Медиана ВУПСА в группе больных генерализованным процессом (2,93 мес.) была достоверно меньше по сравнению с группами локализованного и местнораспространенного РПЖ (15,2 и 13,2 мес. соответственно). Анализ долгосрочных результатов лечения выявил связь ВУПСА и показателей выживаемости: чем меньше ВУПСА, тем хуже показатели выживаемости.

Ключевые слова: рак предстательной железы, общая выживаемость, время удвоения простат-специфического антигена.

Рак предстательной железы (РПЖ) относится к наиболее часто встречающимся опухолям у мужчин. Наблюдается разрыв между заболеваемостью и смертностью от РПЖ [8]. Исследование уровня простат-специфического антигена (ПСА) используется с 1994 г. и с тех пор этот параметр стал важным для верификации диагноза [10]. Без учета других клинических данных уровень ПСА не является фактором прогноза [3]. Существует целый ряд кинетических показателей на основе уровня ПСА, среди которых время удвоения ПСА (ВУПСА) представляет особый интерес, так как этот показатель коррелирует с экспоненциальным ростом опухоли [5]. Ценность ВУПСА высока при значениях ПСА < 10 нг/мл [9].

Важными являются исследования о прогностической роли исходных параметров ВУПСА и его значения для оценки эффективности проводимого лечения. По этой проблеме имеются противоречивые данные. В небольшом исследовании (n=99) приводятся данные о значимости исходных показателей ВУПСА в определении безрецидивной выживаемости у больных после дистанционной лучевой терапии ДЛТ [11]. Однако в других исследованиях большое значение отводится другому кинетическому показателю — скорости роста ПСА [6].

Цель настоящей работы — изучение клинического и прогностического значения исходной динамики ПСА у больных раком предстательной железы

Материал и методика

Подсчет ВУПСА проводили с использованием двух последовательных значений ПСА в соответствии с формулой [7]: $ВУПСА = \ln 2 \times (t_2 - t_1) / \{\ln [ПСА_{t_2}] - \ln [ПСА_{t_1}]\}$, где t_1 и t_2 — два последовательных момента времени, в которые определяются показатели ПСА.

Больные подвергались гормональной и лучевой терапии в клинике РНЦРХТ в период с 1996 по 2011 г. Дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) осуществлялась на линейных ускорителях электронов тормозным излучением с граничной энергией от 6 до 18 МэВ. У больных с локализованным РПЖ проводили локальное облучение «мишени» (предстательная железа + семенные пузырьки): разовая очаговая доза (РОД) = 3 Гр до суммарной очаговой дозы (СОД) = 54-57 Гр (Д эквив. = 66-70 Гр). При местнораспространенных формах РПЖ ДЛТ проводили ежедневное облучение, РОД = 2 Гр до СОД = 40-46 Гр, далее на локальном этапе ДЛТ поля облучения сокращали и облучение «мишени» осуществлялось в подвижном режиме. Таким образом, СОД на предстательную железу за курс ДЛТ колебалась от 66 до 72 Гр. При генерализованных формах РПЖ программу ДЛТ начинали с сегментарного этапа облучения, РОД = 2 Гр до СОД = 20 Гр, далее проводили локорегионарное и локальное облучение в соответствии с приведенными выше режимами.

Гормонотерапию (ГТ) у всех больных проводили с использованием различных аналогов гонадотропин-релизинг гормона и антиандрогенных препаратов. У части больных — как правило, соматически отягощенных — единственным и самостоятельным методом ГТ было проведение орхидэктомии.

Для статистической обработки данных использовали программу Statistica 6. Определяли U-критерий Манна-Уитни для сравнения независимых выборок. Кривые выживаемости строились с использованием метода Каплан-Мейер, различие кривых тестировалось с помощью критерия Гехана и лог-рангового критерия.

