

Гормональное и лучевое лечение больных раком предстательной железы с высоким и очень высоким риском

А.О. Карякин, Ю.В. Гуменецкая, Н.А. Горбань, Н.Г. Минаева, О.Б. Карякин
ФГБУ «Медицинский радиологический научный центр» Минздрава России, Обнинск

Контакты: Алексей Олегович Карякин karyakin.alexey@gmail.com

Распространенность рака предстательной железы (РПЖ) неуклонно растет с каждым годом. В Российской Федерации пик заболеваемости приходится на возрастную категорию 70 лет. Часть больных отказываются от хирургического лечения или имеют противопоказания в связи с сопутствующей патологией. Альтернативным методом лечения является дистанционная лучевая терапия в сочетании с гормонотерапией или без нее. В статье проанализированы собственные результаты лечения больных РПЖ с высоким и очень высоким риском, которым проводилась гормонолучевая терапия. Ретроспективно в работу включены данные 132 пациентов, которые были распределены на 3 группы в зависимости от длительности гормональной терапии в адъювантном режиме. Результаты лечения оценивались за 5-летний период наблюдения по следующим показателям: снижение ПСА, частота рецидивов, 5-летняя безрецидивная выживаемость, определяемая по показателю ПСА.

Ключевые слова: рак предстательной железы, лучевая терапия, гормональная терапия, факторы прогноза

Hormone and radiation therapy in high- and very high-risk patients with prostate cancer

A.O. Karyakin, Yu. V. Gumenetskaya, N.A. Gorban, N.G. Minayeva, O.B. Karyakin
Medical Radiology Research Center, Ministry of Health of Russia, Obninsk

The prevalence of prostate cancer (PC) is steadily growing every year. In the Russian Federation, its peak morbidity is in the age group of 70 years. Some patients refuse surgery or have contraindications because of comorbidity. Teleradiotherapy in combination with or without hormone therapy is an alternative treatment. The paper analyzes the authors' results of treating high- and very high-risk patients with PC who received hormone and radiation therapy. The study retrospectively included the data of 132 patients who had been allocated to 3 groups according to the duration of adjuvant hormone therapy. The treatment results were assessed over a 5-year follow-up period according the following parameters: a lower decreased prostate-specific antigen (PSA) score, recurrence rate, and 5-year relapse-free survival determined the by PSA level.

Key words: prostate cancer, radiotherapy, hormonal therapy, prognostic factors

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) — наиболее частая патология среди опухолей мочеполовой системы. Отмечается постоянный рост этого заболевания как в Западной Европе, так и в России. В 2010 г. в РФ зарегистрировано 26 268 новых случаев РПЖ. Ежегодный прирост числа больных РПЖ в РФ составляет 9,01 % [1]. В связи с распространенностью процесса менее чем 50 % больных удается провести радикальное лечение и это ведет к росту показателя инвалидизации и снижению качества жизни. Известно, что пик заболеваемости РПЖ приходится на 6–7-е десятилетие жизни. Как правило, у многих мужчин в этом возрасте имеются сопутствующие заболевания, что не позволяет провести радикальное хирургическое вмешательство. Альтернативными методами служат лучевая терапия (ЛТ) или ее сочетание с гормональной терапией (ГТ).

Материалы и методы

Ретроспективно проанализированы данные 132 больных, которым проводилась ГТ и дистанционная лучевая терапия (ДЛТ). В исследование включены пациенты со стадией T2c–T4N0–M0 с гистологически

подтвержденным РПЖ — аденокарциномой различной степени дифференцировки.

Всем пациентам проводили ГТ с момента начала ЛТ. В связи с задачами исследования больные разделялись в зависимости от длительности ГТ в адъювантном режиме. Сформировано 3 группы:

- 1) ДЛТ + адъювантная ГТ длительностью 6 мес;
- 2) ДЛТ + адъювантная ГТ длительностью 12 мес;
- 3) ДЛТ + длительная адъювантная ГТ в течение

36 мес и более.

