

Название: «Спасительная» лучевая терапия больных с рецидивами рака предстательной железы после радикальной простатэктомии

Авторы: Ткачев С.И., Булычкин П.В., Матвеев В.Б., Назаренко А.В., Панов В.О., Коссов Ф.А., Ахвердиева Г.И.

1. Ткачев Сергей Иванович, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения радиологического НИИ КиЭР ФГБУ «НМИЦ онкологии им.Н.Н.Блохина» Минздрава России.
2. Булычкин Петр Владиславович, врач-радиолог отделения радиологического НИИ КиЭР ФГБУ «НМИЦ онкологии им.Н.Н.Блохина» Минздрава России.
3. Матвеев Всеволод Борисович, д.м.н., член.-корр., заведующий отделением онкоурологии НИИ КО ФГБУ «НМИЦ онкологии им.Н.Н.Блохина» Минздрава России.
4. Назаренко Алексей Витальевич, к.м.н. заведующий отделением радиологическим НИИ КиЭР ФГБУ «НМИЦ онкологии им.Н.Н.Блохина» Минздрава России.
5. Панов Вадим Олегович, к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела лучевой диагностики НИИ КиЭР ФГБУ «НМИЦ онкологии им.Н.Н.Блохина» Минздрава России.
6. Коссов Филипп Андреевич, врач-радиолог отдела лучевой диагностики НИИ КиЭР ФГБУ «НМИЦ онкологии им.Н.Н.Блохина» Минздрава России.
7. Ахвердиева Гюля Ильгаровна, к.м.н., врач-радиолог отдела лучевой диагностики НИИ КиЭР ФГБУ «НМИЦ онкологии им.Н.Н.Блохина» Минздрава России.

Резюме

С марта 2009 года по январь 2015 года 92 больным раком предстательной железы (РПЖ) с маркерными рецидивами после радикальной простатэктомии (РПЭ) была проведена «спасительная» лучевая терапия (СЛТ) в режиме как классического так и гипофракционирования дозы радиации. Медиана наблюдения составила 40 (12-78) месяцев. Общая выживаемость – 100%. Локальный контроль – 100%. Показатели 1,2 и 3-х летней выживаемости без признаков болезни: во всей группе больных составили 96%, 91% и 86%, в группе гипофракционирования – 98%, 95% и 89%, в группе классического фракционирования дозы – 95%, 87% и 84%. Нами установлено, что период удвоения ПСА ≤ 6 месяцев ($p = 0,035$) после хирургического лечения и величина ПСА более 0,5 нг/мл ($p = 0,037$) на момент начала СЛТ достоверно ассоциированы с худшим прогнозом эффективности лечения. Не получено различий в поздней токсичности между двумя группами больных.

The aims of our research are to estimate and compare local control (LC), disease-free survival (DFS), overall survival (OS) and toxicity of hypofractionation (HF) and classical fractionation (CF) salvage radiation therapy (SRT). Ninety two patients were treated between 2009 and 2015 with HF and CF SRT. Median follow up was 40 (12-78) months. OS was 100%. LC was 100%. The rates of 1, 2 and 3 year DFS were 96%, 91% and 86%. The rates of 1, 2 and 3 year DFS who were treated by HF SRT were 98%, 95% and 89%. The rates of 1, 2 and 3 year DFS who were treated by CF SRT were 95%, 87% and 84%. We received that PSA doubling time ≤ 6 months ($p = 0.035$) and PSA > 0.5 ng/ml before SRT ($p = 0.037$) statistical significance associated with biochemical failure. We have not received statistical significance in late toxicities between two groups.

Ключевые слова: спасительная, предстательная железа, маркерный рецидив, лучевая терапия, радикальная простатэктомия

Keywords: salvage, radiotherapy, recurrence, prostate cancer, radical prostatectomy

Введение

В 2015 году в Российской Федерации диагноз рака предстательной железы (РПЖ) был впервые установлен у 38.812 мужчин. В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями мужского населения РПЖ занимает второе место (14,4%) после опухолей трахеи, бронхов, легкого (17,8%) [1].

