

Ближайшие результаты мультимодального лечения аденокарциномы предстательной железы в Новосибирской области

И.С. Кунин^{1, 2}, Е.А. Коротков¹, С.В. Айдагулова¹, Ю.В. Серяпина¹,
О.Ю. Аникеева^{1, 3}, Т.Г. Воробьева³, И.В. Бедный³, Ю.Э. Наров¹, О.И. Иванинский², И.О. Маринкин¹

¹ГБОУ ВПО «Новосибирский ГМУ» МЗ РФ;

²ГБУЗ НСО «Новосибирский областной онкологический диспансер»;

³ФГБУ «Новосибирский НИИ патологии кровообращения им. акад. Е.Н. Мешалкина» МЗ РФ

Контакты: Игорь Семенович Кунин I.S.Kunin@ngs.ru

Изучены ближайшие критерии эффективности — уровень простатспецифического антигена (ПСА) и объем предстательной железы (ПЖ) — комплексного (гормонального и лучевого) лечения 57 пациентов с аденокарциномой ПЖ, стратифицированных по 3 группам риска прогрессирования заболевания. Использованы 2 схемы лечения, различающиеся по длительности неoadъювантной гормонотерапии: 9 мес или 32 ± 13 мес в сочетании с дистанционной лучевой терапией с суммарной дозой 76–80 Гр. У пациентов с высоким риском прогрессирования опухолевого процесса продемонстрирована достоверно высокая эффективность комбинированного метода лечения с наилучшими показателями снижения уровня ПСА в группе 9-месячного курса гормонотерапии. Показатель объема органа в применяемом режиме лучевой терапии имеет разнонаправленную динамику и требует дальнейшего изучения в качестве критерия эффективности мультимодального лечения.

Ключевые слова: аденокарцинома предстательной железы, уровень простатспецифического антигена, объем предстательной железы, неoadъювантная антиандрогеновая гормонотерапия, дистанционная лучевая терапия

The short-term performance results of prostate adenocarcinoma multimodal treatment in Novosibirsk region

I.S. Kunin^{1, 2}, E.A. Korotkov¹, S.V. Aidagulova¹, Yu.V. Seryapina¹, O.Yu. Anikeeva^{1, 3},
T.G. Vorobjeva³, I.V. Bedniy³, Yu.E. Narov¹, O.I. Ivaninskiy², I.O. Marinkin¹

¹Novosibirsk State Medical University;

²Novosibirsk Regional Oncologic Clinics, Ministry of Health of Russia;

³E.N. Meshalkin Research Institute of Circulation Pathology, Ministry of Health of Russia, Novosibirsk

The short-term performance criteria (PSA blood level and prostate volume) were analyzed concerning the complex (hormonal and radiation) treatment of 57 patients with prostate adenocarcinoma, stratified into three disease progression risk groups. Two treatment regimens were differed in the duration of neoadjuvant hormone therapy: 9 or 32 ± 13 months in combination with external beam radiation therapy with a total dose 76–80 Gy. Statistical analysis of the multimodal treatment efficiency criteria of patients with high risk of prostate adenocarcinoma showed the best result (significant decrease of PSA blood level) using a single 9-month course of hormone therapy and subsequent external beam radiation therapy. The prostate volume indicator in the applicable mode of radiation therapy has mixed dynamics, and requires further study as a multimodal treatment effectiveness criterion.

Key words: prostate adenocarcinoma, PSA blood level, prostate volume, neoadjuvant antiandrogenic hormonal therapy, external beam radiation therapy

Введение

В начале 1990-х годов показатели заболеваемости раком предстательной железы (РПЖ) значительно возросли в связи с внедрением в качестве скринингового маркера простатспецифического антигена (ПСА), а также в связи с устойчивой тенденцией к увеличению продолжительности жизни населения [1–3]. Благодаря тесту на содержание ПСА возросла и частота выявления аденокарциномы предстательной железы (ПЖ), ограниченной пределами органа, однако актуальна проблема ран-

ней диагностики низкодифференцированной аденокарциномы; кроме того, в России сохраняет остроту диагностика опухолевого процесса на поздних стадиях [4, 5].

