

Дистанционная лучевая терапия и длительная гормонотерапия у больных раком предстательной железы

А.О. Карякин¹, В.Б. Матвеев², Т.В. Свиридова¹, Н.А. Горбань¹, Ю.В. Гуменецкая¹
¹ФГБУ МРНЦ Минздрава России, Обнинск; ²РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН, Москва

Контакты: Алексей Олегович Карякин kmc1@rambler.ru

Описывается собственный опыт лечения больных раком предстательной железы (РПЖ). Ретроспективно проанализированы данные 68 пациентов, которым проводилась дистанционная лучевая терапия в сочетании с длительной гормонотерапией. Представлены пациенты преимущественно с местно-распространенным характером опухолевого процесса. Лучевая терапия проводилась до суммарной очаговой дозы 70 Гр, гормональный этап лечения заключался в орхиэктомии или длительной адъювантной терапии аналогами лютеинизирующего гормона релизинг-гормона в течении 36 мес. Результаты оценивались за 5-летний период наблюдения: показатели безрецидивной выживаемости и выживаемости без признаков биохимического прогрессирования составили соответственно $88,9 \pm 4,9$ и $89,4 \pm 5,3$ %. Также оценивались ранние и поздние лучевые повреждения: частота острых лучевых повреждений мочеполовой системы II степени составила 64,3%, III степени — 3,6%; поражений гастроинтестинальной системы I степени — 26,8%, II степени — 7,1%; частота поздних повреждений II степени не превышала 1,5%.

Ключевые слова: рак предстательной железы, гормонолучевая терапия, простатспецифический антиген, рецидив, выживаемость

Beam therapy and long-term hormonal therapy in patients with prostate cancer

A.O. Karyakin¹, V.B. Matveev², T.V. Sviridova¹, N.A. Gorban¹, Yu.V. Gumenetskaya¹

¹Medical Radiology Research Center, Ministry of Health and Social Development of Russia, Obninsk; ²N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The authors describe their experience in treating patients with prostate cancer (PC). The data of 68 patients undergoing beam therapy in combination with long-term hormonal therapy are retrospectively analyzed. The patients mainly present with locally advanced tumors. Radiotherapy was performed with a cumulative focal dose of as high as 70 Gy; hormonal therapy involved orchiectomy or long-term adjuvant therapy with luteinizing hormone releasing-hormone analogues for 36 months. Five-year outcomes were estimated; relapse-free and biochemical progression-free survival rates were 88.9 ± 4.9 and 89.4 ± 5.3 %, respectively. Early and late radiation damages were also evaluated: the rate of grades 2 and 3 acute radiation-induced urinary tract lesions was 64.3 and 3.6%, respectively; that of grades 1 and 2 gastrointestinal lesions was 26.8 and 7.1%; and that of grade 2 late lesions was not greater than 1.5%.

Key words: prostate cancer, hormone radiotherapy, prostate-specific antigen, recurrence, survival

Введение

Число больных в России с впервые установленным диагнозом рака предстательной железы (РПЖ) за последние 10 лет практически удвоилось; в 2008 г. оно составило 22 129. Средний возраст мужчин с впервые установленным диагнозом — 70,3 года. Уровень заболеваемости РПЖ в 2008 г. достиг 33,69 случая на 100 тыс. населения (грубый показатель). Ежегодный прирост этого показателя составляет 8,9%, а за 10 лет — 134,72% [1]. Несмотря на то, что простатспецифический антиген (ПСА) широко используется в качестве маркера в ранней диагностике РПЖ, в различных регионах РФ все активнее работает программа по выявлению локализованного РПЖ. Местно-распространенные и распространенные формы заболевания составляют более 50% всех вновь выявленных случаев. Эти данные подтверждают актуальность проблемы, необходимость разработки новых и совершенствования существующих методов лечения.

Одним из основных методов лечения больных местно-распространенным РПЖ является лучевая (ЛТ)

или гормонолучевая терапия. Этот метод постоянно развивается в связи с совершенствованием возможностей ЛТ в сочетании с гормональной терапией (ГТ). Проведен ряд рандомизированных исследований, где использовались различные режимы сочетания ГТ и ЛТ. В настоящей публикации представлены собственные данные по применению длительной ГТ в сочетании с дистанционной лучевой терапией (ДЛТ) и доказана эффективность такого подхода [2–5].

