

УДК 616.65-006.6:615.357+615.849 (476)

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ДИСТАНЦИОННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫМ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С РАЗЛИЧНЫМ РИСКОМ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ

Демешко П.Д., Красный С.А.

Государственное учреждение
«Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской
радиологии им. Н.Н. Александрова», Минск, Беларусь

Эл. почта: pdemeshko@icloud.com, sergeykrasny@tut.by

Резюме. Целью настоящей работы явилась оценка раково-специфической выживаемости пациентов с впервые выявленным раком предстательной железы после дистанционной лучевой терапии по радикальной программе. Проанализированы результаты лечения 178 пациентов, прошедших 3D-конформную лучевую терапию в Государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» на линейных ускорителях электронов в период 2005-2008 гг. На основании данных об уровне простат-специфического антигена, степени местного распространения опухоли и суммы баллов Глисона пациенты распределены на четыре группы риска прогрессирования. 9-летняя раково-специфическая выживаемость в группах низкого, промежуточного, высокого и крайне высокого риска прогрессирования составила $81,3 \pm 0,1\%$, $94,3 \pm 0,04\%$, $63,4 \pm 0,1\%$ и $49,1 \pm 0,09\%$ соответственно ($p < 0,005$). Указанный показатель также статистически значимо коррелировал с возрастом: выживаемость в группе моложе 70 лет и 70 лет и старше составила $61,6 \pm 0,07\%$ и $70,2 \pm 0,09\%$ соответственно ($p = 0,02$).

Ключевые слова: рак предстательной железы; лучевая терапия; раково-специфическая выживаемость.

LONG-TERM RESULTS OF EXTERNAL BEAM RADIATION THERAPY IN MEN WITH NEWLY DIAGNOSED PROSTATE CANCER WITH DIFFERENT RISK OF PROGRESSION

Demeshko P.D., Krasny S.A.

N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, Minsk, Belarus

Abstract. The goal of the study was to evaluate cancer-specific survival in men with newly diagnosed prostate cancer after external beam radiotherapy. The long-term results of 178 patients treated with 3D-conformal radiotherapy at N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, Minsk, Belarus in 2005-2008 were analyzed. According to prostate-specific antigen level, clinical stage and Gleason sum patients were stratified into four groups of progression. 9-years cancer-specific survival in patients with low, intermediate, high and very high risk was $81,3 \pm 0,1\%$, $94,3 \pm 0,04\%$, $63,4 \pm 0,1\%$ and $49,1 \pm 0,09\%$, respectively ($p < 0,005$).

Key words: prostate cancer, radiation therapy, cancer-specific survival.

Введение. В настоящее время в Республике Беларусь наблюдается экспоненциальный рост заболеваемости раком предстательной железы (РПЖ) и данная нозология находится на первом месте по темпам прироста [1]. На фоне общего снижения смертности от злокачественных новообразований в республике рак простаты остается одной из немногих опухолей, при которых смертность растет.

Результаты лечения пациентов, страдающих РПЖ, определяются распространенностью опухолевого процесса на момент установки диагноза, а также наличием других факторов. Разработаны ряд классификаций, позволяющих разделять пациентов на группы с целью определения необходимого объема лечения и прогноза. В частности, выделение групп высокого и крайне высокого риска необходимо для идентификации популяции пациентов, страдающих «летальным» РПЖ, при котором существует необходимость применения наиболее активной лечебной тактики.

Одной из наиболее ранних и часто применяемых прогностических классификаций является стратификация, разработанная в 1998 году D'Amico A. et al. [2]. Авторы исследования показали, что выживаемость до биохимического прогрессирования у пациентов с высоким риском оказалась статистически значимо ниже при использовании внутритканевой брахитерапии (БТ) по сравнению с дистанционной лучевой терапией (ДЛТ) и радикальной простатэктомией. Другая распространенная стратификация используется в стандартах исследовательской группы National Comprehensive Cancer Network (NCCN) [3]. В отличие от предыдущей, NCCN отдельно выделяет группу крайне высокого риска, к которой относят пациентов с клинически определяемой инвазией опухоли в семенные пузырьки или прилежащие органы (сT3b-4), а также при наличии трех факторов высокого риска.