Одним из основных методов радикального лечения больных локализованной и местнораспространенной формой рака предстательной железы (РПЖ), наряду с лучевой терапией (ЛТ), является радикальная простатэктомия (РПЭ). Однако, в силу ряда факторов, после хирургического лечения достаточно часто возникают рецидивы в зоне ложа удаленной предстательной железы или регионарных лимфатических узлах. В частности, у больных в стадии pT1-pT2 риск рецидивов может возникать в 25-35%, а у больных с pT3 стадией - 33,5-66% [2].

В настоящее время к наиболее часто используемым методам лечения больных с рецидивами РПЖ после РПЭ относятся: ЛТ, гормональная терапия (ГТ) и их комбинация, а также выжидательная тактика – динамическое наблюдение. В иностранной литературе при лучевом лечении данной группы больных используется термин “salvage radiation therapy” – «спасительная» лучевая терапия (СЛТ). Первые сообщения о применении СЛТ у больных с рецидивами РПЖ после РПЭ появились в конце 80-х – начала 90-х годов XX века. Показатели 2-х и 3-х летней выживаемости без прогрессирования заболевания в этот период составили 58% и 48% [3].

На сегодняшний день научные исследования, оценивающие эффективность СЛТ, указывают, что показатели 2-х летней выживаемости без признаков болезни, стандартом облучаемого объема при которой является ложе удаленной предстательной железы, составляют 61-78% [4], а 6-и летней выживаемости без признаков прогрессирования заболевания – 18-48% [5].

Цель: оценить эффективности СЛТ у больных с рецидивами РПЖ после РПЭ

Материалы и методы

В работе использован клинический материал радиологического и урологического отделений ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. В научной работе оценивались следующие клинические, диагностические, морфологические и лабораторные данные больных: возраст, общее состояние больных, морфологическая характеристика опухоли (степень дифференцировки опухоли по шкале Глисон, наличие сосудистой, лимфатической и периневральной инвазии в опухоли), степень местного и регионарного распространения опухолевого процесса до РПЭ, сроки возникновения рецидива после РПЭ, скорость удвоения значения простатспецифического антигена (ПСА) после РПЭ, величина ПСА на момент начала СЛТ или гормонолучевого лечения, наличие только маркерного рецидива или локализация рецидивной опухоли, частота использования лучевого или комбинированного гормонолучевого лечения и используемые гормональные препараты.

Прогрессивный рост (в трех последовательных измерениях), приводящий к повышению уровня ПСА более 0,2 нг/мл после РПЭ классифицировалось как маркерный рецидив РПЖ. Установление маркерного (биохимического) или клинического рецидива (выявление опухолевого субстрата в зоне ложа удаленной предстательной железы или регионарных лимфатических узлах) при отсутствии отдаленных метастазов, являлось поводом включения пациентов в исследование.

В радиологическом отделении ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ с марта 2009 года по январь 2015 года 92 больным с маркерными или локорегионарными рецидивами РПЖ после РПЭ без отдаленных метастазов была проведена СЛТ в режиме как классического так и гипофракционирования дозы радиации.

При классическом режиме фракционирования дозы в объем облучения на I этапе выделили – зону регионарного лимфогенного метастазирования, ложе удаленной предстательной железы, а при выявлении и зону локорегионарного рецидива. При этом разовая очаговая доза (РОД) составляла 2 Гр, радиотерапия выполнялась ежедневно, 5 раз в неделю. После подведения суммарной очаговой

дозы (СОД) 44 Гр, производилась редукция объема лучевого воздействия и ЛТ была ограничена только ложем удаленной предстательной железы. После СОД 66 Гр радиотерапия при маркерном рецидиве прекращалась, а при выявленной рецидивной опухоли продолжалась только на этот объем до СОД 72 Гр. При методике гипофракционирования дозы радиации у больных как с маркерными рецидивами так и выявленными локализованными рецидивами РПЖ после РПЭ выполнялось одновременное воздействие различной величины РОД на различные объемы облучения на протяжении всего курса ЛТ. Так на зону регионарного метастазирования величина РОД составляла 1,8 Гр, СОД достигала 46,8 Гр (44 иГр); более высокая РОД подводилась на ложе удаленной предстательной железы – 2,35 Гр, СОД за весь курс составляла 61,1 Гр (66 иГр), и наиболее высокая доза была на область выявленного рецидива – РОД 2,5 Гр, СОД 65 Гр (72 иГр).