Материалы и методы

Представлены результаты лечения 68 пациентов с РПЖ. В исследование включены только больные с аденокарциномой предстательной железы (ПЖ) различной степени дифференцировки. По возрастным группам пациенты распределились следующим образом: 50–59 лет (19,1% пациентов), 60–69 (55,5%), 70–79 (23,5%) и >80 лет (1,5%). Средний возраст больных до начала лечения составил 65 лет. До поступления в клинику 7 пациентам была выполнена трансуретральная резекция ПЖ в связи с нарушением мочеиспускания

различной степени выраженности и в 1 случае — чреспузырная аденомэктомия по поводу предполагаемой доброкачественной гиперплазии ПЖ. После пересмотра гистологических препаратов в МРНЦ у всех больных выявлена аденокарцинома ПЖ. Клиническое обследование было направлено на определение распространенности заболевания, а также симптоматики, связанной с нарушением функции почек, сердечно-сосудистой системы и др. Проведенное обследование (магнитно-резонансная томография — МРТ, скintiграфия скелета) ни в одном из случаев не выявило отдаленных и/или регионарных метастазов, т. е. стадия характеризовалась как N0M0. По степени местного распространения опухоли пациенты распределились следующим образом: T2c — 12 (17,6%) пациентов, T3 — 46 (67,7%), T4 — 10 (14,7%), т. е. у большинства — 56 (82,4%) исследуемых — выявлена стадия T3–4.

Биологическая характеристика опухоли служит важным прогностическим фактором. Ключевыми показателями являются исходный уровень ПСА и степень дифференцировки по шкале Глисона (индекс Глисона). В табл. 1 представлено распределение пациентов по уровню исходного ПСА.

Таблица 1. Уровень исходного ПСА до гормонотерапевтического лечения

ПСА, нг/мл	Число пациентов	
	Абс.	%
< 10	9	13,2
10–20	17	25,0
20–40	23	33,8
40–60	7	10,3
60–80	3	4,4
80–100	5	7,4
> 100	4	5,9

Среднее значение ПСА составило 36,5 (0,5–178) нг/мл. Из представленных данных видно, что у более половины (58,8%) пациентов значение ПСА было в диапазоне 10–40 нг/мл, а у 1/3 — в интервале 20–40 нг/мл, что характерно для местного распространения опухоли.

Дифференцировка опухоли по шкале Глисона представлена следующим образом: 6 баллов — 23 (33,8%) пациента, 7 баллов — 30 (44,1%), 8 баллов — 10 (14,7%), 9 баллов — 5 (7,3%) больных. Преобладающее число (77,9%) пациентов имели индекс Глисона 6 и 7, т. е. опухоли средней степени дифференцировки.

Таким образом, в исследуемую группу вошли больные с аденокарциномой ПЖ, средний возраст которых

составил 65,6 года. Ни у одного из пациентов не выявлено регионарных или отдаленных метастазов. По степени местного распространения опухоли у 82,4% была стадия T3–4. Исходный уровень ПСА у 58,8% находился в пределах 10–40 нг/мл. Индекс Глисона у 77,9% составил 6 и 7.

Методика лечения. ГТ проведена всем пациентам. У 53 выполнена двусторонняя орхиэктомия, у 15 — химическая кастрация аналогами лютеинизирующего гормона релизинг-гормона (ЛГРГ) с момента начала ЛТ и после ее окончания в период наблюдения до 36 мес.

Подготовка пациентов к ЛТ была основана на результатах предварительно проведенного ультразвукового исследования, рентгеновской компьютерной томографии (КТ) и/или МРТ. Дозиметрическое планирование ЛТ выполнялось на основе топометрического исследования, проведенного с использованием рентгеновской КТ в положении больного лежа на спине при опорожненном мочевом пузыре и очищенной прямой кишке. Планирование облучаемого объема осуществлялось строго индивидуально с учетом взаимного расположения опухоли и нормальных тканей. Составление индивидуального дозиметрического плана осуществлялось на планирующей системе (ROCS). Перед началом лучевого лечения и в процессе его проведения проводился контроль полей облучения на симуляторе. ДЛТ у больных РПЖ проводили тормозным излучением линейных ускорителей (SL-20, SL-75). Применяли методику ротационного облучения (одноосевая или двухосевая ротация с углами качания 180–240° или 100–120° соответственно). Размеры полей облучения индивидуальны для каждого пациента. При необходимости использовали устройства формирования полей облучения. В объем облучения обязательно включается ПЖ, парапростатическая клетчатка, семенные пузырьки и шейка мочевого пузыря. Облучение больных РПЖ проводили 2 раза в день. Разовая очаговая доза (РОД) составляла 1 и 1,5 Гр. Интервал между фракциями — 4–5 ч. Суточная доза была равна 2,5 Гр. Лечение проводили 5 дней в неделю. Суммарная очаговая доза (СОД) в очаге поражения составляла 70 Гр. Непрерывный курс ДЛТ длился 28 лечебных дней.

