

ных карциномах // Мол. биол. – 2008. – Т. 42. – №6. – С. 1040-1047.

7. Системы генетических и эпигенетических маркеров в диагностике онкологических заболеваний / Под ред. М.А. Пальцева и Д.В. Залетаева. - М.: ОАО Издательство «Медицина», 2009. - 384 с.: ил.

8. Alexander S. Tanas, Viktoria V. Shkarupov et al. Novel tools for unbiased DNA differential methylation screening // Epigenomics. – 2010. - Vol. 2. - №2. – P. 325-333.

9. Anglim P.P., Galler J.S., Koss M.N., et. Al. Identification of a panel of sensitive and specific DNA methylation markers for squamous cell lung cancer // Mol Cancer. - 2008. - Vol.7. - P.62.

10. Belmar-Lopez C., Mancheno-Corvo P., Saornil M. A., et. al. Uveal vs. cutaneous melanoma. Origins and causes of the differences // Clin. Transl. Oncol. - 2008. - Vol.10. – P.137-142.

11. Blenkiron C., Miska E.A. miRNAs in cancer approaches, aetiology, diagnostics and therapy // Hum Mol Genet. - 2007. - Vol.16. - №1. - P.106-113.

12. Boikos S.A., Stratakis C.A. Molecular mechanism of medullary thyroid carcinoma current approaches in diagnosis and treatment // Histol Histopathol. - 2008. - Vol. 23(1). - P. 109-116.

13. Druker B.J. Perspectives on the development of imatinib and the future of cancer research // Nat Med. - 2009. - Vol. 15. - P. 1149-1152.

14. Klein G. Toward a genetics of cancer resistance // Proc Natl Acad Sci USA. - 2009. - Vol. 106. - P. 859-863.

15. Maheswaran S., Sequist L.V., Nagrath S. et al. Detections in EGFR in circulating lung-cancer cells // New Engl J Med. - 2008. - Vol. 359. - P. 366-377.

16. Stephens P.J., McBride D.J., Lin M-L. et al. Complex landscapes of somatic rearrangement in human breast cancer genomes // Nature. - 2009. - Vol. 462. - P. 1005-1010.

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ ИСХОДНОГО УРОВНЯ ПСА КРОВИ В ЛЕЧЕНИИ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А.А. Грицкевич, В.Л. Медведев, С.В. Мишугин, Н.А. Апольская, И.Г. Русаков

Клинический онкологический диспансер №1, г. Краснодар
Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского, г. Краснодар
Городская клиническая больница № 57, г. Москва
Городская поликлиника № 218, г. Москва

Грицкевич Александр Анатольевич,

врач-онколог 2 онкологического отделения Клинического онкологического отделения № 1, г. Краснодар, канд. мед. наук, 350040, Россия, г. Краснодар, ул. Димитрова, д. 146, тел. 8 (8612) 33-68-18, e-mail: grekaa@mail.ru

Медведев Владимир Леонидович,

зав. кафедрой урологии КубГМУ, г. Краснодар, руководитель Краевого уронефрологического центра Краевой клинической больницы № 1 им. проф. С.В. Очаповского, д-р мед. наук, профессор,

Мишугин Сергей Владимирович,

зав. отделением онкоурологии Городской клинической больницы №57, г. Москва, канд. мед. наук,

Апольская Надежда Александровна,

врач-онколог Городской поликлиники № 218, г. Москва,

Русаков Игорь Георгиевич,

зам. глав. врача по онкологии Городской клинической больницы №57, г. Москва, д-р мед. наук, профессор

В литературе, посвященной изучению факторов прогноза в лечении рака предстательной железы (РПЖ), значительное место отводится обсуждению роли уровня простатического специфического антигена (ПСА) до начала лечения. Несмотря на то, что многие вопросы о диагностической и прогностической ценности ПСА остаются нерешенными, а новые маркеры заболеваний предстательной железы внедряются с возрастающей частотой, мы предполагаем, что ПСА по-прежнему будет оставаться одним из основных методов скрининга и мониторинга больных РПЖ, ибо его высокая диагностическая ценность объясняется тканевой специфичностью.

Прогностическая ценность значительно возрастает при использовании исходного уровня ПСА и индекса Глисона. В данном материале приведены результаты ретроспективного анализа завершеного лечения 307 больных с РПЖ. Оценивалось влияние исходного уровня ПСА и уровня Глисона на выбор метода лечения, эффективность гормональной депривации и общую выживаемость.