Относительная частота встречаемости пациентов, страдающих раком предстательной железы с неблагоприятным прогнозом (с высоким и крайне высоким риском) в разных популяциях варьирует в широких пределах. В частности, по данным Grossfeld G. D. et al. она составляет от 20 до 35% [4]. Согласно

другим источникам, пациенты с высоким риском составляют 15-40% от всех вновь выявленных случаев РПЖ [5, 6].

В настоящее время существуют различные мнения относительно выбора оптимального метода лечения у пациентов с высоким риском прогрессирования, которое может включать радикальную простатэктомию (РПЭ), лучевую терапию (ЛТ), гормональную и химиотерапию, а также различные сочетания перечисленных методов специального лечения [7]. Однако в доступной литературе нет общепринятого консенсуса относительно предпочтительной тактики лечения, поскольку на сегодняшний день большие проспективные рандомизированные исследования по сравнению эффективности РПЭ и ЛТ не проводились. Целью настоящего исследования явилась оценка отдаленных результатов дистанционной ЛТ у пациентов с впервые выявленным РПЖ в зависимости от групп онкологического риска и различных прогностических факторов.

Материалы и методы. Материалом для исследования послужили данные о 178 пациентах, которым в период с 2005 по 2008 г.г. включительно в РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова проведена ЛТ по радикальной программе по поводу аденокарциномы предстательной железы.

Риск прогрессирования оценивался как низкий согласно критериям NCCN [3]: cT1c-2a, сумма баллов Глисона ≤ 6 и ПСА < 10 нг/мл. К группе промежуточного риска были отнесены пациенты со следующими одним или двумя факторами: cT2b-c или сумма баллов Глисона 7 или ПСА 10-20 нг/мл. Высоким риском считали случаи с клинической стадией cT3a, суммой баллов Глисона 8-10 или ПСА > 20 нг/мл. Также к данной группе были отнесены пациенты с тремя факторами промежуточного прогноза. Крайне высокий риск характеризовался наличием инвазии семенных пузырьков или окружающих органов (cT3b-4) или 3 факторов высокого риска.

В исследование не включались пациенты с клинически выявляемыми метастазами в регионарных лимфатических узлах по данным интраскопических методов исследования (компьютерной или магнитно-резонансной томографии). Кроме этого, всем пациентам для исключения метастатического поражения ко-

стных структур, лимфатических узлов забрюшинного пространства и/или органов брюшной полости выполнялась остеосцинтиграфия с ^{99m}технецием и ультразвуковое исследование органов брюшной полости.

Всем пациентам облучение проводилось в условиях 3D планирования на линейном ускорителе электронов Clinac 2300/CD (Varian Medical Systems, США). Объем облучения включал предстательную железу и семенные пузырьки, а также зоны регионарных лимфоузлов. Разовая очаговая доза (РОД) составила 2 Гр, 5 фракций в неделю. Медиана суммарной очаговой дозы (СОД), подведенной на предстательную железу была равна 74 Гр, на регионарный лимфатический аппарат – 44 Гр. Управление процессом ЛТ по изображениям не применялось. Общая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Общая характеристика пациентов

Показатель	Значение
Число пациентов	178
Медиана возраста (разброс значений), лет	70,7 (53-82)
Степень местного распространения опухоли:	
сT1-2	93 (52,2%)
сT3-4	85 (47,8%)
Медиана ПСА (разброс значений), нг/мл	26,0 (2,8-370,0)
Сумма Глисона:	
≤ 6	72 (40,4%)
≥ 7	106 (59,6%)
Наличие адъювантного лечения:	
Лечение не проводилось	84 (47,2%)
Лечение проводилось	94 (52,8%)
Группа риска:	
Низкий	30 (16,9%)
Промежуточный	38 (21,3%)
Высокий	64 (36,0%)
Крайне высокий	46 (25,8%)

Адьювантное лечение в виде хирургической кастрации проведено 52,8% пациентам (группа неблагоприятного прогноза).