Методика лечения во всех группах была идентичной: всем пациентам проводили ДЛТ в суммарной очаговой дозе (СОД) 70 Гр и одновременно начинали ГТ, которая продолжалась в адъювантном режиме с различной длительностью (табл. 1). Из 132 больных у 12 проведен неоадъювантный курс в среднем продолжительностью 3 мес для уменьшения размеров предстательной железы и улучшения качества мочеиспускания перед ЛТ.

Средний срок наблюдения с момента начала лечения в группе составил 48,6 (7–139) мес.

Таким образом, в общую группу вошли пациенты в основном с местно-распространенным характером

Таблица 1. Характеристика больных, которым проводилось гормонолеченое лечение

Характеристика	ДЛТ+ГТ 6 мес	ДЛТ+ГТ 12 мес	ДЛТ+ длительная ГТ
Число больных	30	34	68
Возраст, лет:			
медиана диапазон	67 40–75	67 54–76	64,5 50–81
Стадия Т, n (%)			
T2c	17 (56,7)	16 (47)	12 (17,6)
T3	12 (40)	18 (53)	46 (67,7)
T4	1 (3,3)	–	10 (14,7)
Стадия N, n (%)			
N0	28 (90)	31 (91,2)	68 (100)
N1	3 (10)	3 (8,8)	–
ПСА, нг/мл, n (%)			
медиана диапазон	16,6 3,05–127,6	16,1 3,17–199	25,8 0,5–178
< 10	4 (13,3)	9 (26,5)	9 (13,2)
10–20	14 (46,7)	12 (35,3)	17 (25,0)
20–40	6 (20,0)	3 (8,8)	23 (33,8)
40–100	5 (16,7)	6 (17,6)	15 (22,1)
100	1 (3,3)	4 (11,8)	4 (5,9)
Индекс Глисона, n (%)			
6	13 (43,3)	4 (11,8)	23 (33,8)
7	9 (30,0)	19 (55,9)	30 (44,1)
8	6 (20,0)	8 (23,5)	10 (14,7)
9	2 (6,7)	3 (8,8)	5 (7,3)

опухоли (стадия Т3–Т4 была у 65,9 %), 56,8 % имели начальный уровень ПСА в диапазоне от 10 до 40 нг/мл и у 74,2 % больных индекс Глисона был равен 6 и 7. Все больные имели высокий и очень высокий риск согласно классификации Европейской ассоциации урологов [2].

Для определения и построения графиков выживаемости использовался метод Каплана–Майера, различия в выживаемости сравнивались с помощью log-rank-теста. При проведении однофакторного анализа использовалась модель пропорциональных интенсивностей Кокса. Для исследования зависимости биохимического рецидива (БР) заболевания одновременно от многих факторов также использовалась регрессионная модель пропорциональных интенсивностей Кокса. Статистически достоверными признавали различия между сравниваемыми величинами при уровне значимости $p < 0,05$. Математическая обработка полученных результатов проведена программами Statistica и SPSS.

Результаты

Результаты лечения оценивались по нескольким основным показателям: снижение уровня ПСА, частота рецидивов, 5-летняя безрецидивная выживаемость (БРВ), определяемая по уровню ПСА (ПСА-БРВ). Одним из важных прогностических факторов является надир ПСА. На основании данных литературы и нашего опыта нами взят контрольный показатель в 0,5 нг/мл. Из всей когорты достигли надира ПСА < 0,5 нг/мл 128 (97 %) пациентов, у оставшихся 4 наименьшее значение ПСА было в диапазоне от 0,53 до 3,85 нг/мл. Следует подчеркнуть, что 81,1 % пациентов достигли надира ПСА < 0,5 нг/мл в течение первого года наблюдения, еще у 11,4 % такое же значение отмечалось в сроки от 13 до 24 мес, т. е. у 92,5 % наименьшее значение ПСА зарегистрировано в течение первых 2 лет наблюдения. Всего за 5-летний период наблюдения во всей группе отмечено 26 (19,7 %) рецидивов: 16 (12,1 %) БР, 4 (3,0 %) клинических; у 6 (4,6 %) больных БР сопровождался клиническим прогрессированием. В табл. 2 представлены результаты лечения по вышеперечисленным показателям.