Ключевые слова: простатический специфический антиген, показатель Глисона, рак предстательной железы.

THE PROGNOSTIC VALUE OF BASELINE PSA BLOOD IN THE TREATMENT OF PROSTATE CANCER

A.A. Gritskevich, V.L. Medvedev, S.V. Mishugin, N.A. Apolskaya, I.G. Rusakov

Clinical Oncology Department №1, Krasnodar
Prof. S.V. Ochapovsky's Regional Clinical Hospital № 1, Krasnodar
City Clinical Hospital № 57, Moscow
City polyclinic № 218, Moscow

The role of the level of prostate specific antigen (PSA) before initial therapy discusses widely as a prognostic factor in the treatment of prostate cancer (PC). Despite the fact that many of the questions on the diagnostic and prognostic value of PSA unclear, and new markers of prostate diseases are being introduced with increasing frequency , we assume that the PSA will continue to be one of the main methods of screening and monitoring of patients with prostate cancer, because of its high diagnostic value due to tissue specificity. Using the initial PSA level and Gleason score improves the predictive value significantly. This article presents the results of a retrospective analysis of 307 patients completed the treatment of PC. The effect of baseline PSA level and Gleason score on the choice of treatment , the effectiveness of hormone deprivation and overall survival are evaluated.

Keywords: prostate-specific antigen, Gleason score, prostate cancer.

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) - одно из самых распространенных заболеваний у мужчин, которому с каждым годом уделяется все большее внимание. Актуальность проблемы совершенствования средств диагностики и лечения РПЖ определяется постоянным ростом количества случаев РПЖ и его часто рецидивирующим характером. Отмечается неуклонный рост пациентов с данной патологией. В последнее время благодаря активному внедрению скрининговых программ растет раннее выявление рака предстательной железы, однако частота генерализованных форм остается по-прежнему высокой. Ежегодно в мире выявляется более 600 тысяч случаев РПЖ, что в структуре онкологической заболеваемости мужчин составляет 9,2% (14,3% - в развитых странах и 4,3% - в развивающихся). К тому же, в настоящее время в Европе РПЖ занимает второе место среди основных причин смерти от рака мужчин [3,11].

В 2008 г. в России зарегистрировано 22 129 новых случаев рака простаты, а в 2011 г. уже - 28 268, 19% этих мужчин при первичном обращении уже имели отдаленные метастазы. При общем снижении смертности от всех онкозаболеваний отмечается увеличение смертности от рака простаты (в 1996 г. - 5 583, а в 2011 г. - уже 10555 случаев) [2].

Совершенствование методов диагностики РПЖ и, в частности, внедрение в повседневную практику метода определения уровня ПСА привело к выявлению большого количества бессимптомных и микроскопических форм РПЖ. Трудно представить какой-либо другой диагностический метод, который так бы изменил подход к скринингу и мониторингу этого заболевания. ПСА позволяет выявить РПЖ на ранних стадиях, а, следовательно, своевременно определить тактику лечения, результатом которого будет значительное улучшение качества и продолжительности жизни большинства мужчин, страдающих РПЖ [1,12].

История развития представлений о самом ПСА и его клинической значимости за последние годы разворачивается по закону «геометрической прогрессии», что подтверждается постоянными публикациями в отечественной и мировой литературе о новых результатах использования ПСА в диагностике и прогнозировании РПЖ. Это обстоятельство, на наш взгляд, в известной степени ограничивает написание научной работы о возможности использования значений ПСА в скрининге и мониторинге больных РПЖ с точки зрения ее полноты и завершенности, поскольку полученные нами данные постоянно обновляются [6,7].

Несмотря на то, что многие вопросы о диагностической и прогностической ценности ПСА остаются нерешенными, а новые маркеры заболеваний ПЖ внедряются с возрастающей частотой, мы предполагаем, что ПСА по-прежнему будет оставаться одним из основных методов скрининга и мониторинга больных РПЖ, ибо его высокая диагностическая ценность объясняется тканевой специфичностью и наличием концентрационной зависимости между уровнем ПСА в биологических жидкостях, активностью воспалительного процесса, объема доброкачественной гиперплазии простаты (ДГПЖ), а также неопластического перерождения ткани ПЖ [4,5,8].