В качестве первичной конечной точки исследования выступала раково-специфическая выживаемость (PCB), в качестве события принимали факт смерти от причины, связанной с РПЖ. Наблюдение считалось завершенным, если пациент умер до даты завершения срока наблюдения. Наблюдение считалось цензурируемым, если к моменту завершения наблюдения пациент был жив, вы-был из-под наблюдения, умер от причин, не связанных с основным заболеванием или если получить достоверную информацию о дальнейшей судьбе не представлялось возможным. За начало наблюдения принималась дата установки диагноза, датой завершения исследования считали 1 августа 2014 года. Для оценки выживаемости использовался подход Каплан-Мейера. Рассчитывались точечные и интервальные оценки PCB в различные контрольные сроки. Статистический анализ выполнен с использованием программы SPSS v.17.

Результаты. Медиана времени наблюдения при анализе PCB в общей когорте пациентов составила 78,2 месяца (от 5,0 до 121,5 месяца). За указанный период времени от причин, связанных с РПЖ умерло 40 пациентов. Медиана выживаемости достигнута не была, 5-летняя и 10-летняя PCB в общей когорте пациентов составила соответственно $81,3 \pm 0,028\%$ и $67,4 \pm 0,039\%$ (рисунок 1).

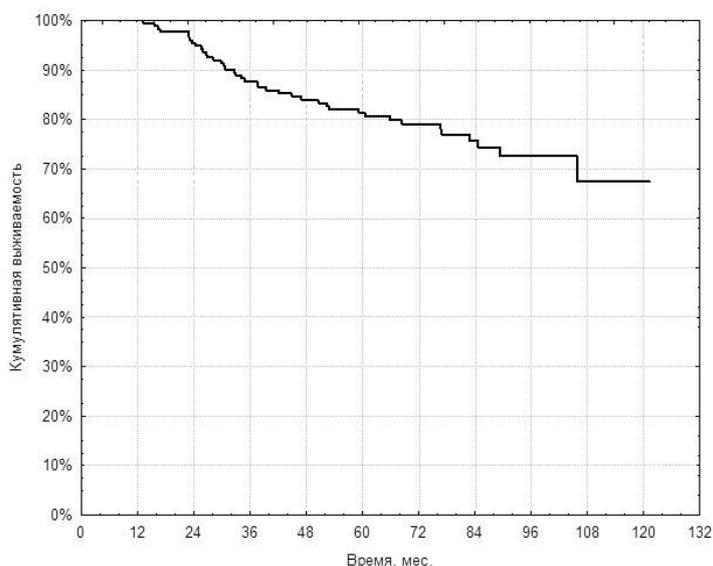


Рисунок 1 – PCB в общей когорте пациентов

При анализе РСВ в зависимости от группы риска получены статистически значимые различия (рисунок 2, таблица 2).

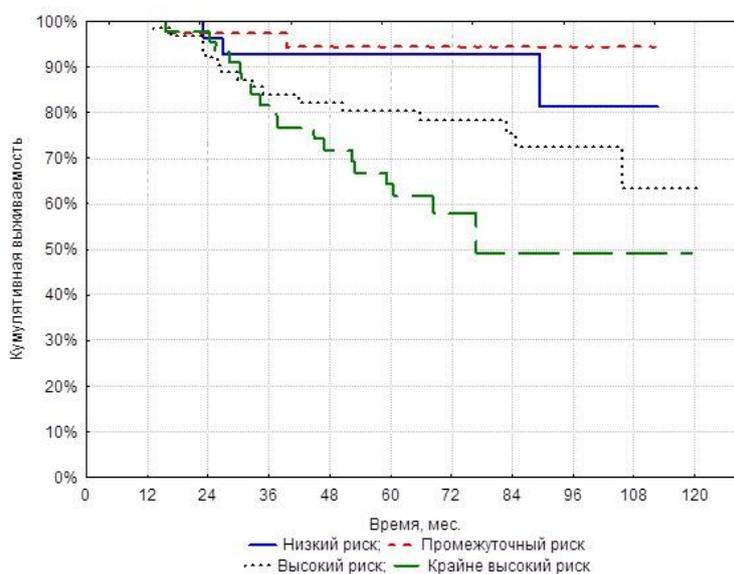


Рисунок 2 – РСВ в зависимости от групп риска ($p = 0,001$)

