DOI 10.34883/PI.2021.9.3.021

УДК: 616.65-006.6:615.357+615.849 (476)

Демешко П.Д.

Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии
имени Н.Н. Александрова, Минск, Беларусь

Demeshko P.

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

Результаты 3D-конформной лучевой терапии у пациентов с впервые выявленным раком предстательной железы

Long-Term Results of External Beam Radiation Therapy
in Men With Newly Diagnosed Prostate Cancer

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 4 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 ($p < 0,005$). Данный 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.

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 (CSS) 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 ($p < 0.005$). This indicator was also statistically significantly correlated with age: the survival rate in the group younger than 70 years and 70 years and older was $61.6 \pm 0.07\%$ and $70.2 \pm 0.09\%$, respectively ($p = 0.02$).

Keywords: 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 постановки диагноза, а также наличием других факторов. Разработан 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 г. 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 (cT3b-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 мнения относительно предпочтительной тактики лечения, поскольку на сегодняшний день большие проспективные рандомизированные исследования по сравнению эффективности РПЭ и ЛТ не проводились.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

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. в РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александра 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-с, 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 интроскопических методов исследования (компьютерной или магнитно-резонансной томографии). Кроме этого, всем пациентам для исключения метастатического поражения костных 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.

Таблица 1
Общая характеристика пациентов

Table 1
General characteristics of patients

Показатель / Indicator	Значение / Value
Число пациентов / Number of patients	178
Медиана возраста (разброс значений) / Median age (range of values)	70,7 (53–82)
Степень местного распространения опухоли / Local stage:	
cT1-2	93 (52,2%)
cT3-4	38 (47,8%)
Медиана ПСА (разброс значений), нг/мл / Median PSA (range of values), ng/ml	26,0 (2,8–370,0)
Сумма Глисона / Gleason sum:	
≤ 6	72 (40,4%)
≥ 7	106 (59,6%)
Наличие адъювантного лечения / Adjuvant treatment:	
лечение не проводилось / not carried out	84 (47,2%)
лечение проводилось / was carried out	94 (52,8%)
Группа риска / Risk group:	
низкий / low	30 (16,9%)
промежуточный / intermediate	38 (21,3%)
высокий / high	64 (36,0%)
крайне высокий / very high	46 (25,8%)

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 табл. 1.

Адъювантное лечение в виде хирургической кастрации проведено 52,8% пациентов (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. Наблюдения считалось цензурируемым, если к моменту завершения наблюдения пациент был жив, выбыл из-под наблюдения, умер от причин, не связанных с основным заболеванием, или если получить достоверную информацию о дальнейшей судьбе не представлялось возможным. Для оценки выживаемости использовался подход Каплана – 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. 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 $67,4 \pm 0,039\%$ (рис. 1).

Рис. 1. PCB в общей когорте пациентов

Fig. 1. Overall CSS

Рис. 2. PCV в зависимости от групп риска ($p=0,001$)

Fig. 2. Dependence of CSS on the risk group

При анализе PCV в зависимости от группы риска получены статистически значимые различия (рис. 2, табл. 2).

При проведении попарного сравнения статистически значимой разницы в показателе PCV 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 ($p_{\log\text{-rank}}<0,05$).

Таблица 2
PCV в зависимости от группы риска

Table 2
CSS in risk groups

Группа риска / Risk group	Медиана PCV, мес. / Median CSS, mo.	PCV, % $\pm$ SE / CSS, % $\pm$ SE		
		3-летняя / 3-year	5-летняя / 5-year	9-летняя / 9-year
Низкий / Low	Не достигнута / Not reached	92,3 $\pm$ 0,05	92,3 $\pm$ 0,05	81,3 $\pm$ 0,1
Промежуточный / Intermediate	Не достигнута / Not reached	97,4 $\pm$ 0,03	97,4 $\pm$ 0,03	94,3 $\pm$ 0,04
Высокий / High	Не достигнута / Not reached	83,9 $\pm$ 0,05	80,4 $\pm$ 0,05	63,4 $\pm$ 0,1
Крайне высокий / Very high	76,8	81,5 $\pm$ 0,06	64,3 $\pm$ 0,07	49,1 $\pm$ 0,09