В силу того, что ПСА является белком, вырабатываемым в нормальных здоровых клетках предстательной железы, он не является маркером, специфичным в отношении РПЖ. Несмотря на то, что применение ПСА, его вариантов и молекулярных форм приводит к уменьшению диагностических ошибок, еще достаточно часто встречаются клинические ситуации, когда РПЖ на ранних стадиях развития остается недиагностированным. С другой стороны, часто встречаются случаи ошибочной диагностики РПЖ, связанной с изменением динамики ПСА его вариантов и молекулярных

форм под влиянием ДГПЖ и воспаления в ткани ПЖ. Количественный мониторинг показателей ПСА после лечения РПЖ позволяет выявить местный рецидив или возможное метастазирование заболевания [9,10].

Накопленный собственный опыт использования ПСА в диагностике и дифференциальной диагностике РПЖ и его рецидивов у больных, перенесших те или иные виды лечения РПЖ, позволил нам выявить определенные прогностические закономерности в интерпретации показателей ПСА до начала проведения лечебных мероприятий.

Цель исследования

Определить прогностическую ценность исходного уровня ПСА при различных методах лечения рака предстательной железы.

Материалы и методы

Основой исследования стал ретроспективный анализ лечения больных с РПЖ. В него было включено 307 больных с гистологически подтвержденным диагнозом РПЖ, состоявших на учете в окружном онкоурологическом кабинете Городской поликлиники № 218 Северовосточного административного округа г. Москвы и Клиническом онкологическом диспансере №1 г. Краснодара с 1995 по 2013 гг. Пациенты наблюдались до момента обращения в онкологическую службу клиник и постановки на учет, и до их смерти.

На рис. 1 представлены группы больных в зависимости от уровня ПСА крови.

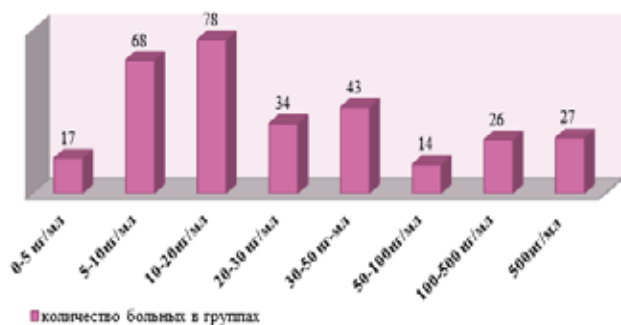


Рис. 1. Количество больных в группах

Больные были распределены на 8 групп в зависимости от уровня ПСА до начала проведения лечения, с исходными данными ПСА крови от 0 нг/мл до ПСА более 500 нг/мл, при этом можно отметить, что основная доля пациентов по численности состояла из двух групп с ПСА от 5 до 20 нг/мл. Это 146 больных т.е. 47,6% от общего числа исследуемых. Наибольшее количество больных ($n=78$) было в группе с уровнем ПСА от 10 до 20 нг/мл. Наименьшее количество больных ($n=14$) - с уровнем ПСА 50-100 нг/мл.

Абсолютное преимущество в количестве больных с локализованным РПЖ принадлежало группам с ПСА от 5 до 20 нг/мл. В таблице 1 представлена характеристика 8 групп больных в зависимости от уровня ПСА крови.

Пациенты подразделялись по причине случайного обнаружения повышенного уровня ПСА крови и обращения за медицинской помощью по жалобам. Количество больных с выявленным повышенным уровнем ПСА во всех группах было меньше, чем с обращениями по жалобам. Коварный потенциал рака предстательной железы в его бессимптомности. На диаграмме 2 видно, что даже при уровне ПСА более 50 нг/мл значительная часть выявленных опухолей простаты выявлена при диспансеризации населения. Конечно, невозможно поставить диагноз на основании только повышенных титров ПСА, но этот анализ крови прост, доступен и позволяет на его основании заподозрить рак предстательной железы у пациента. На рис. 2 приведены количественные данные причин обращения за медицинской помощью.