Таблица 2 – РСВ в зависимости от группы риска

Группа риска	Медиана РСВ, мес.	РСВ, %±SE		
		3-х летняя	5-ти летняя	9-ти летняя
Низкий	Не достигнута	92,3±0,05	92,3±0,05	81,3±0,1
Промежуточный	Не достигнута	97,4±0,03	97,4±0,03	94,3±0,04
Высокий	Не достигнута	83,9±0,05	80,4±0,05	63,4±0,1
Крайне высокий	76,8	81,5±0,06	64,3±0,07	49,1±0,09

При проведении попарного сравнения статистически значимой разницы в показателе РСВ между группами низкого и промежуточного риска не получено ($p_{\log\text{-rank}} = 0,5$). В группах высокого и крайне высокого риска разница носила пограничный характер ($p_{\log\text{-rank}} = 0,05$). Разница в выживаемости между группами низкого и промежуточного риска и высокого и крайне высокого риска продемонстрировала статистическую значимость ($p_{\log\text{-rank}} < 0,05$).

Отдельно были проанализированы отдаленные результаты лечения (РСВ) в зависимости от суммы Глисона, уровня ПСА, клинической стадии, а также возраста пациентов (таблица 3).

Таблица 3 – Показатели PCB в зависимости от различных прогностических факторов

Показатель	Медиана PCB, мес.	PCB, %±SE		
		5-ти летняя	9-ти летняя	p
Сумма Глисона:				
≤ 6	Не достигнута	87,5±0,03	73,2±0,08	< 0,001
7	Не достигнута	66,1±0,09	60,1±0,1	
≥ 8	49,4	54,5±0,1	36,4±0,1	
Уровень ПСА, нг/мл:				
< 10,0	Не достигнута	88,7±0,03	59,1±0,2	0,003
10,0-20,0	Не достигнута	93,0±0,03	87,2±0,05	
> 20,0	Не достигнута	67,5±0,06	58,2±0,07	
Клиническая стадия:				
cT1c-2c	Не достигнута	90,9±0,03	81,9±0,06	0,001
cT3a	Не достигнута	78,4±0,06	62,9±0,1	
cT3b-4	76,8	63,7±0,07	48,1±0,09	
Возраст, лет:				
Моложе 70	Не достигнута	71,8±0,06	61,6±0,07	0,02
70 и старше	Не достигнута	87,3±0,04	70,2±0,09	

Как следует из представленных данных, все вышеуказанные факторы статистически значимо коррелировали с PCB пациентов (рисунок 3).

Обсуждение. На сегодняшний день существуют несколько классификаций, позволяющих разделять пациентов на группы низкого, промежуточного и высокого риска прогрессирования заболевания и смерти от РПЖ с целью определения прогноза и необходимого объема лечения [2, 3]. Наиболее часто применяемыми подходами к лечению данного заболевания у пациентов с низким и промежуточным онкологическим риском является радикальная простатэктомия, ЛТ и активное наблюдение. У пациентов с высоким онкологическим риском и/или местно-распространенным процессом наиболее часто используется ЛТ в сочетании с ГТ. В настоящем исследовании изучены отдаленные результаты ЛТ у пациентов с различным риском прогрессирования, который продемонстрировал статистически значимое влияние на выживаемость.