С учетом небольшого количества рецидивов в 2 группах не удалось провести качественный статистический анализ. Как отражено в табл. 2, у всех пациентов, у которых надир ПСА превышал 0,5 нг/мл, выявлен рецидив заболевания. Несмотря на то, что в группе адьювантной ГТ продолжительностью 12 мес все больные достигли надира ПСА < 0,5 нг/мл, к сожалению, это не исключило рецидива заболевания.

Одна из основных задач, которая решалась в процессе работы, заключалась в изучении продолжительности жизни в зависимости от длительности ГТ. На рисунке представлена 5-летняя выживаемость без биохимического прогрессирования в зависимости от длительности ГТ.

На графике видно, что наименьшая выживаемость — при длительности ГТ 6 мес. Выживаемость без прогрес-

Таблица 2. Результаты гормонолечевого лечения

Параметр	ДЛТ + Адьювантная ГТ		
	6 мес, %	12 мес, %	Длительная ГТ, %
Снижение ПСА < 0,5 нг/мл	90	100	98,5
Частота рецидивов (БР + клин)	43,3	14,7	11,7
T3–4	84,6	100	87,5
Индекс Глисона ≥ 7	76,9	100	87,5
Надир ПСА ≥ 0,5 нг/мл	100	–	100
Пятилетняя ПСА-БРВ, %	40, 6 ± 12,6	63,6 ± 15	89,4 ± 5,3

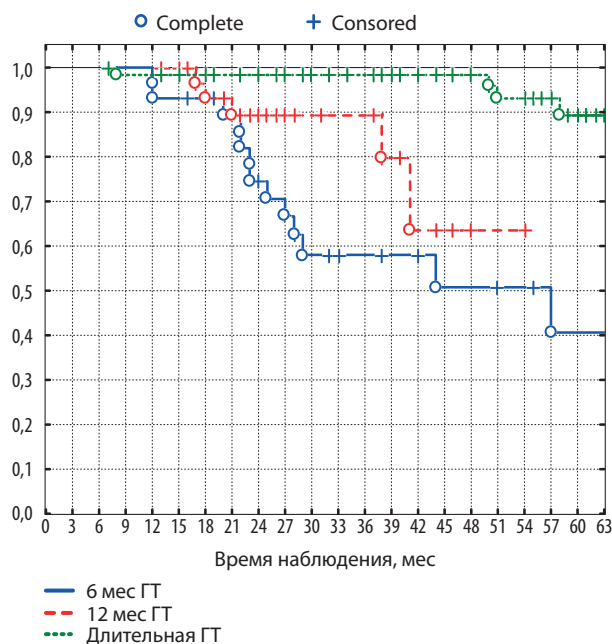


Рис. ПСА-БРВ в зависимости от длительности ГТ

сирования в группе 6-месячной адъювантной терапии составила 41,9%, в группе 12-месячной ГТ — 66,7%, в группе длительной терапии 5-летняя выживаемость оказалась наибольшей — 88,7%. Достигнута статистическая достоверность ($p < 0,00001$) между группами адъювантной ГТ 6 мес и длительной ГТ. Следовательно, длительность ГТ играла решающую роль в БРВ.

Для наглядности приводим сводные данные (табл. 3) выживаемости в зависимости от различных сроков адъювантной ГТ.

В табл. 3 показано, что большое значение в результатах лечения имели распространенность процесса и индекс Глисона.