Как было отмечено ранее, у части больных с помощью объективных методов исследования, включающих радиоизотопное исследование костей, рентгенографию органов грудной клетки, ультразвуковое исследование органов малого таза и забрюшинного пространства, мультипараметрическую магнитно-резонансную томографию органов малого таза с контрастным усилением и позитронно-эмиссионную томографию, была идентифицирована рецидивная опухоль как в ложе удаленной предстательной железы – 57 (93%) так и в регионарных лимфатических узлах – 3 (5%). При сравнении данных морфологической характеристики опухоли и клинического течения заболевания у больных в группах выявленного локализованного и маркерного рецидива после РПЭ достоверных различий получено не было.

В нашем исследовании части больным СЛТ проводилась в комбинации с ГТ – 48 (52%). Чаще всего при ГТ применялись только аналоги лютеинизирующего гормона рилизинггормона (ЛГРГ) («Золадекс» 3,6 мг 1 раз в каждые 28 дней) – у 38 (79%) больных, максимальная андрогенная блокада (сочетание ЛГРГ и антиандрогенов) – у 10 (21%) больных. Тактика назначения ГТ выработывалась совместно лучевыми терапевтами и онкоурологами с учетом особенностей клинического течения заболевания и патоморфологических характеристик

опухоли у каждого больного в отдельности. Как правило, комбинированное гормонолучевое лечение проводилось при наличии следующих негативных прогностических факторов – значение ПСА более 1 нг/мл к моменту начала СЛТ ($p = 0,006$), наличие рецидивной опухоли размерами более 5 мм, Глисон 7 и более баллов. Кроме этого, части больным ГТ ранее была назначена по месту жительства при прогрессивном росте маркера ПСА или выявлении высокого риска рецидива после РПЭ.

При оценке токсичности СЛТ и гормонолучевого лечения, мы использовали признанные международные классификации, по которым все лучевые повреждения подразделяются на ранние и поздние. Ранние лучевые повреждения возникают во время проведения курса лучевой терапии и могут продолжаться в течение ближайших трех месяцев. К поздним – относятся лучевые повреждения, которые остаются более 3-х месяцев или появляются через 3 и более месяцев после окончания курса лучевой терапии. Степень постлучевых повреждений мы оценивали по наиболее часто используемой пятибалльной шкалы EORTC/RTOG [6].

Формирование базы данных и статистический анализ результатов осуществлялось с использованием электронных таблиц “Microsoft Excel” и пакета современной статистической программы IBM SPSS Statistics, version 22.

Результаты

Период наблюдения за больными составил от 12 до 78 месяцев, медиана – 40 месяцев. Все 92 больных в течение срока наблюдения живы и находятся без признаков локорегионарного прогрессирования заболевания. Таким образом, показатели общей выживаемости и локального контроля составили 100%.

Отдаленные метастазы за время наблюдения выявлены у 8(14%) больных. У 6 (11%) больных – в кости, у 2 (3%) больных – в отдаленные парааортальные лимфатические узлы.

Показатели 3-х летней выживаемости без признаков болезни среди всей группы из 92 больных после лучевого и комбинированного гормонолучевого метода лечения, в облучаемый объем которых входили: зона регионарного

метастазирование, ложе удаленной предстательной железы, а у части больных с выявленными локорегионарными рецидивами и область выявленного локорегионарного рецидива, представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Трехлетняя выживаемость без признаков болезни

Длительность наблюдения	Без признаков болезни		Всего больных прослеженных 1, 2 и 3 года после СЛТ	
	абс.	%	абс.	%
≥ 1 года	88	96%	92	100%
≥ 2 лет	72	91%	79	100%
≥ 3 лет	49	86%	57	100%

Нами оценено отдельно эффективность лучевого и гормонолучевого лечения пациентов с маркерными и выявленными локорегионарными рецидивами. На рисунке 1 показано, что показатель 3-х летней выживаемости без признаков болезни (кривая синего цвета) больных с маркерными рецидивами РПЖ, выше чем у больных с клиническим рецидивом (кривая зеленого цвета), но без статистической достоверности различий ($p > 0,05$).