Результаты и обсуждение

ВУПСА удалось определить у 336 больных РПЖ I-IV стадии с морфологически верифицированным диагнозом аденокарциномы. Число больных локализованным раком (T1-2N0M0) составило 111, местнораспространенным (T₃₋₄N0M0)—90, генерализованным РПЖ (T1-4N1-2M1)—135. Возраст больных колебался от 43 лет до 81 года, в среднем (стандартное отклонение) составил 63 ($\pm 7,18$) года. Значение показателя Глисона было определено у 259 больных и колебалось от 3 до 10, средняя сумма баллов составила 7,01 (1,14).

ВУПСА варьировало от 0,06 мес. до 833,3 мес., медиана и интерквартильная широта (25%-75% процентиль) составили 7,6 мес. (2,3-32,9 мес.). Значение ВУПСА было распределено не по нормальному закону. В группе локализованного рака ВУПСА варьировало от 0,06 до 833,3 мес., медиана и интерквартильная широта составили 15,2 мес. (4,9-61 мес.). В группе местнораспространенного РПЖ значения ВУПСА колебались в пределах 0,2—703,3 мес., значение медианы составило 13,2 мес. (4,2-59 мес.). При генерализованном РПЖ распределение ВУПСА имеет медиану 2,9 мес. (1,3-7,8 мес.), при этом отличие от других групп было достоверным ($p < 0,05$). При генерализованном РПЖ показатели ВУПСА достоверно ниже, чем у других больных РПЖ (таблица).

Для определения прогностической значимости ВУПСА больные были разделены на подгруппы с равным количеством наблюдений, соответствующим медленному, среднему и быстрому ВУПСА (таблица). Такой подход

повышает чувствительность анализа выживаемости [2].

Рис. 1-3 иллюстрируют корреляцию между ВУПСА и выживаемостью. Отличие в подгруппе с быстрым ВУПСА было достоверным от подгруппы с медленным ВУПСА ($p < 0,01$, лог-ранговый тест) и средним ВУПСА ($p < 0,01$, лог-ранговый тест). Подгруппы со средним и медленным ВУПСА не отличались друг от друга. Сходные тенденции отмечались у больных с местнораспространенным РПЖ. Медиана выживаемости в подгруппе с быстрым ВУПСА составила 5,75 лет. В двух других подгруппах кривые не достигали уровня медианы. Кривая выживаемости с быстрым ВУПСА статистически достоверно отличалась от двух других. Различий между подгруппами со средним и медленным ВУПСА не выявлено ($p > 0,05$). В группе больных генерализованным РПЖ кривые выживаемости для 3 подгрупп были ниже медианы. В подгруппе медленного ВУПСА медиана выживаемости составила 5,01 года, в подгруппе среднего и быстрого ВУПСА—2,36 и 1,83 года соответственно. При этом выживаемость с быстрым ВУПСА статистически достоверно отличалась от выживаемости в подгруппах с медленным и средним ВУПСА.

Обсуждение

В настоящей работе на большом клиническом материале ($n=336$) впервые исследовано значение ВУПСА в зависимости от распространенности РПЖ. По мере увеличения степени распространения опухоли скорость ее роста увеличивалась—медиана ВУПСА при локализованном, местнораспространенном и генерализованном РПЖ составила 15,2, 13,2 и 2,9 мес. соответственно.

Одним из результатов исследования является подтверждение прогностического значения

ВУПСА у больных РПЖ с учетом распространенности опухоли

Подгруппы больных РПЖ	Группы больных РПЖ					
	Локализованный (n=111)		Местнораспространенный (n=90)		Генерализованный (n=135)	
	ВУПСА, мес. Медиана, интерквартильная широта	n	ВУПСА, мес. Медиана, интерквартильная широта	n	ВУПСА, мес. Медиана, интерквартильная широта	n
Медленное ВУПСА	109,8 64,2 - 277	37	102,8 61,2-286,6	30	11,5*,a 7,7-21,6	45
Среднее ВУПСА	15,2 10,5 - 26	37	13,2 9,5-21,8	30	2,9 *,a 2-3,6	45
Быстрое ВУПСА	3,6 1,4-5	37	2,3 1,3-4,1	30	1 *,a 0,5 -1,2	45

*а — статистически достоверное отличие от группы местнораспространенного РПЖ при $p < 0,001$

а — статистически достоверное отличие от группы местнораспространенного РПЖ при $p < 0,001$