Результаты

Динамическое наблюдение за пациентами проводилось на протяжении всего периода лечения. Оценивались клиническая картина заболевания, динамика ПСА, характер и сроки рецидива, выживаемость и побочные эффекты лечения. Пальцевое обследование прямой кишки проводили при каждом визите пациента. Обращали внимание на размеры, форму, структуру ПЖ. Контрольные обследования проводили в течение первого года наблюдения каждые 3 мес, затем каждые 6 мес при благоприятном течении заболевания. В случае появления рецидива или отдаленного метастази-

рования план лечения и обследования определялся индивидуально. Обязательными были клиническое обследование и контроль динамики ПСА на всех этапах наблюдения.

В литературе нет единой точки зрения по поводу наименьшего значения надир ПСА после гормонолучевого лечения. По мнению ряда авторов, наиболее благоприятно в отношении прогноза и течения заболевания снижение до 0,1 нг/мл, по мнению других — до 0,5 нг/мл. При этом большинство исследователей считают, что эта цифра не должна превышать 1,5 нг/мл [6]. Сроки снижения ПСА также вариабельны и могут достигать до 36 мес. В большинстве же случаев надир ПСА наступает в течение 18–24 мес. Нами определен срок 24 мес, как наиболее соответствующий темпам регрессии опухоли после радикального курса ЛТ.

В результате комбинированного лечения динамика ПСА в течение 24 мес была следующей: снижение ПСА < 0,5 нг/мл отмечено у 62 (98,4%) пациентов, > 0,5 нг/мл — лишь у 1 (1,6%) больного.

Средний период наблюдения за больными в данной группе составил 52 (7–115) мес. В течение этого периода рецидив заболевания отмечен у 8 (11,7%) больных. В 3 (4,4%) случаях выявлен биохимический рецидив, в 4 (5,9%) клинический и у 1 (1,5%) пациента биохимический рецидив сочетался с клиническим прогрессированием заболевания. В табл. 2 представлены клиническая характеристика, сроки и вид прогрессирования после проведенного лечения. Как видно из приведенных данных, чаще клинические рецидивы наблюдались при стадии T4N0M0. Выявить зависимость прогрессирования от исходного уровня ПСА и индекса

Глисона не представляется возможным ввиду небольшого числа больных с определенными показателями и в целом в обследуемой группе.

Выживаемость больных рассчитывалась в программе Statistica по методу Каплана–Майера, различия в выживаемости определялись с помощью log-rank-теста.

На основании изученных показателей определялись общая выживаемость (ОВ), безрецидивная (БРВ) и выживаемость без признаков биохимического рецидива.

На рис. 1 представлен график выживаемости пациентов после ДЛТ в сочетании с длительной ГТ.

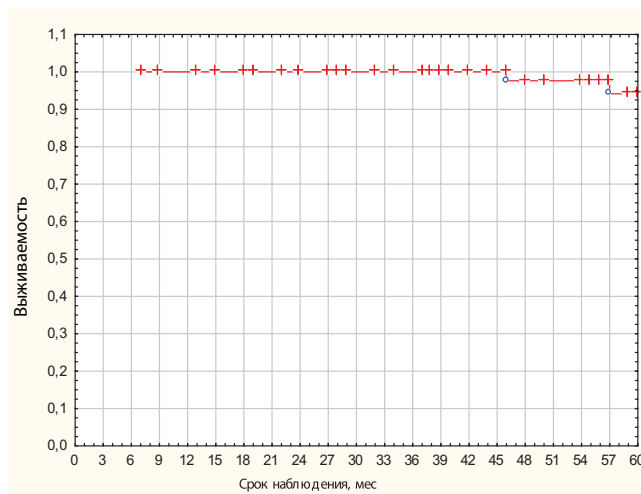


Рис. 1. ОВ после ДЛТ в сочетании с длительной ГТ

Таблица 2. Характеристика пациентов, срок и вид прогрессирования после ДЛТ и длительной ГТ