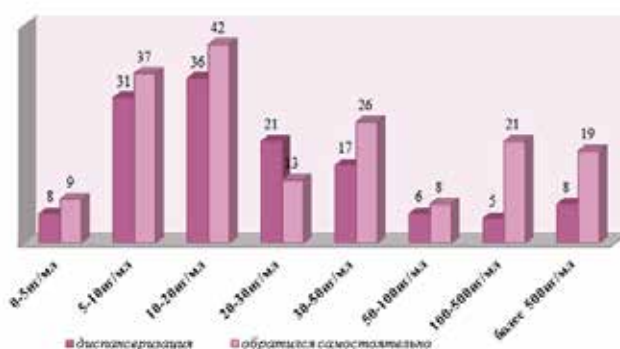


Рис. 2. Причины обращения больных до постановки диагноза РПЖ

Средний возраст больных составил 68,2 года, хотя как в первой группе, где ПСА от 0 до 5 нг/мл, так и в последней, где ПСА более 500 нг/мл определяется более молодой возраст (66 лет). При подсчете возраста в группе, где ПСА от 50 до 100 нг/мл, определяются выраженный разброс от 56 до 86 лет.

Определяется естественная зависимость клинической стадии рака простаты от исходного уровня ПСА. Как это представлено на диаграмме 3. Однако даже при низких титрах ПСА имеют место быть распространенные формы рака, как и при высоких показателях ПСА можно определить локализованные формы, которым может быть показано радикальное лечение, не взирая на исходно высокий уровень ПСА. На рис. 3 приведены данные по клиническим стадиям в группах больных.

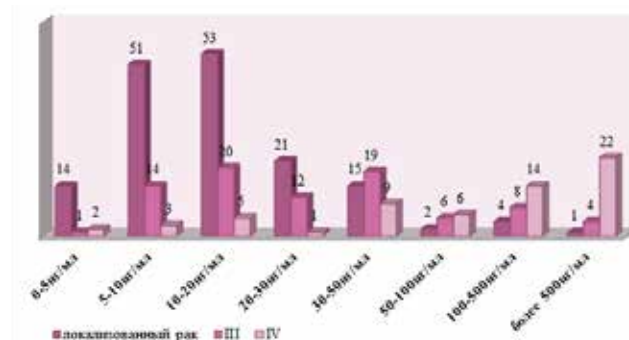


Рис. 3. Клинические стадии групп больных

Таблица 1

Характеристика групп больных в зависимости от уровня ПСА крови

Показатели		ПСА от 0-5 нг/мл	ПСА от 5-10 нг/мл	ПСА от 10-20 нг/мл	ПСА от 20-30 нг/мл	ПСА от 30-50 нг/мл	ПСА от 50-100 нг/мл	ПСА от 100-500 нг/мл	ПСА более 500 нг/мл
Количество человек в группе		17	68	78	34	43	14	26	27
Причина	диспансеризация	8	31	36	21	17	6	5	8
	обратился самостоятельно	9	37	42	13	26	8	21	19
Возраст		65	68,7	68,8	70,1	70,5	67	68,4	66,8
Клиническая стадия	локализованная форма	14	51	53	21	15	2	4	1
	III	1	14	20	12	19	6	8	4
	IV	2	3	5	1	9	6	14	22
Лечение	паллиативное (ТУР ПЖ) или аденомэктомия	7	10	7	1	7	2	1	-
	простатэктомия	5	24	22	11	4	1	-	-
	ДГТ (брахитерапия)	1	8 (3)	12(2)	9	8	1	2	-
Гистология	аденокарцинома	17	66	76	34	42	14	26	25
	другая		2	2		1			2
Количество больных с проводимой гормонотерапией		13	39	52	26	38	13	26	25
Количество курсов ГТ		4,5	12	10,8	5,1	26	25,5	27	14,5
Зафиксированное прогрессирование		4	7	9	7	21	9	18	6
Средняя продолжительность жизни в месяцах		50,5	47,5	54,2	43,6	27,8	27	28,2	36,6
Причина смерти (известные)	онкопатология	5	41	44	14	23	11	21	24
	неонкопатология	12	27	34	20	20	3	5	3

На рис. 4 рассмотрено наличие костных метастазов. 220 из 240 человек с ПСА менее 50 нг/мл не имели костных метастазов. У 20 больных с ПСА более 50 нг/мл из 64 тоже не было метастазирования в кости.

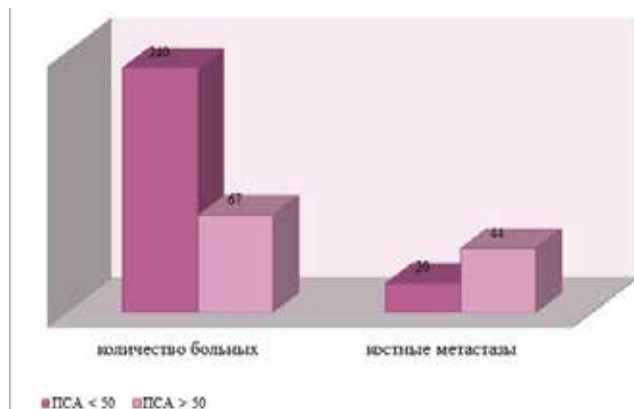


Рис. 4. Связь уровня ПСА с наличием костных метастазов

«Золотым стандартом», по мнению многих авторов, является радикальная простатэктомия (РПЭ).