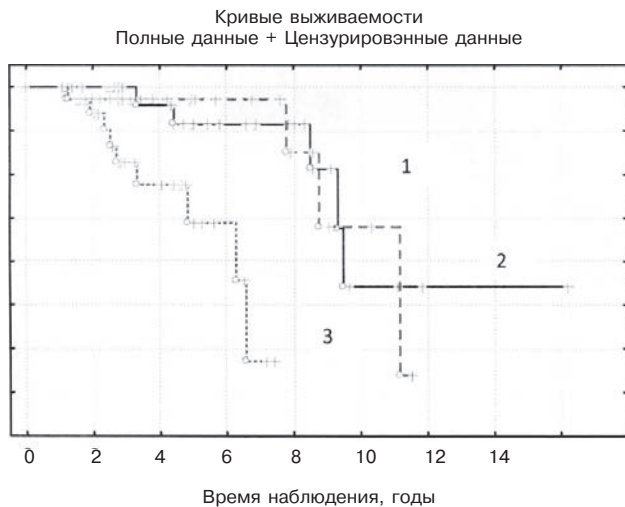


Рис. 1. Общая выживаемость больных локализованным РПЖ в зависимости от ВУПСА. 1 - медленное ВУПСА, 2 - среднее ВУПСА, 3 - быстрое ВУПСА

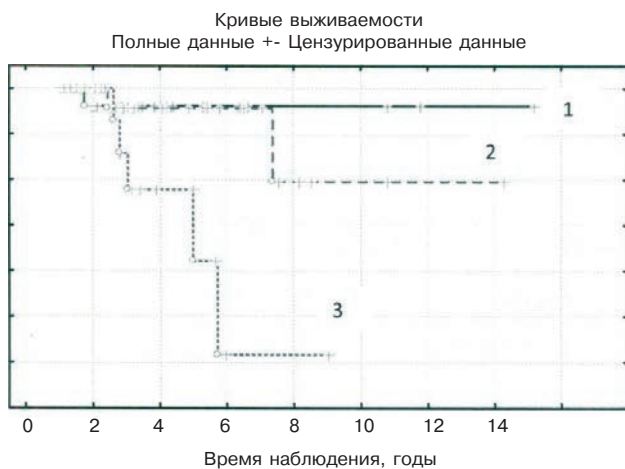


Рис. 2. Общая выживаемость больных местнораспространенным РПЖ в зависимости от ВУПСА. 1 - медленное ВУПСА, 2 - среднее ВУПСА, 3 - быстрое ВУПСА

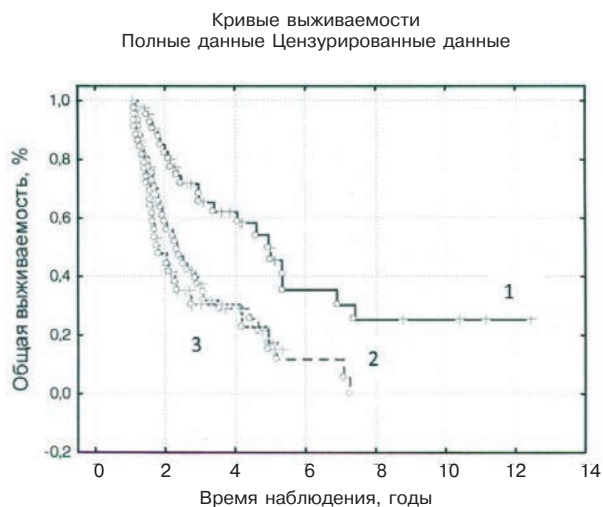


Рис. 3. Общая выживаемость больных генерализованным РПЖ в зависимости от ВУПСА. 1 - медленное ВУПСА, 2 - среднее ВУПСА, 3 - быстрое ВУПСА

ВУПСА у больных РПЖ. При высокой скорости роста ПСА выживаемость больных РПЖ была существенно ниже, чем при медленной. Эта закономерность сохранялась в группах пациентов с равной распространенностью опухоли. На наш взгляд, исходная динамика концентрации ПСА является отражением фактической скорости роста опухоли у больных РПЖ. Ранее нами было показано, что фактическая скорость роста злокачественных опухолей шейки матки определяется соотношением пролиферации и клеточных потерь в опухоли [4], вследствие чего является существенным фактором прогноза [1]. Можно предположить, что динамика ПСА отражает аналогичные соотношения у больных РПЖ.