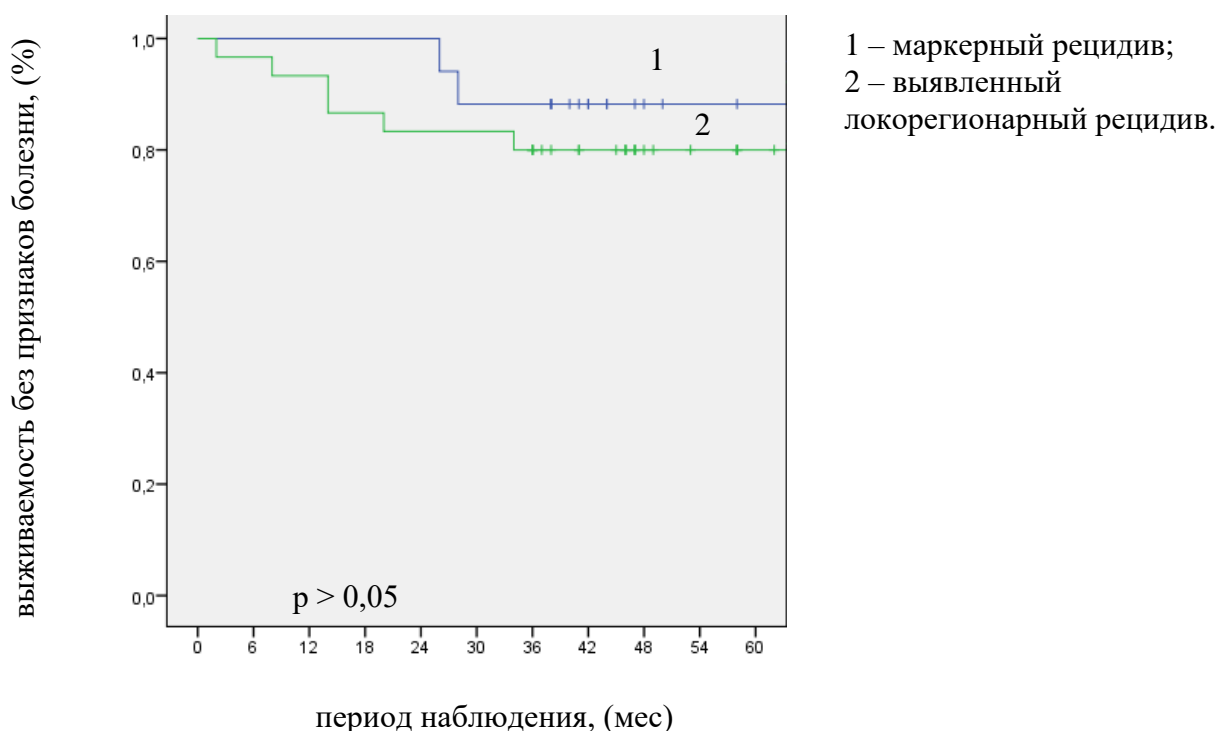


Рисунок 1 – Выживаемость без признаков болезни среди больных с выявленными лорегионарными и маркерными рецидивами.

Мы также оценили скорость удвоения ПСА после РПЭ и его влияние на результаты лучевого или гормонолучевого лечения этой категории больных.