При рассмотрении оказанного лечения (рис. 5), РПЭ была выполнена 67 больным, что соответствует 21,8 %. Отсутствие симптомов заболевания, при верифицированном раке простаты не является причиной отказа от выполнения радикальной простатэктомии, т.к. это благоприятно отражается на ретроспективном прогнозе наблюдения данного заболевания. Лучевая терапия проводилась 46 больным (15 %). Виды лечения представлены на рис. 5.

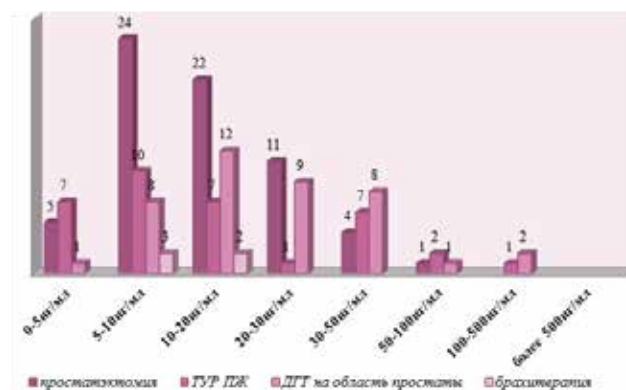


Рис. 5. Методы негормонального лечения больных

Рис. 6 указывает на наилучший клинический прогноз пациентам, перенесшим простатэктомию, как по средней продолжительности жизни, так и значительно меньший риск прогрессирования заболевания по сравнению с выполненной лучевой терапией.

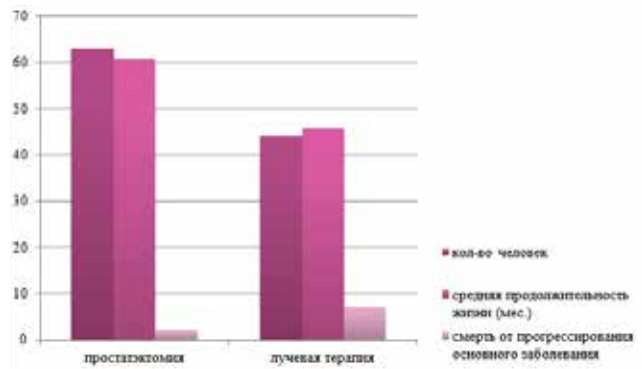


Рис. 6. Общая выживаемость больных после РПЭ и ЛТ

Далеко не последнее место в лечении рака предстательной железы занимает гормональная терапия. Как показано на рис. 7 232 больных (75,6%) получали гормональную терапию, причем можно отметить увеличение количества курсов гормональной терапии нуждающимся в ней пациентам с исходным ПСА более 30 нг/мл, связанного с резким спадом радикально проводимых методов лечения (рис. 5) и остающимся, по сути, единственным методом лечения таких больных.