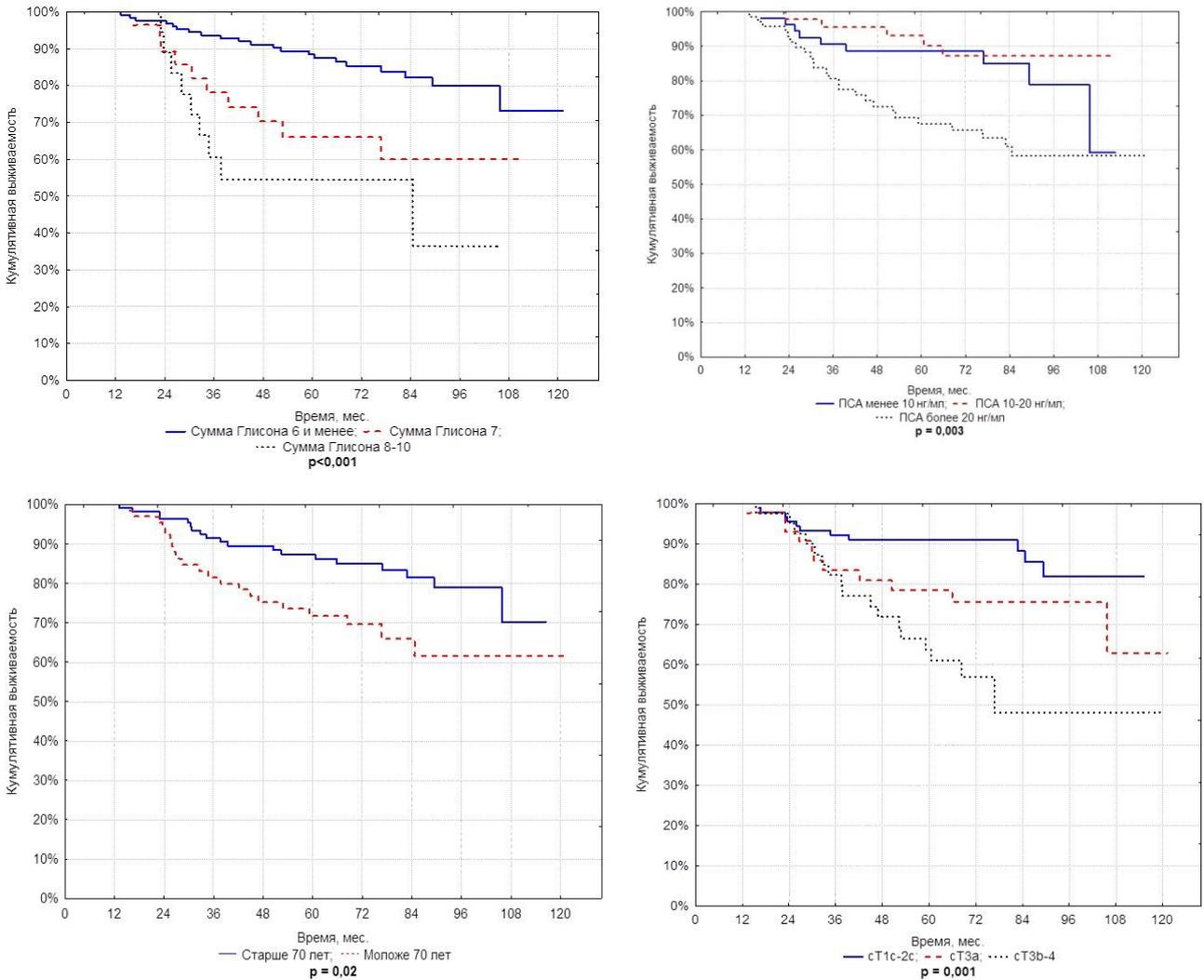


Рисунок 3 – РСВ в зависимости от суммы Глисона, уровня ПСА, клинической стадии и возраста