В последнее десятилетие в экономически развитых странах в лечении РПЖ достигнуты значительные успехи, связанные с разработкой лекарственной андрогеновой депривации с помощью агонистов лютеинизирующего гормона и антиандрогенных препаратов, блокирующих связывание андрогенов с их клеточными рецепторами [3]. При этом максималь-

ная андрогеновая блокада (МАН) не является самостоятельным методом лечения и используется в качестве неадьювантной и адьювантной терапии. Поскольку в большинстве случаев изначально клетки РПЖ являются андрогенчувствительными, больным с рецидивами или прогрессированием гормоночувствительного РПЖ проводят МАН, однако со временем клетки опухоли утрачивают зависимость от андрогенов и возрастает роль других антиопухолевых воздействий. Использование дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) позволило существенно улучшить результаты лечения [6, 7].

В целом в последние годы комбинированные методы лечения становятся наиболее перспективными; все больше пациентов с промежуточным и высоким риском РПЖ с локализованным и местно-распространенным процессом получают лечение в виде комплекса МАН и ДЛТ [3], однако остаются нерешенными вопросы длительности и количества курсов МАН, а также выбора адекватной радиационной дозы. Оснащение в 2010 г. Новосибирского НИИ патологии кровообращения им. акад. Е.Н. Мешалкина медицинским линейным ускорителем Elekta Axesse позволило начать комплексное лечение пациентов с аденокарциномой ПЖ в Новосибирской области.

Цель работы — изучение ближайших критериев эффективности (уровень ПСА и объем ПЖ) мульти-модального (комбинированного) лечения аденокарциномы ПЖ у пациентов Новосибирской области.

Материалы и методы

На базе ГБУЗ НСО «Новосибирский областной онкологический диспансер» проведен анализ результатов лечения 57 пациентов с аденокарциномой ПЖ в возрасте от 52 до 83 лет (средний возраст пациентов до начала лечения составил $65,75 \pm 6,5$ года). Критерием исключения из исследования была тяжелая соматическая патология, препятствующая специфическому антиопухолевому лечению. Степень риска аденокарциномы ПЖ определяли в зависимости от стартового уровня общего ПСА в крови, суммы баллов по шкале Глисона (индекс Глисона) и TNM-стадии опухолевого процесса [7] (табл. 1).

Во всех случаях пациентам назначали МАН и ДЛТ. Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от длительности неадьювантной гормональной терапии

Таблица 1. Критерии определения степени риска аденокарциномы ПЖ

Показатели	Риск		
	низкий	промежуточный	высокий
Стартовый уровень ПСА, нг/мл	≤ 10	10,1–19,9	≥ 20
Индекс Глисона	≤ 6	7	> 7
Стадия TNM	T1–T2a	T2b–T2c	T3–T4

(НГТ) (табл. 2): в 1-й группе в качестве первого этапа лечения назначали 1 курс НГТ длительностью 9 мес (МАН посредством агонистов лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона и антиандрогенных препаратов); во 2-й группе — более 1 курса НГТ, продолжительностью от 11 до 68 мес ($32,0 \pm 13,3$ мес). Двум пациентам с промежуточным и высоким риском впоследствии была выполнена двусторонняя орхиэктомия.

На 2-м этапе лечения всем пациентам проведена ДЛТ. Перед проведением дозиметрического планирования (на основе топометрического исследования, проведенного с использованием рентгеновской компьютерной томографии (КТ) в положении больного лежа на спине при очищенной прямой кишке) и перед каждым сеансом ДЛТ пациенты выпивали по 500 мл воды с целью наполнения мочевого пузыря, что позволяло вывести его заднюю стенку из области облучения и, следовательно, уменьшить лучевую нагрузку на орган в целом. При индивидуальном планировании объема облучения учитывали взаимное расположение опухоли и интактных тканей. Составление индивидуального дозиметрического плана осуществляли с помощью планирующей системы ERGO++.