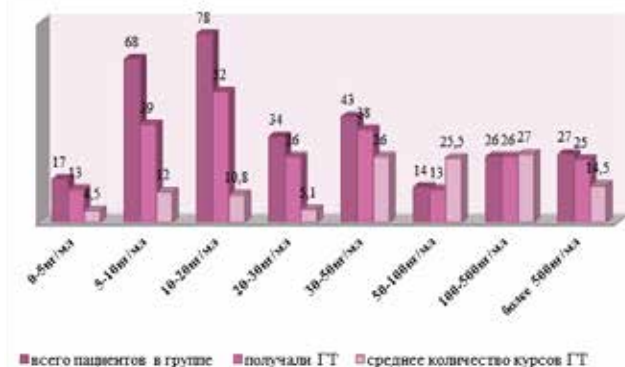


Рис. 7. Характеристика групп больных, получавших ГТ

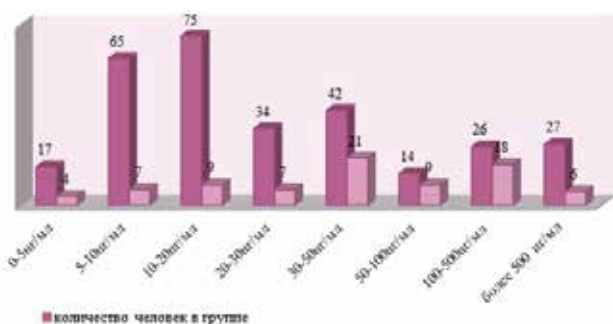


Рис. 8. Характеристика больных в группах зафиксированным прогрессированием

Увеличение числа зафиксированного прогрессирования заболевания отмечается в группе, где ПСА более 30 нг/мл - 54 человека (49,5%). В группе с ПСА до 30 нг/мл 27 больных (14,1%).

При общем анализе снижения титров ПСА после трех месячного курса гормонотерапии определены следующие цифры: после проведения МАБ уровень ПСА снизился на 95,8% , - ЛГРГ 90,3%, антиандрогенной терапии на 82%. Данные по динамике снижения уровня ПСА при ГТ приведены на рисунке 9.

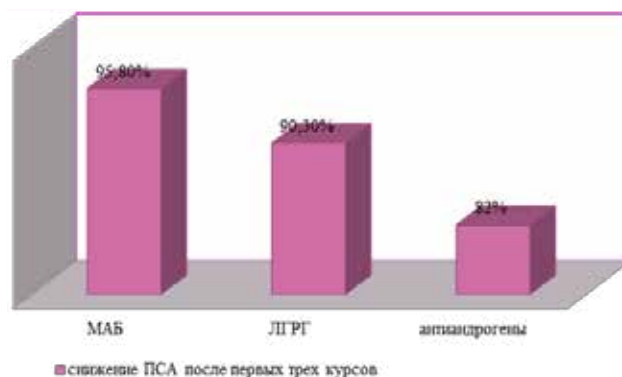


Рис. 9. Динамика снижения уровня ПСА после ГТ

Продолжительность жизни составляла в среднем 49 месяцев, если в зависимость брать исходный ПСА менее 30 нг/мл, при более высоких показателях ПСА продолжительность жизни уменьшалась до 30 месяцев, вне зависимости от проводимого лечения. Если рассмотреть продолжительность жизни исходя из возраста, при котором был верифицирован диагноз, то лица в возрастной категории до 68,8 лет жили на 7,7 месяцев меньше, чем больные более старшего возраста. Данные по общей выживаемости (ОВ) приведены на рис. 10.

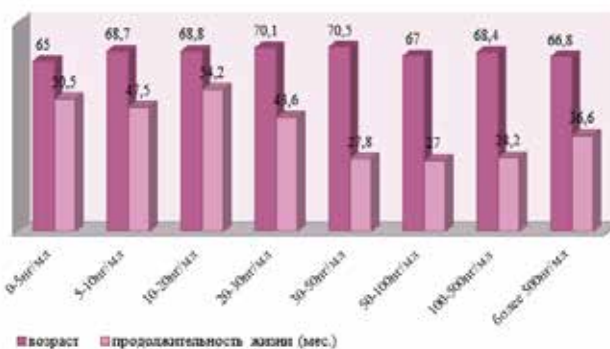


Рис. 10. Продолжительность жизни в группах

При анализе смертности больных раком предстательной железы можно отметить, что причиной смерти 93 (30,3%) пациентов с ПСА до 30 нг/мл являлась неонкологическая природа заболевания. Даже при исходном ПСА более 30 нг/мл 31 больной (11%) скончался от сопутствующей патологии. Характеристика смертности в группах представлена на рис. 11.



Рис. 11. Показатели канцероспецифической смертности во всех группах

Поскольку в исследовании использовались данные о лечении больных включительно с 1995 года, не у всех пациентов при верификации РПЖ использовался индекс Глисона.

Имеется определенная симптоматическая зависимость от степени дифференцировки опухоли, т.к. у пациентов с дифференцировкой более 7 баллов по Глиссону в 62% случаев чаще отмечались дизурические симптомы, и соответственно у 60 % больных с градацией аденокарциномы менее 7 по Глиссону РПЖ был случайной находкой. Можно с уверенностью отметить, что Глиссон более 7 неблагоприятно отражается и на определении стадии болезни. Так на долю III и IV стадии при Глиссон менее 7 приходится лишь 20%, при Глиссон более 7 баллов уже 63% больных с III – IV стадией. Зависимость клинической стадии и раннего выявления РПЖ от уровня Глисона отображены на рис. 12 и 13.