Следует отметить, что большинство подобных обсервационных исследований по изучению отдаленных результатов ЛТ у пациентов, страдающих РПЖ, в качестве конечной точки рассматривают факт развития биохимического рецидива заболевания [2, 8]. Однако, как показало исследование Round C.R. et al. [9], медиана времени от развития биохимического рецидива после радикального лечения до смерти пациента составляет около 13 лет и не у всех пациентов с повышением уровня ПСА развивается клиническое прогрессирование заболевания. Касательно пациентов с благоприятным и промежуточным прогнозом это может означать, что существует достаточно высокая вероятность (принимая

во внимание возраст и сопутствующую патологию) умереть от причины, не связанной с основным заболеванием. Поэтому смерть пациента, причиной которой является прогрессирование РПЖ – раково-специфическая выживаемость – является наиболее адекватной конечной точкой подобных исследований [10].

Согласно полученным нами данным, применение ЛТ у пациентов с благоприятным прогнозом (низким и промежуточным риском) продемонстрировало удовлетворительные отдаленные результаты: 9-летняя РСВ составила $81,3 \pm 0,1\%$ и $94,3 \pm 0,04\%$ соответственно. В связи с вышеуказанным, при удовлетворительных показателях выживаемости на первый план могут выступать функциональные результаты лечения, качество жизни пациентов, а также затраты на проведение самой терапии. В данном аспекте перспективным является применение брахитерапии высокой мощностью дозы в качестве монотерапии при низком риске или ее комбинации с дистанционной ЛТ у пациентов с промежуточным прогнозом. Использование данной техники позволяет провести точное подведение высокой дозы излучения к предстательной железе с минимальным воздействием на окружающие ткани, а также значительно сократить сроки лечения [11].

Раково-специфическая выживаемость пациентов с неблагоприятным прогнозом (высоким и крайне высоким риском прогрессирования) оказалась статистически значимо хуже относительно низкого и промежуточного риска и составила $63,4 \pm 0,1\%$ и $49,1 \pm 0,09\%$ соответственно. Возможной причиной относительно низких показателей являлось использование стандартных суммарных доз излучения (72-74 Гр), что в указанной подгруппе пациентов может быть недостаточно. Согласно ряду проведенных в настоящее время исследований, использование более высоких доз излучения (78-86 Гр) по сравнению со стандартными (66-74 Гр) приводит к значительному улучшению показателей безрецидивной выживаемости у пациентов с высоким риском прогрессирования. В частности, Heemsbergen W.D. et al [12] представили отдаленные результаты проспективного рандомизированного исследования по сравнению эффективности дистанционной ЛТ в стандартной (68 Гр) и эскалированной (78 Гр) СОД у

пациентов с промежуточным и высоким онкологическим риском. Согласно полученным данным, в основной группе было отмечено статистически значимое повышение показателя 10-летней выживаемости без биохимического прогрессирования по сравнению со стандартной ЛТ, который составил 49% и 43% соответственно. Сходные результаты получены в исследовании Dearnaley D.P. et al. [13], согласно которому 10-летняя безрецидивная (ПСА) выживаемость составила 43% в контрольной группе и 55% в группе эскалированной ЛТ (относительный риск = 0,69, $p = 0,0003$).

В изучаемой нами популяции пациентов проведение ЛТ в более молодом возрасте также было ассоциировано со статистически значимо худшими отдаленными результатами: 9-летние показатели РСВ у пациентов моложе и старше 70 лет составили соответственно $61,6 \pm 0,07\%$ и $70,2 \pm 0,09\%$ ($p = 0,02$). Согласно данным Zelefsky M.J. et al., возраст также являлся независимым прогностическим фактором при оценке долгосрочных результатов ЛТ у пациентов с промежуточным и высоким риском (уровень 7-летней смертности от РПЖ составил 19%) [14].

Заключение. Выбор метода лечения у пациентов, страдающих РПЖ, остается сложной клинической проблемой современной онкологии. Совершенствующиеся методики проведения ЛТ, включающие брахитерапию, ЛТ с модулированной интенсивностью (IMRT) и модуляцией интенсивности по объему (VMAT), ЛТ с управлением по изображениям (IGRT) позволяют провести безопасную эскалацию дозы и ее гипофракционирование. Указанный подход потенциально способен улучшить отдаленные результаты лечения пациентов, страдающих РПЖ в высоком риском прогрессирования, что, однако, требует подтверждения в проспективных исследованиях.