№ пациента, вид ГТ	Диагноз по TNM	Первичный уровень ПСА, нг/мл	Индекс Глисона	Надир ПСА, нг/мл	Срок возникновения рецидива, мес	Характер рецидива	Уровень ПСА при прогрессировании, нг/мл	Клиническое проявление прогрессирования
1. Орхиэктомия	T4N0	4,5	8 (4+4)	0,01	22	Клинический	0,1	Метастазы в регионарных и отдаленных ЛУ
2. Орхиэктомия	T4N0	33,6	8 (4+4)	3,85	6	Биохимический + клинический	8,17	Метастазы в костях
3. Орхиэктомия	T4N0	12,7	8 (4+4)	0,11	55	Клинический	1,59	Метастазы в регионарных ЛУ
4. Орхиэктомия	T4N0	35,0	6 (3+3)	0,1	49	Клинический	1,44	Метастазы в регионарных ЛУ
5. Орхиэктомия	T3N0	30,0	7 (4+3)	0,09	50	Биохимический	2,5	Нет
6. Аналоги ЛГРГ, 36 мес	T2cN0	32,0	7 (3+4)	0,03	51	Биохимический	6,56	Нет
7. Аналоги ЛГРГ, 36 мес	T3N0	116	7 (3+4)	0,06	46	Клинический	0,4	Местный рост
8. Орхиэктомия	T3N0	40,1	7 (4+3)	0,01	58	Биохимический	2,82	Нет

Примечание. ЛУ — лимфатический узел.

Проанализирована ОВ за 5-летний срок наблюдения, она составила $94,1 \pm 4,1\%$. За этот же период наблюдения 2 пациента умерли: в одном случае причиной явилось прогрессирование РПЖ, в другом пациент умер от сопутствующих заболеваний.

В этой группе отмечено 4 случая биохимического рецидива, один из которых сопровождался клиническим прогрессированием заболевания. Выживаемость без признаков биохимического рецидива составила $89,4 \pm 5,3\%$ (рис. 2).

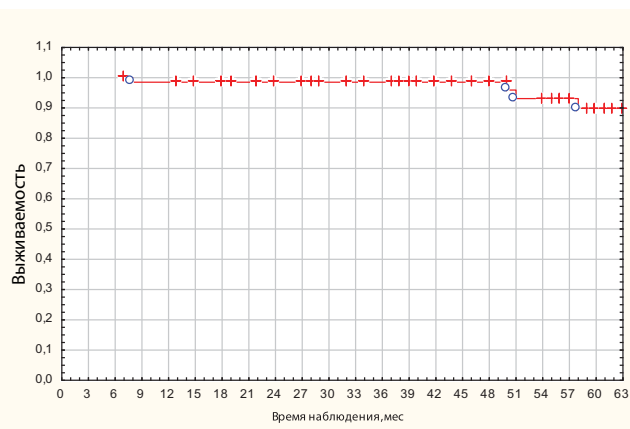


Рис. 2. Выживаемость без признаков биохимического рецидива

На рис. 3 представлена БРВ с учетом частоты клинических рецидивов заболевания за 5-летний срок наблюдения.

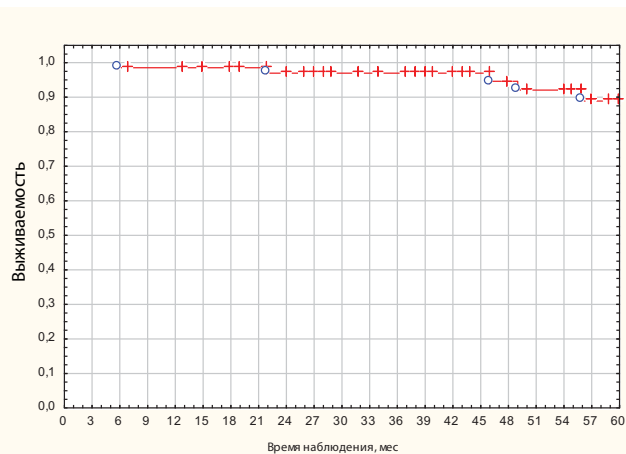


Рис. 3. БРВ с учетом частоты развития клинических рецидивов заболевания

Как было указано выше, за 60 мес наблюдения у 5 пациентов выявлен клинический рецидив заболевания. Таким образом, показатель БРВ составил $88,9 \pm 4,9\%$.