Для исследования зависимости БР заболевания одновременно от других факторов также использовалась регрессионная модель пропорциональных интен-

Таблица 4. Многофакторный анализ зависимости БР заболевания

Параметр	p	Отношение рисков	95% доверительный интервал
Возраст, лет			
> 70	Референтное значение		
60–69	0,035	6,5	1,1–37,6
< 60	< 0,001	31,8	4,6–219,6
Индекс Глисона			
6	Референтное значение		
7–9	0,003	15,2	2,6–89,7
Надир ПСА			
< 0,5 нг/мл	Референтное значение		
≥ 0,5 нг/мл	< 0,001	85,6	13,3–551,1
Длительность ГТ			
длительная ГТ	Референтное значение		
12 мес	0,007	7,5	1,7–32,4
6 мес	< 0,001	17,8	4,8–65,8

сивностей Кокса. В полную регрессионную модель были включены следующие факторы: возраст на момент постановки диагноза ($< 60/60–69/≥ 70$ лет), стадия T(2/3–4), категория N(0/1), ПСА($< 20/20–40/≥ 40$), индекс Глисона (6/7–9), длительность ГТ (длительная ГТ/12 мес/6 мес), значение надира ПСА ($< 0,5/≥ 0,5$). В результате анализа была идентифицирована модель, включающая следующие факторы: возраст на момент постановки диагноза, индекс Глисона, надир ПСА и длительность ГТ (табл. 4).

Проведенный многофакторный анализ выявил следующее: БР достоверно чаще развивался у пациентов в возрасте < 70 лет, с индексом Глисона 7–9, надир

Таблица 3. Выживаемость больных после гормонолучевого лечения

Выживаемость	ДЛТ+ГТ6 мес, $n = 30$	ДЛТ+ГТ12 мес, $n = 34$	ДЛТ+длит. ГТ, $n = 68$	Во всей группе, $n = 132$
Общая, %	86,7 ± 7,3	96,7 ± 3,3	94,1 ± 4,1	91,8 ± 3,4
ПСА-БРВ, %	41,9 ± 12,8	66,7 ± 15	88,7 ± 4,1	73,7 ± 5,5
ПСА-БРВ, %: локализованный местно-распространенный	76,9 0 (57 мес)	100 50,8	(T2) 85,7 (T3) 85,0 (T4) 58,3	84,1 68,0
Индекс Глисона				
< 7	60,0	(≤ 7) 68,2	92,3	85,5
7	37,5		75,2	66,4
> 7	0 (44 мес)	(> 7) 64,3	74,2	70,2

ром ПСА $\geq 0,5$ нг/мл, при длительности ГТ 6 и 12 мес. Эти факторы оказывали отрицательное влияние, и частота БР при их наличии была выше. Например, если за референтное значение принята группа пациентов с длительной ГТ, при сокращении срока гормонального лечения до 12 или 6 мес частота возникновения БР статистически достоверно увеличивается в 7,5 и 17,8 раза соответственно.

В заключение мы провели сравнительный анализ групп по следующим показателям: возраст на момент постановки диагноза, распространенность процесса, значение ПСА перед началом лечения, индекс Глисона, частота рецидивов и 5-летняя ПСА-БРВ.

Анализ показывает, что не было достоверных различий по возрасту на момент постановки диагноза, значению ПСА перед началом лечения, группы лишь незначительно различались по индексу Глисона и распространенности процесса. Обращает на себя внимание тот факт, что в группе длительной ГТ достоверно преобладало число пациентов с местно-распространенным характером опухоли, т. е. более неблагоприятным прогнозом. Однако в этой группе достигнуты наилучшие результаты: частота рецидивов (БХР + клин.) была наименьшей (11,7%), а 5-летняя ПСА-БРВ была наилучшей (89,4%).

Обсуждение

В настоящее время активно разрабатываются новые методы лечения локализованного и местно-распространенного РПЖ, однако по большинству из них нельзя сделать окончательные выводы ввиду немногочисленности наблюдений и отсутствия отдаленных результатов. Альтернативным методом хирургического лечения является ЛТ или сочетание ЛТ и ГТ.

Одна из наиболее сложных проблем РПЖ — лечение больных местно-распространенным процессом. Помимо местного распространения опухоли (выход за пределы капсулы, прорастание в семенные пузырьки) у больных могут быть метастазы, которые не определяются лучевыми методами диагностики. В связи с этим тактику лечения приходится строить с учетом распространенности опухоли, исходного уровня ПСА, индекса Глисона и ряда других факторов.