Таблица 3
Показатели РСВ в зависимости от различных прогностических факторов

Table 3
Dependence of CSS on prognostic factors

Показатель / Indicator	Медиана РСВ, мес. / Median CSS, mo.	PCB, %±SE / CSS, %±SE		
		5-летняя / 5-year	9-летняя / 9-year	p
Сумма Глисона / Gleason sum: ≤6 7 ≥8	не достигнута / not reached не достигнута / not reached 49,4	87,5±0,03 66,1±0,09 54,5±0,1	73,2±0,08 60,1±0,1 36,4±0,1	<0,001
Уровень ПСА, нг/мл / PSA, ng/ml: <10,0 10,0–20,0 >20,0	не достигнута / not reached не достигнута / not reached не достигнута / not reached	88,7±0,03 93,0±0,03 67,5±0,06	59,1±0,2 87,2±0,05 58,2±0,07	0,003
Клиническая стадия / Local stage: cT1c-2c cT3a cT3b-4	не достигнута / not reached не достигнута / not reached 76,8	90,9±0,03 78,4±0,06 63,7±0,07	81,9±0,06 62,9±0,1 48,1±0,09	0,001
Возраст, лет / Age: <70 >70	не достигнута / not reached не достигнута / not reached	71,8±0,06 87,3±0,04	61,6±0,07 70,2±0,09	0,02

Отдельно были проанализированы отдаленные результаты лечения (PCB) в зависимости от суммы Глисона, уровня ПСА, клинической стадии, а также возраста пациентов (табл. 3).
Как следует из представленных данных, все вышеуказанные факторы статистически значимо коррелировали с РСВ пациентов (рис. 3).

■ ОБСУЖДЕНИЕ

На сегодняшний день существует 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 являются 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

Рис. 3. РСВ в зависимости от суммы Глисона, уровня ПСА, клинической стадии и возраста

Fig. 3. Dependence of CSS on PSA, local stage and age

продемонстрировал статистически значимое влияние на выживаемость. Следует отметить, что большинство подобных наблюдательных 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 вышесказанным при удовлетворительных показателях выживаемости на первый план могут выходить 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), чего 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 с высоким риском прогрессирования, что, однако, требует подтверждения в проспективных исследованиях.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Okeanov A.E., Moiseev P.I., Levin L.F., Sukonko O.G. (ed.) (2013) *Statistics of oncological diseases in the Republic of Belarus (2003–2012)*. Minsk: RNPС OMR im. N.N. Aleksandrova, 373 p. (in Russian)
2. D'Amico A.V., Whittington R., Malkowicz S.B. (1998) Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA*, vol. 280, pp. 969–974.
3. Mohler J.L., Kantoff P.W., Armstrong A.J. (2014) Prostate cancer, version 2.2014. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.*, vol. 12 (5), pp. 686–718.
4. Grossfeld G.D., Latini D.M., Lubeck D.P. (2003) Predicting recurrence after radical prostatectomy for patients with high risk prostate cancer. *J Urol*, vol. 169, pp. 157–163.
5. Yossepowitch O., Eggener S.E., Serio A.M. (2008) Secondary therapy, metastatic progression, and cancer-specific mortality in men with clinically high-risk prostate cancer treated with radical prostatectomy. *Eur. Urol*, vol. 53, pp. 950–959.
6. Cooperberg M.R., Broering J.M., Carroll P.R. (2010) Time trends and local variation in primary treatment of localized prostate cancer. *J Clin. Oncol*, vol. 28, pp. 1117–1123.
7. Guttilla A., Bortolus R., Giannarini G. (2014) 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. *Radiation Oncology*, vol. 9, pp. 24–34.
8. Grimm P., Billiet I., Bostwick D. (2012) 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. *BJU Int.*, vol. 109 (suppl. 1), pp. 22–29.
9. Pound C.R., Partin A.W., Eisenberger M.A. (1999) Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *J.A.M.A.*, vol. 281 (17), pp. 1591–1597.
10. Sooriakumaran P., Nyberg T., Akre O. (2014) Comparative effectiveness of radical prostatectomy and radiotherapy in prostate cancer: observational study of mortality outcomes. *B.M.J.*, vol. 26, p. 348.
11. Yoshioka Y., Suzuki O., Otani Y. (2014) High-dose-rate brachytherapy as monotherapy for prostate cancer: technique, rationale and perspective. *J. Contemp. Brachytherapy*, vol. 6, pp. 91–98.
12. Heembsbergen W.D., Al-Mamgani A., Slot A. (2014) Long-term results of the Dutch randomized prostate cancer trial: Impact of dose-escalation on local, biochemical, clinical failure, and survival. *Lebesque Radiotherapy and Oncology*, vol. 110, pp. 104–109.
13. Dearnaley D.P., Jovic G., Syndikus I. (2014) Escalated dose versus control-dose conformal radiotherapy for prostate cancer: long-term results from the MRC RT01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.*, vol. 15, pp. 464–473.
14. Zelefsky M.J., Yamada Y., Fuks Z. (2008) Long-term results of conformal radiotherapy for prostate cancer: impact of dose escalation on biochemical tumor control and distant metastases-free survival outcomes. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 71, pp. 1028–1033.

Подана/Submitted: 12.09.2021

Принята/Accepted: 19.09.2021

Контакты/Contacts: pdemeshko@icloud.com