Также проведена оценка лучевых повреждений по шкале EORTC и RTOG [7], как острых, так и поздних. По этим критериям оценивались повреждения со сто-

роны мочеполовой и желудочно-кишечной систем. Частота острых лучевых повреждений мочеполовой системы 0 степени составила 35,7%, II степени — 64,3%, III степени — 3,6%; желудочно-кишечной системы 0 степени — 66,1%, I степени — 26,8%, II степени — 7,1%. Поздние лучевые повреждения отмечались намного реже: со стороны мочеполовой системы I степени — 1,5%, II степени — 1,5%; со стороны желудочно-кишечной системы I степени — 4,4%, II степени — 1,5%.

Обсуждение

Целью исследования в данной группе было изучение эффективности ДЛТ в сочетании с длительной ГТ. Основную часть (89,4%) составили пациенты с местнораспространенным раком стадии Т3–4. Средний уровень ПСА равнялся 36,48 нг/мл. По индексу Глисона преобладали пациенты со степенью дифференцировки 6–7 (77,9%). ГТ проводилась в сочетании с ЛТ, а также после ее окончания. У большинства пациентов выполнена двусторонняя орхиэктомия. В случае использования аналога ЛГРГ длительность применения препаратов достигала 36 мес после завершения ЛТ. Таким образом, в этой группе были пациенты с относительно невысокими показателями ПСА и индексом Глисона, что, вероятно, влияло на прогноз, течение заболевания и результаты лечения.

Существенным критерием эффективности лечения и прогноза заболевания служит динамика снижения ПСА, как в количественном отношении, так и во временном интервале. Для оценки эффективности лечения в качестве пограничного значения ПСА по наименьшему уровню (надир) нами выбрано 0,5 нг/мл. Сроки снижения также довольно вариabельны, в этой группе они не превышали в большинстве случаев 24 мес, хотя у 5 пациентов они составили 27–43 мес. Результаты лечения были следующими: у 67 (98,5%) наблюдаемых зарегистрировано снижение уровня ПСА < 0,5 нг/мл и лишь в 1 (1,5%) случае > 1 нг/мл. Отмечалось снижение до 0,1; 0,3; 0,5 нг/мл и далее. Мы не проводили деление на более мелкие подгруппы соответственно этим показателям, так как группа была немногочисленной и количество рецидивов было невелико. Следовательно, более подробный анализ не имел бы достоверного значения для оценки результатов лечения и прогноза.

В сроки наблюдения 5 лет клинический рецидив выявлен у 4 мужчин, биохимический — у 3, и у 1 пациента биохимический рецидив сочетался с развитием метастазов в кости. Из 8 пациентов с рецидивом у 4 степень местного распространения соответствовала стадии Т4, а индекс Глисона у 3 был равен 8, у 1 пациента — 6 баллов. Следовательно, по первичной распространенности и степени дифференцировки это были пациенты с неблагоприятным прогнозом, и вероятность развития рецидива была велика. Исходный уровень ПСА у больных с клиническим рецидивом был не столь высок

и колебался в пределах 4,5–116 нг/мл. Сроки рецидива в этой подгруппе ($n=5$) варьировали от 6 до 55 мес, в среднем 35,6 мес. Наиболее раннее прогрессирование отмечено у пациента Л. на 11-м месяце от начала лечения. Приводим клиническое наблюдение.