ДЛТ у больных РПЖ проводили на медицинских линейных ускорителях Elekta Axesse, укомплектованных малодозными рентгеновскими системами, которые позволяют прецизионно, с ошибкой не более 1–2 мм, определить местоположение мишени непосредственно перед сеансом облучения. Применялась методика конформного ротационного облучения в 360° с модуляцией интенсивности облучения (VMAT – Volumetric Modulated Arc Therapy). Поле лучевого воздействия необходимой формы определяется

Таблица 2. Схемы комплексного лечения аденокарциномы ПЖ

Схемы лечения	Число пациентов	Возраст, лет	Стартовый уровень ПСА, нг/мл	Длительность НГТ, мес	Суммарная очаговая доза при ДЛТ, Гр
1 курс НГТ + ДЛТ	21	$67,0 \pm 6,9$	$26,5 \pm 17,6$	9	76–80
Более 1 курса НГТ + ДЛТ	36	$64,0 \pm 6,1$	$19,85 \pm 12,2$	$32,0 \pm 13,3$	76–80

Таблица 3. Распределение пациентов по степени риска и уровню ПСА в динамике мультимодального лечения аденокарциномы ПЖ

Схемы лечения	Риск	Число пациентов	Возраст, лет	Стартовый уровень ПСА, нг/мл	Уровень ПСА после НГТ, нг/мл	Уровень ПСА после ДЛТ, нг/мл
1 курс НГТ + ДЛТ	1	1	68	5,3	0,7	1,8
	2	8	65,7±6,1	12,56 ± 4,85	2,98 ± 4,56	1,19 ± 1,27
	3	12	67,8 ± 8,1	37,50 ± 16,30*	0,58 ± 0,63*	2,35 ± 1,91*
> 1 курса НГТ + ДЛТ	1	5	63,8 ± 5,0	6,00 ± 3,68	3,88 ± 5,19	2,13 ± 1,69
	2	11	65,9 ± 6,9	13,47 ± 2,63	3,93 ± 3,66	2,22 ± 2,26
	3	20	64,6 ± 6,3	26,80 ± 12,28*	4,08 ± 4,09*	2,72 ± 4,32*

* $p < 0,05$ при попарном сравнении в динамике лечения.

при помощи многолепесткового коллиматора с возможностью динамического изменения в ходе облучения. В объем облучения включали ПЖ, парапростатическую клетчатку, семенные пузырьки и шейку мочевого пузыря. Отступы от клинического объема составляли 10 мм от капсулы ПЖ во все стороны и 5 мм в сторону прямой кишки [6].

Курс ДЛТ проводили в 2 этапа: 20 фракций облучения с включением в мишень семенных пузырьков и 8 фракций без облучения семенных пузырьков. Облучение больных проводили 1 раз в день с разовой очаговой дозой 2,5 Гр; суммарная очаговая доза в очаге поражения составляла 76–80 Гр. Лечение проводили 5 дней в неделю в течение 28 рабочих дней без расщепления курса.

В качестве контроля проводимого лечения у всех пациентов исследован уровень ПСА в крови в динамике после каждого этапа: до начала лечения, после НГТ и после ДЛТ. В эти же сроки проведено ультразвуковое и/или КТ-исследование ПЖ с целью определения динамических изменений структуры и объема органа в условиях лечения.

Статистическую обработку результатов лечения осуществляли с помощью пакета прикладных статистических программ STATISTICA v. 6.0. При сравнении данных в рамках одной методики на разных этапах лечения использовали парный критерий Вилкоксона. Для сравнительной оценки показателей эффективности схем лечения между группами применяли критерий Манна–Уитни. Различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

Для определения эффективности лечения проведено сравнение значений общего ПСА в крови между группами после каждого этапа лечения (вне зависимости от степени риска), а также с учетом распределения пациентов по группам риска, определяющим прогноз заболевания. Уровень ПСА после 1 курса НГТ (1-я схема лечения) был достоверно ниже, чем после нескольких курсов (2-я схема лечения) ($p = 0,0085$); однако характер снижения ПСА (изменения по срав-

нению с показателем до начала лечения) после НГТ достоверно не различался в обеих группах, в том числе у пациентов с высоким риском.

Оценка уровня ПСА после проведения ДЛТ показала, что в 1-й группе наблюдался эффект небольшого, но достоверного ($p = 0,0298$) увеличения уровня ПСА, что связано с вкладом в эту величину показателей подгрупп с различным риском заболевания; во 2-й группе уровень ПСА варьировал при отсутствии достоверности различий в динамике ПСА до и после ДЛТ ($p = 0,0699$).