Выводы: 1. По мере увеличения степени распространения РПЖ значения ВУПСА снижаются.

2. ВУПСА влияет на прогноз—по мере снижения значений ВУПСА показатели выживаемости больных РПЖ ухудшаются.

Авторы выражают глубокую признательность разработчику базы данных больных РПЖ Альшевскому Александру Николаевичу, светлой памяти которого посвящается эта статья.

ЛИТЕРАТУРА

1. Габелов А.А., Жаринов Г.М. Зависимость эффективности лучевого лечения больных раком шейки матки от скорости роста опухолей // Мед. радиол.- 1981.- № 6.- С.35-38.
2. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика, 1999. 459 с.
3. Матвеев Б.П.(Ред.) Клиническая онкоурология. М., 2003.
4. Жаринов Г.М., Пожариский К.М., Винокуров В.Л. и др. Некоторые кинетические характеристики рака шейки матки // Вопр. онкол.- 2009,- Т.55,- С. 196-200.
5. Choo R., Klotz L., Deboer G. et al. // Wide variation of prostate-specific antigen doubling time of untreated, clinically localized, low-to-intermediate grade, prostate carcinoma // BJU Int.—2004.—Vol. 94.—P. 295.
6. D'Amico A.V., Renshaw A.A., Sussman B., Chen M.H. Pretreatment PSA velocity and risk of death from prostate cancer following external beam radiation therapy // JAMA—2005.—Vol. 294.—P. 440.
7. Daskivich T.J., Meredith M.R., William K.Oh. Prostate specific antigen doubling time calculation: not as easy as 1, 2, 4 // J. Urology.—2006.—Vol. 176.—P. 1928.
8. Jermal A., Siegel R., Ward E. et al. Cancer statistics // CA Cancer J. Clin.—2006.—Vol. 56 , -P. 106-130.
9. Luboldt H-J., Schindler J.F., Rubben H. Age-specific reference ranges for prostate-specific antigen as a marker for prostate cancer // Eur. Urol.—2007.—Suppl.5 - P. 38-48.
10. Hanks G.E., Hanlon A.L., Lee W.R. et al. Pretreatment prostate-specific antigen doubling times: clinical utility of this predictor of prostate cancer behavior // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.—1996.—Vol. 34.—P. 549-553.

11. Nogueira L., Corradi R., Eastham J.A. Prostatic specific antigen for prostate cancer detection // Int. Braz. J. Urol. — 2009. -Vol. 35(5). — P. 521-529.

G.M. Zharinov, N.Yu.Neklasova, A.A.Zimin

CLINICAL AND PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF INITIAL PROSTATE-SPECIFIC ANTIGEN DOUBLING TIME IN PATIENTS WITH PROSTATE CANCER

Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies, Saint-Petersburg, Russia.

Kinetic parameters of prostate-specific antigen (PSA) play a pivotal role in diagnostic and treatment of patients

with prostate cancer (PCr). Assessment of PSA doubling time (PSADT) can be used for monitoring of treatment efficacy and predicting the outcomes of disease. The aim of the present paper is to analyze the PSADT in patients with different spread of PCr. Moreover, the initial PSADTs were studied with relation to overall survival. 336 PCr patients were included into the study. PSADT was measured using two point method. 111 patients had localized PCr (T1-2N0M0), 90 - regional-local PCr (T1-2N0M0) and 136 had generalized PCr (T1-4N1-2M1).

Results: Median PSADT in patients with generalized PCr amounted to 2,93 months and was significantly lower as compared to groups of patients with local and regional-local spread of disease - 15,2 and 13,2 months respectively. Follow-up results revealed the link between PSADT and survival rates: the lower is PSADT, the worse are survival rates.