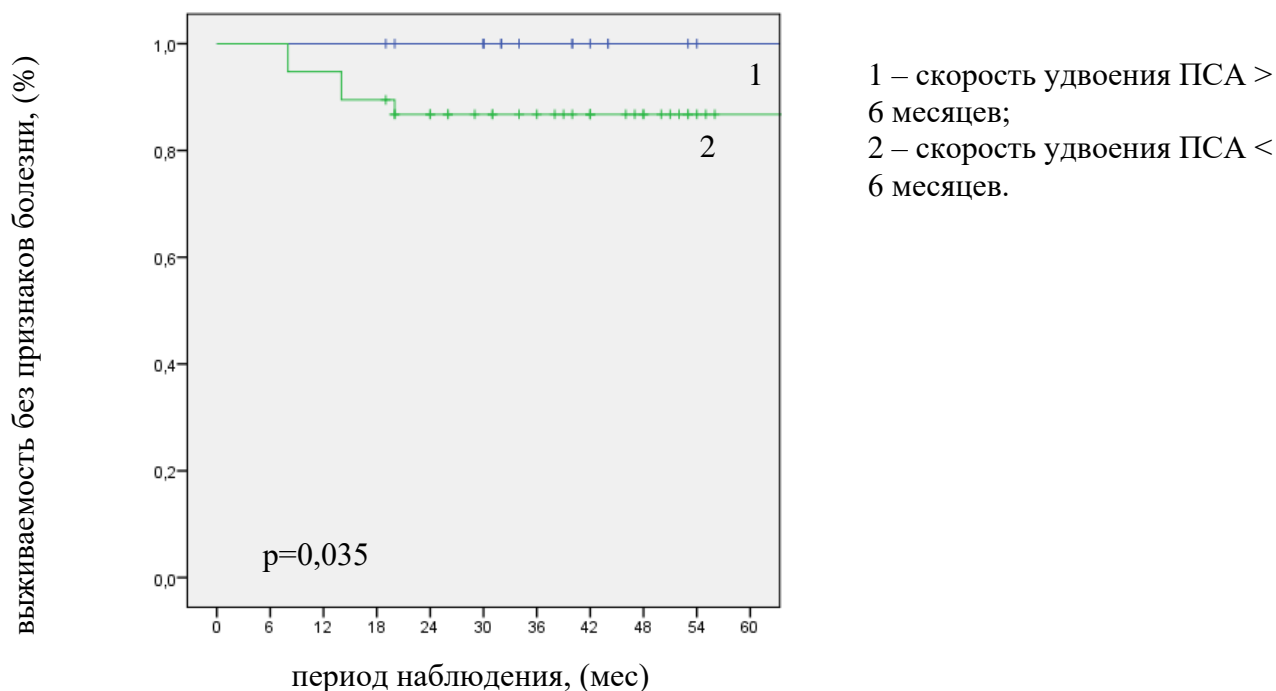


Рисунок 2 – Выживаемость больных без признаков болезни в зависимости от скорости удвоения простатспецифического антигена.

На рисунке 2 представлено, что при скорости удвоения величины ПСА менее 6 месяцев (кривая зеленого цвета) 3-х летний показатель выживаемости без признаков болезни достоверно ниже (73%), чем при скорости удвоения величины ПСА более 6 месяцев (100% (кривая синего цвета) $p=0,035$).

Мы также оценили частоту отдельно эффективность СЛТ и гормонолучевой терапии.