Анализ результатов лечения пациентов в зависимости от степени риска (табл. 3) продемонстрировал положительную динамику при использовании обеих схем лечения с достоверным снижением уровня ПСА, но наилучший показатель имел место при использовании 1-й схемы — 1 курс НГТ и ДЛТ: наблюдалось достоверно большее снижение уровня ПСА после НГТ ($p = 0,0289$). Поскольку наиболее многочисленными были пациенты с высоким риском, динамика снижения ПСА была также достоверной ($p = 0,00287$).

Во 2-й группе динамика не отслеживается в связи с недостоверностью значений ($p = 0,346$), что связано с разнонаправленной динамикой ПСА после проведения ДЛТ.

У пациентов с промежуточным и низким риском уровень ПСА также снижался до нормальных значений при использовании обеих схем, но преимущество какой-либо схемы невозможно обосновать с помощью статистических методов в связи с малочисленностью выборки. В целом обе схемы лечения, оцениваемые по итоговому снижению содержания ПСА, продемонстрировали высокую эффективность с очень высоким уровнем значимости ($p < 0,00001$).

Второй ближайший критерий эффективности мультимодального лечения — динамика объема ПЖ. В обеих группах после НГТ выявлено достоверное уменьшение объема органа: в 1-й группе с $62,36 \pm 20,14$ до $36,23 \pm 13,42$ см³ ($p = 0,0006$); во 2-й группе изменения в динамике с $47,75 \pm 17,36$ до $42,79 \pm 31,49$ см³ ($p = 0,0101$), что также свидетельствует о более высокой эффективности 1-й схемы лечения.

Показатели объема ПЖ после применения ДЛТ имели разнонаправленную динамику, что обусловлено развивающимися у 45 % пациентов независимо от риска заболевания постлучевыми изменениями тканей органа, сопровождающимися отеком и вероятной воспалительной реакцией. Важно отметить, что постлучевой цистит легкой степени в качестве осложнения ДЛТ отмечен лишь у 2 из 57 пациентов.

В целом независимо от риска заболевания и НГТ, и ДЛТ обладают значимой ($p < 0,0001$) эффективностью, оцениваемой по снижению уровня общего ПСА в сыворотке крови, т. е. обе схемы лечения пациентов с аденокарциномой ПЖ являются эффективными. Анализ эффективности лечения по 2 критериям — динамика уровня ПСА и объем железы — показал, что наибольшей эффективностью обладает 1-я схема лечения: 1 курс НГТ длительностью 9 мес в сочетании с ДЛТ.

Обсуждение

В последние 2 десятилетия пациенты с аденокарциномой ПЖ стали самыми многочисленными среди всех онкологических больных США и стран Европейского союза: в 2010 г. в США было выявлено около 220 тыс. новых случаев РПЖ и более 30 тыс. смертельных исходов заболевания [8, 9], что свидетельствует об актуальности поиска и совершенствования методов лечения.

МАБ в сочетании с ДЛТ в целом признана эффективной с точки зрения и общей, и безрецидивной выживаемости пациентов, тем не менее с точки зрения сочетания эффективности и переносимости воздействия результаты лечения противоречивы.

Нами установлено, что обе использованные схемы лечения пациентов с аденокарциномой ПЖ являются эффективными с достоверным ($p < 0,0001$) снижением уровня общего ПСА в сыворотке крови. При этом уровень ПСА после 1 курса НГТ (1-я схема лечения) был достоверно ($p = 0,0085$) ниже, чем после нескольких курсов (2-я схема лечения), что свидетельствует в пользу более высокой эффективности 1-й схемы лечения, т. е. использование в лечении аденокарциномы ПЖ 1 курса НГТ длительностью 9 мес в сочетании с ДЛТ, по результатам нашего исследования, является более целесообразным. В свою очередь, динамика уровня ПСА является существенным критерием эффективности лечения заболевания, что подтверждается в количественном соотношении показателя до и после лечения.

Показатели объема органа имели неоднозначную направленность: с одной стороны, уменьшение объема железы после НГТ при использовании обеих схем лечения, с другой стороны — разнонаправленная динамика объема ПЖ после применения ДЛТ в суммарной дозе 76–80 Гр, поэтому данный показатель, по нашим

результатам, не является ближайшим критерием эффективности мультимодального лечения аденокарциномы ПЖ.