В анализируемой работе средний возраст мужчин был $65,3 \pm 6,5$ года. В целом, учитывая сегодняшнюю экономическую и демографическую ситуацию в РФ, это лица трудоспособного возраста. Из них 18,2% были в возрасте 40–59 лет, т. е. мужчины, которые вели активный социальный и производственный образ жизни. Эти данные подчеркивают необходимость как раннего выявления РПЖ, так и проведения радикального лечения. Большинство пациентов (65,9%) имели местно-распространенный процесс — стадии Т3–Т4. Средний показатель ПСА составил 34,8 нг/мл. У 74,2% от общего числа группы индекс Глисона рав-

нялся 6–7, т. е. диагностирована аденокарцинома средней степени дифференцировки. Важным прогностическим показателем ответа на лечение является надир ПСА. Снижение ПСА $< 0,5$ нг/мл в течение 12 мес отмечено у 81,1%. Это вполне удовлетворительный показатель, который имеет прогностическое значение и влияет на ближайшие и отдаленные результаты лечения. Изучена выживаемость и ее зависимость от ряда факторов. Общая выживаемость за 5-летний период наблюдения в общей группе составила $91,8 \pm 3,4\%$. ПСА-БРВ за этот же период наблюдения составила $73,7 \pm 5,5\%$.

Проанализирована выживаемость без биохимического прогрессирования в течение 5 лет в зависимости от длительности ГТ: наименьшая выживаемость отмечена в группе 6-месячной адъювантной терапии — 41,9%, в случае 12-месячной ГТ — 66,7%. Наиболее высокая выживаемость была в группе длительной ГТ — 88,7%. Различия между группами достоверны ($p < 0,001$).

В мировой литературе накоплен опыт по гормонотерапевтическому лечению как локализованного, так и местно-распространенного РПЖ. В проведенных исследованиях использовались различные режимы ЛТ в сочетании с лекарственной терапией с разной последовательностью и длительностью ГТ.

Исследование EORTC 22863 включало 415 больных РПЖ. Сравнивали ДЛТ и ДЛТ в комбинации с ГТ. ДЛТ проводилась первоначально на область таза в дозе 50 Гр и в последующем 20 Гр на область предстательной железы с СОД 20 Гр. ГТ проводилась с первого дня ЛТ и в последующем в адъювантном режиме в течение 36 мес. В течение периода наблюдения (медиана 66 мес) БРВ в группе комбинированного лечения составила 78%, а в группе, где проводилась только ДЛТ, — 62%. В нашем же исследовании 5-летняя БРВ составила $89,4 \pm 5,3\%$. Полученные данные сравнимы между собой. Авторами протокола также подчеркивается целесообразность длительной адъювантной ГТ [3].

Длительная адъювантная ГТ изучалась в нескольких протоколах RTOG [4]. Больные были рандомизированы на 2 группы: в 1-й ДЛТ сочеталась с назначением золадекса, во 2-й группе проводилась только ДЛТ, а золадекс назначался только в случае рецидива заболевания. В 1-й группе ГТ проводилась с начала ЛТ и неограниченно долго, прекращалась в случае прогрессирования. Результаты оценивали через 5 и 10 лет. Через 10 лет наблюдения местный рецидив развился у 23% в группе с адъювантной ГТ, в контрольной — у 38% ($p < 0,00001$). Частота случаев отдаленного метастазирования на протяжении 10 лет составила 24% в группе с адъювантным лечением и 39% в группе без него. Таким образом, наблюдение в течение 10 лет с использованием длительной адъювантной ГТ показало преимущество по сравнению с только ДЛТ.