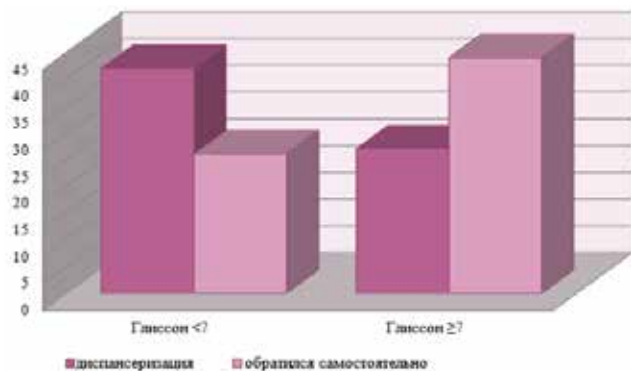


Рис. 12. Причины выявления РПЖ в зависимости от уровня Глисона

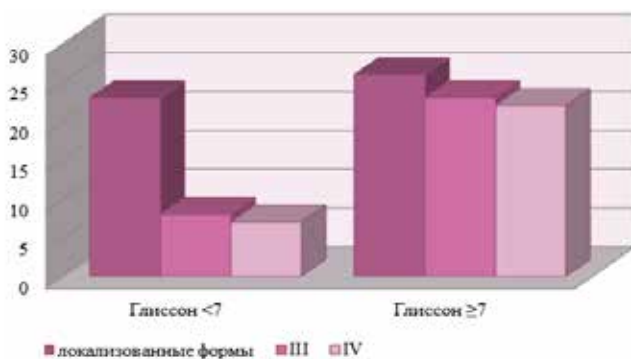


Рис. 13. Характеристика стадийности РПЖ и уровня Глисона

Наличие костных метастазов на 22% больше в группе с Глиссон более 7 баллов, чем показатель меньше 7.

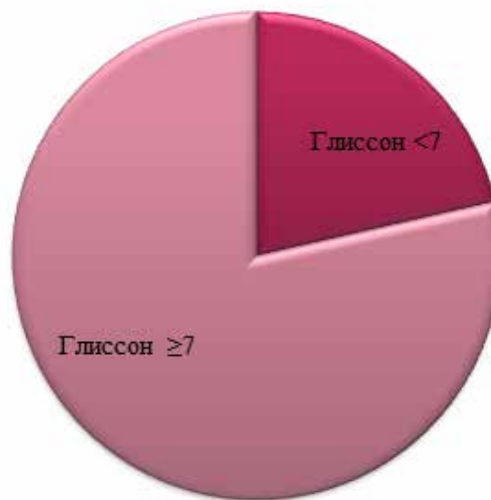


Рис. 14. Костные метастазы и уровень Глисона

Подводя итог в определении продолжительности жизни, влияние на него суммы градации баллов по Глиссону, можно отметить, что продолжительность жизни при Глиссон менее 7 была на 11,1 месяцев больше, а гибель от онкопроцесса - на 15,7% меньше.

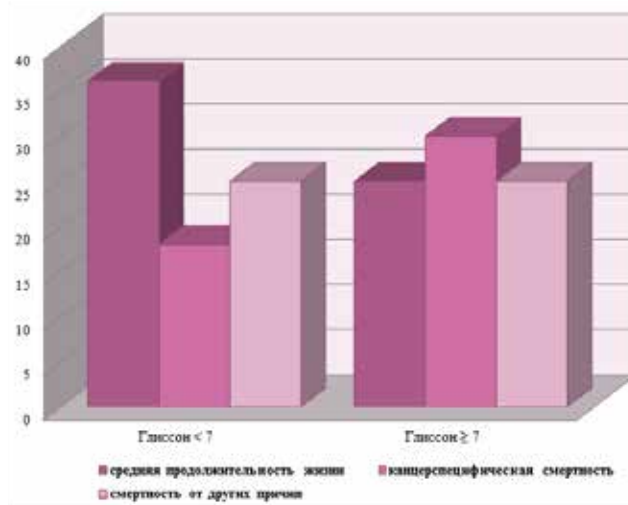


Рис. 15. Характеристика выживаемости и смертности в зависимости от уровня Глисона

Выводы

1. Определение уровня ПСА играет ключевую роль в раннем выявлении рака предстательной железы. Исходно высокий уровень ПСА не является критерием в отказе от возможности радикального лечения.