Литература

1. Океанов, А.Е. Статистика онкологических заболеваний в Республике Беларусь (2003-2012) / А.Е. Океанов, П.И. Моисеев, Л.Ф. Левин ; Под редакцией О.Г. Суконко. – Минск : РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова, 2013. – 373 с.

2. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. / A.V.D'Amico R. Whittington, S.B. Malkowicz et al. // JAMA – 1998. – Vol. 280. – P. 969-974.
3. Prostate cancer, version 2.2014 / J.L. Mohler, P.W. Kantoff, A.J. Armstrong et al. // J. Natl. Compr. Canc. Netw. – 2014. – Vol. 12 (5). – P. 686-718.
4. Predicting recurrence after radical prostatectomy for patients with high risk prostate cancer / G.D. Grossfeld, D.M. Latini, D.P. Lubeck et al. // J Urol. – 2003. – Vol. 169. – P.157–163.
5. Secondary therapy, metastatic progression, and cancer-specific mortality in men with clinically high-risk prostate cancer treated with radical prostatectomy / O. Yossepowitch, S.E. Eggener, A.M. Serio et al. // Eur. Urol. – 2008. – Vol. 53. – P. 950–959.
6. Cooperberg, M.R. Time trends and local variation in primary treatment of localized prostate cancer / M.R. Cooperberg, J.M. Broering, P.R. Carroll // J Clin. Oncol. – 2010. – Vol. 28. – P.1117–1123.
7. Multimodal treatment for high-risk prostate cancer with high-dose intensity-modulated radiation therapy preceded or not by radical prostatectomy, concurrent intensified-dose docetaxel and long-term androgen deprivation therapy: results of a prospective phase II trial / A. Guttilla, R. Bortolus, G. Giannarini et al. // Radiation Oncology – 2014. – Vol. 9. – P. 24-34.
8. Comparative analysis of prostate-specific antigen free survival outcomes for patients with low, intermediate and high risk prostate cancer treatment by radical therapy. Results from the Prostate Cancer Results Study Group / P. Grimm, I. Billiet, D. Bostwick et al. // BJU Int. – 2012. – Vol. 109 (Suppl. 1). – P. 22-29.
9. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy / C.R. Pound, A.W. Partin, M.A. Eisenberger et al. // J.A.M.A. – 1999. – Vol. 281 (17). – P. 1591–1597.

10. Comparative effectiveness of radical prostatectomy and radiotherapy in prostate cancer: observational study of mortality outcomes / P. Sooriakumaran, T. Nyberg, O. Akre et al. // *B.M.J.* – 2014. – Vol. 26. – P. 348.

11. High-dose-rate brachytherapy as monotherapy for prostate cancer: technique, rationale and perspective / Y. Yoshioka, O. Suzuki, Y. Otani et al.// *J. Contemp. Brachytherapy.* – 2014. – Vol. 6. – P. 91-98.

12. Long-term results of the Dutch randomized prostate cancer trial: Impact of dose-escalation on local, biochemical, clinical failure, and survival / W.D. Heemsbergen, A. Al-Mamganib, A. Slotc et al. // *Lebesque Radiotherapy and Oncology.* – 2014. – Vol. 110. – P. 104–109.

13. Escalated dose versus control-dose conformal radiotherapy for prostate cancer: long-term results from the MRC RT01 randomised controlled trial / D.P. Dearnaley, G. Jovic, I. Syndikus et al. // *Lancet Oncol.* – 2014. – Vol. 15. – P. 464–473.

14. Long-term results of conformal radiotherapy for prostate cancer: impact of dose escalation on biochemical tumor control and distant metastases-free survival outcomes / M.J. Zelefsky, Y. Yamada, Z. Fuks et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2008. – Vol. 71. – P. 1028-1033.