Пациент Л. поступил в клинику МРНЦ 16.09.03 с жалобами на боли при мочеиспускании. Считает себя больным с 07.2003 г., когда при обследовании у уролога выявлен РПЖ. Проведены клиническое обследование и лучевая диагностика для определения распространенности опухолевого процесса. По данным КТ и УЗИ: инфильтрация опухолью шейки мочевого пузыря и семенных пузырьков. Исходный уровень ПСА — 33,6 нг/мл. Аденокарцинома солидного характера, индекс Глисона — 8 баллов. Регионарных и отдаленных метастазов не выявлено. Выполнена двусторонняя орхиэктомия. Через несколько дней после операции начата ДЛТ с СОД 70 Гр (50 Гр широким полем с захватом лимфатических узлов таза и в последующем 20 Гр на ПЖ). В январе 2004 г. появились боли в костях: левой лопатке, левом плечевом суставе. После выполнения сцинтиграфии выявлена гиперфиксация радиофармпрепарата в указанных участках скелета и отмечено повышение уровня ПСА. Начата инфузия зометы в дозе 4 мг внутривенно 1 раз в 28 дней, проведена ДЛТ на область левой плечевой кости с паллиативной целью, СОД 35 Гр. Надир ПСА составил 3,85 нг/мл. В последующем в связи с прогрессированием заболевания переведен на другие виды лечения 2-й линии — эстрогенотерапию, применение доцетаксела. Смерть пациента наступила в августе 2006 г. в связи с прогрессированием заболевания. Срок наблюдения за больным составил 37 мес. Раннее метастазирование, по-видимому, связано с распространением опухоли (Т4), индексом Глисона 8, исходным уровнем ПСА 33,6 нг/мл.

Ретроспективная оценка позволяет предположить, что у пациента уже могли быть костные метастазы, которые не определялись при сцинтиграфии.

У пациентов, у которых был отмечен только биохимический рецидив ($n=3$), стадировали в 2 случаях

Т3 и в 1 случае Т2с. Индекс Глисона у этих пациентов равнялся 7 баллам. Во всех 3 случаях надир ПСА был $<0,1$ (0,01–0,09) нг/мл и срок возникновения биохимического рецидива варьировал от 50 до 58 мес, в среднем 53 мес.

Анализ динамики уровня ПСА не выявил какой-либо корреляции с исходными данными. Ввиду небольшого количества рецидивов в данной группе, видимо, на частоту прогрессирования большее влияние оказывали первичная распространенность опухоли и индекс Глисона. Анализ ОВ показал, что за 5 лет наблюдения она составила $94,1 \pm 4,1$ %. Умерли 2 пациента: 1 от прогрессирования заболевания и 1 от сопутствующих заболеваний.

БРВ и выживаемость без биохимического прогрессирования составили соответственно $88,9 \pm 4,9$ и $89,4 \pm 5,3$ %. Высокие цифры объясняются небольшим количеством клинических и биохимических рецидивов в этой группе. Сравнение результатов выживаемости в зависимости от индекса Глисона не выявило достоверных различий между подгруппами с различной степенью дифференцировки, однако стоит отметить, что чаще рецидивы наблюдались у пациентов с индексом Глисона ≥ 7 баллов.

Заключение

Гормонотерапевтическая терапия является одним из основных методов лечения больных местнораспространенным РПЖ. Кроме того, этот метод используется у пациентов, имеющих противопоказания к радикальному хирургическому лечению. Комбинация ГТ и ДЛТ обеспечивает пространственную кооперацию двух видов лечения и усиливает противоопухолевый эффект. Достигнутые результаты 5-летней выживаемости подтверждают эффективность такого подхода. Совершенствование методов ЛТ, эскалация дозы в сочетании с оптимальным режимом лекарственной терапии позволяют надеяться на дальнейшее улучшение результатов гормонотерапевтической терапии больных РПЖ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чиссов В.И., Старинский В.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2008 г. М., 2009.
2. Матвеев В.Б., Волкова М.И. Роль гормонотерапии у больных локализованным и местно-распространенным раком предстательной железы при использовании радикальных методов лечения. Онкоурология 2005;(2):54–8.
3. Bolla M., Collette L., Blank L. et al. Long-term results with immediate androgen suppression and external

- irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomized trial. Lancet 2002;360(9327):103–6.
4. Bolla M., Collette L., Van Tienhoven G. et al. Ten year results of long term adjuvant androgen deprivation with goserelin in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy; a phase III EORTC study. Int Radiat Oncol Biol Phys 2008;72(1 Suppl 1):30–1.
5. Pilepich M.V., Winter K., Lawton C. et al.

- Phase trial of androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy. Long term results of RTOG study 85-31. Proc Am Society Clin Oncol 2003;22;Abstr.1530.
6. Ray M.E., Thames H.D., Levy L.B. et al. PSA nadir predicts biochemical and distant failure after external beam radiotherapy for prostate cancer: a multi-institutional analysis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006;64(4):1140–50.
7. Klein E.A. Management of prostate cancer. 2000; p.166–7.