Исследования, посвященные изучению эффективности комбинированных схем лечения РПЖ, большое внимание уделяют вопросам длительности антиандрогенной и лучевой терапии. Блокада андрогеновых рецепторов в течение 6 мес является более эффективной по сравнению с 2-годовалым курсом; кроме того, длительное лечение антиандрогенными препаратами увеличивает риск развития метаболического синдрома и остеопороза вследствие системных дисгормональных нарушений [1, 7, 9]. Таким образом, предложенная в нашем исследовании схема с НГТ в течение 9 мес является не только высокоэффективной, но и относительно безопасной с точки зрения развития осложнений.

Особого внимания заслуживает схема проведения ДЛТ. В мировой практике активно обсуждается вопрос о возможности исключения НГТ из схем лечения РПЖ за счет модификации лучевой терапии в сторону увеличения доз облучения [3]. Результаты проведенных в этом направлении исследований противоречивы: описаны случаи как уменьшения числа биохимических рецидивов (с 32 до 17 %), так и отсутствия клинического эффекта от изменения схемы лечения [10]. В настоящем исследовании на фоне снижения ПСА после ДЛТ наблюдается разнонаправленная динамика изменения объема ПЖ, что не может в полной мере соответствовать критериям эффективного лечения. Тем не менее результаты являются обнадеживающими с точки зрения достижения биохимической ремиссии, и для их подтверждения требуется увеличение количества клинических наблюдений. В перспективе исследования также входит анализ безрецидивной выживаемости пролеченных пациентов.

В целом диагностика и лечение РПЖ значительно улучшились за последние годы. Более детальное изучение прогностических факторов и выделение различных групп пациентов позволит индивидуализировать проводимое лечение и найти наиболее оптимальный подход к каждому клиническому случаю.

Заключение

Статистический анализ ближайших результатов мультимодального лечения пациентов с высоким риском аденокарциномы ПЖ продемонстрировал наилучший результат с достоверным снижением уровня ПСА при использовании 1 курса НГТ длительностью 9 мес и последующей ДЛТ в 2 этапа (с включением в мишень семенных пузырьков на первом этапе) в суммарной дозе 76–80 Гр в очаге поражения. Показатель объема ПЖ в применяемом режиме ДЛТ имеет разнонаправленную динамику и требует дальнейшего изучения в качестве критерия эффективности мультимодального лечения.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Donovan M.J., Costa J., Cordon-Cardo C. Personalized approach to prostate cancer prognosis. Arch Esp Urol 2011;64(8):783–91.
2. Kheirandish P., Chingwundoh F. Ethnic differences in prostate cancer. Br J Cancer 2011;105(4):481–5.
3. Milecki P., Martenka P., Antczak A., Kwias Z. Radiotherapy combined with hormonal therapy in prostate cancer: the state of the art. Cancer Mana Res 2010;(2):243–53.
4. Кунин И.С., Бобоев М.М., Куценко О.С. и др. Молекулярные маркеры метастазирования аденокарциномы предстательной железы. Онкоурология 2012;(4):44–8.
5. Suhovskih A.V., Mostovich L.A., Kunin I.S. et al. Proteoglycan expression in normal human prostate tissue and prostate cancer. ISRN Oncology 2013. 2013:680136. doi: 10.1155/2013/680136.
6. Карякин А.О., Матвеев В.Б., Свиридова Т.В. и др. Дистанционная лучевая терапия и длительная гормонотерапия у больных раком предстательной железы. Онкоурология 2011;(2):73–7.
7. Sasse A.D., Sasse E., Carvalho A.M., Macedo L.T. Androgenic suppression combined with radiotherapy for the treatment of prostate adenocarcinoma: a systematic review. BMC Cancer 2012;12(54). doi: 10.1186/1471-2407-12-54.
8. Leitzmann M.F., Rohrmann S. Risk factors for the onset of prostatic cancer: age, location, and behavioral correlates. Clin Epidemiol 2012;(4):1–11.
9. Pra A.D., Cury F.L., Souhami L. Radiation therapy and androgen deprivation in the management of high risk prostate cancer. Int Braz J Urol 2010;37(2):571–82.
10. Smith M.J., Akhtar N.H., Tagawa S.T. The current role of androgen deprivation in patients undergoing dose-escalated external beam radiation therapy for clinically localized prostate cancer. Prostate Cancer 2012. Article ID 280278. doi:10.1155/2011/391576.