2. ПСА более 30 нг/мл является показателем к неблагоприятному прогностическому признаку, что требует более агрессивного подхода к лечению данной группы пациентов.

3. Показатель Глисона более 7 баллов, помимо ухудшения прогноза продолжительности жизни, также весьма весомо ухудшает качество жизни.

Список литературы

1. Чехонин В.П., Григорьев М.Э., Жирков Ю.А. Простатический специфический мембранный антиген и его роль в диагностике рака предстательной железы // Вопросы медицинской химии. – 2002. – № 48. – С. 31-43.
2. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2011 году (заболеваемость и смертность). – М., 2013.
3. Boyle P., Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe 2004 // Ann Oncol. – 2005. – Mar. – Vol. 16(3). – P. 481-488.
4. Brawn P.N., Speights V.O., Kuhl D. et al. Prostate specific antigen levels from completely sectioned, clinically benign, whole prostates // Cancer. – 1991. – Vol. 68. – P. 1592-1599.
5. Breul J., Pickl U., Hartung Prostate-specific antigen in urine // Eur. Urol. - 1994. - Vol. 26. – Suppl. 1. - P. 18-21.
6. Carter H.B., Pearson J.D., Metter E.J. et al. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease // JAMA. - 1992ю - Vol. 267. - P. 2215-2220.
7. Catalona W.J., Smith. D.S., Ornstein D.K. Prostate cancer detection in with serum PSA concentration

of 2.6 to 4.0 ng/ml and benign prostate examination: Enhancement of specificity with free PSA measurements. J.A.M.A. - 1997. - Vol. 277. - P. 1452-1455.

8. Collette L., de Reijke T.M., Schroder F.H. Prostate Specific Antigen: A Prognostic Marker of Survival in Good Prognosis Metastatic Prostate Cancer? (EORTC 30892) // Eur Uro. – 2003. - Vol. 44. – P. 182-189.

9. Gleave M.E., Sato N., Goldenberg S.L., Stothers L. Neoadjuvant androgen withdrawal therapy decreases local recurrence rates following tumour excision in the shionogi tumour model. - J Urol. – 1997. – Vol. 157. – P. 1727-1730.

10. Goeman L., Joniau S., Ponette D. Is low-grade prostatic intraepithelial neoplasia a risk factor for cancer? // Prostate Cancer and Prostatic Diseases. – 2003. – Vol. 6. - P.305-310.

11. Jemal A., Siegel R., Ward E. et al. Cancer statistics, 2008 // CA Cancer J Clin. - 2008. - Mar. – Vol. 58(2). – P. 71-96.

12. Morote-Robles J., Ruibal-Morell A., Palou-Redorta J., et al. Clinical behavior of prostatic specific antigen and prostatic acid phosphatase: A comparative study // Eur Urol. - 1988. – Vol. 14. – P. 360-366.

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ НАСЕЛЕНИЯ ГОРОДСКОГО ОКРУГА ГОРОД УФА ЗА 2012 ГОД

Л.Н. Кудряшова, Р.З. Султанов, А.В. Султанбаев

**ГБОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет,
кафедра онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИПО
ГБУЗ Республиканский клинический онкологический диспансер, г. Уфа**

Кудряшова Любовь Николаевна,

зав. отделением паллиативной помощи РКОД,
доцент кафедры онкологии с курсами онкологии
и патологической анатомии ИПО, канд. мед. наук,
главный внештатный онколог г.Уфы,
450075, Республика Башкортостан, г. Уфа, Пр. Октября, д. 73/1,
тел. 8 (3472) 48-53-03,
email: kudryashova-lyubov-777@mail.ru

Султанов Руслан Закирович,

глав. врач РКОД, доцент кафедры онкологии с курсами онкологии
и патологической анатомии ИПО, канд. мед. наук,

Султанбаев Александр Валерьевич,

врач-онколог РКОД

В работе представлен статистический анализ заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований населения города Уфы в 2012 г. Отражена динамика основных показателей по онкологической заболеваемости за 3 года и дано сравнение с 2002 г., подробно представлены структура и половозрастной анализ злокачественных новообразований. Рассчитаны индекс накопления контингента, показатели относительной смертности и годичной летальности.

Ключевые слова: заболеваемость, индекс накопления, смертность, относительная смертность, годичная летальность.