Сравнение краткосрочной и длительной адъювантной ГТ было проведено в исследовании EORTC 22961 [5]. Больные были рандомизированы на 2 группы: в 1-й ГТ в режиме комбинированной андрогенной блокады начинали с ЛТ и продолжали в течение 6 мес, во 2-й ГТ проводилась на протяжении 2,5 года. В исследование включено 970 больных как локализованным, так и местно-распространенным РПЖ. В исследование включались пациенты с уровнем ПСА < 150 нг/мл. В группе с длительной ГТ 5-летняя ОВ составила 85,3%, а в краткосрочной — 80,6%. Следовательно, длительная ГТ также повлияла на выживаемость больных. В нашем исследовании при использовании адъювантной ГТ в течение 36 мес общая и ПСА-БРВ соответственно составили 94,1 и 88,7%. Результаты практически сравнимы с данными крупного рандомизированного исследования.

Для общей оценки результатов гормонотерапевтического лечения E.S. Antonarakis и соавт. [6] провели метаанализ ряда исследований: 10 рандомизированных и 6 наблюдательных, в которых в общей сложности участвовало 5987 больных. Исследования отличались по дизайну, гормональным препаратам и критериям отбора пациентов. Стадии заболевания были от T1b до T4 (в 5 исследованиях были пациенты с метастазами в регионарные лимфатические узлы). Средний срок наблюдения составил от 2,6 до 7,8 года. Критерием прогрессирования служил рост ПСА. Общая 5-летняя выживаемость составила 52%, а БРВ — 82%.

Таким образом, полученные данные в нашем исследовании, результаты рандомизированных исследований, проведенный метаанализ подтверждают эффективность

сочетанного использования ДЛТ и ГТ. Адъювантное гормональное лечение в течение последующих 2–3 лет после окончания ДЛТ увеличивает общую выживаемость и БРВ. Следует подчеркнуть целесообразность и необходимость такого лечения у больных с неблагоприятным прогнозом течения заболевания. Дальнейшие исследования с использованием новых технологий ЛТ, оптимизация последовательности и длительности ГТ будут способствовать улучшению результатов лечения и качества жизни больных РПЖ.

Выводы

- ЛТ с адъювантной ГТ является эффективным методом лечения больных РПЖ с неблагоприятным прогнозом, 5-летняя БРВ составляет $73,7 \pm 5,5\%$.

- Длительность ГТ является одним из наиболее важных факторов, влияющих на результаты лечения. При адъювантной ГТ 6, 12 и 36 мес 5-летняя БРВ соответственно составила 41,9; 66,7; 88,7% ($p < 0,001$).

- Важным прогностическим фактором ответа на проводимое лечение является наибольшее снижение ПСА (надир). В результате гормонотерапевтической у 81,1% пациентов снижение уровня ПСА < 0,5 нг/мл отмечено в течение 1 года наблюдения, что является благоприятным прогностическим фактором.

- Статистический многофакторный анализ с использованием регрессионной модели Кокса показал, что наиболее значимыми неблагоприятными признаками в развитии рецидива при проведении гормонотерапевтического лечения являются: возраст менее 70 лет, индекс Глисона ≥ 7 , надир ПСА $\geq 0,5$ нг/мл, непродолжительная ГТ в течение 6–12 мес.

ЛИТЕРАТУРА

1. Злокачественные новообразования в России в 2010 году. Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2012.
2. European Association of Urology. Guidelines. 2012. P. 46–49.
3. 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 J Radiat Oncol Biol Phys 2008; 72(1 Suppl.1):30–1.
4. Pilepich M.V., Winter K., Lawton C.A. et al. Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma—long-term results of Phase III RTOG 85-31. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005; 61:1285–90.
5. Bolla M., de Reijke T.M., van Tienhoven G. et al. Concomitant and adjuvant androgen deprivation (ADT) with external beam irradiation (RT) for locally advanced prostate cancer: 6 months versus 3 years ADT: Results of the randomized EORTC Phase III trial 22961. J Clin Oncol 2007;25:238 (abstr. 5014).
6. Antonarakis E.S., Blackford A.L., Garrett-Mayer E., Eisenberger M.A. Survival in men with nonmetastatic prostate cancer treated with hormone therapy: a quantitative systematic review. J Clin Oncol 2007;25(31): 4998–5008.