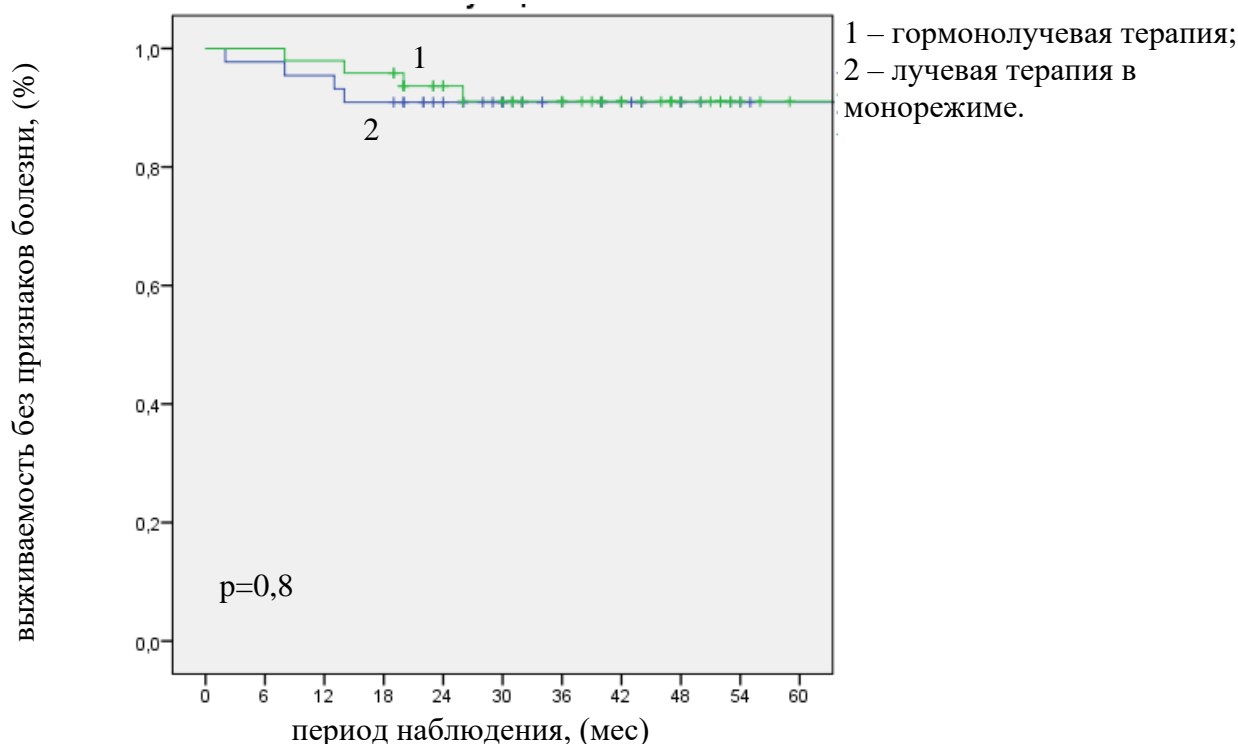


Рисунок 3 – Выживаемость без признаков болезни после лучевой терапии и комбинации лучевой и гормональной терапии.

Из данных рисунка 3 видно, что 3-х летняя выживаемость без признаков болезни среди больных, получавших комбинированное гормонолучевое лечение и самостоятельную СЛТ достоверно не отличается ($p=0,8$).

Мы также оценили эффективность лучевого и гормонолучевого лечения и вероятность прогрессирования заболевания в зависимости от уровня величины ПСА на момент начала лечения. Проведенный нами анализ показал со статистической достоверностью ($p=0,037$), что показатель 3-х летней выживаемости без признаков болезни выше у больных, получавших лучевое или гормонолучевое лечение при величине ПСА $\leq 0,5$ нг/мл (95%), чем при подъеме уровня ПСА $\geq 0,51$ нг/мл (82%) (таблица 2).

Таблица 2 – Трехлетняя выживаемость без признаков болезни в зависимости от уровня простатспецифического антигена на момент начала лучевого или гормонолучевого лечения

ПСА на момент начала лечения	Без признаков болезни		Всего больных, прослеженных 3 года после СЛТ	
	абс.	%	абс.	%
0,2-0,5 нг/мл	18	95%	19	100%
≥ 0,51 нг/мл	31	82%	38	100%

Ранняя и поздняя токсичность «спасительной» лучевой терапии

Ранние лучевые повреждения со стороны органов пищеварительной системы в общей группе больных на момент окончания лечения отмечались у 87 (95%) больных (таблица 3), а со стороны органов мочевыделительной системы у 88 (96%) больных (таблица 4)

Таблица 3 – Ранняя токсичность со стороны органов пищеварительной системы на момент окончания лучевого лечения

Степень токсичности	Число больных		Всего больных	
	абс.	%	абс.	%
0 степень	5	5%	92	100%
1 степень	66	72%		
2 степень	18	20%		
3 степень	3	3%		

Таблица 4 – Ранняя токсичность со стороны органов мочевыделительной системы после окончания лучевого лечения.

Степень токсичности	Число больных		Всего больных	
	абс.	%	абс.	%
0 степень	4	4%	92	100%
1 степень	45	49%		
2 степень	42	46%		
3 степень	1	1%		

Однако уже через один месяц после окончания лучевого лечения у большинства больных симптомы ранней токсичности со стороны органов пищеварительной и мочевыделительной систем полностью регрессировали. А через 3 и более месяцев полностью нивелировались.

Нами проанализировано качество жизни больных через 3 года после окончания СЛТ. Со стороны органов пищеварительной системы у 4-х (4%) больных наблюдались явления 1 степени и у 1-го (1%) больного 2 степени поздней токсичности, а со стороны органов мочевыделительной системы поздняя токсичность 2 степени отмечена у 2-х (2%) больных.

Обсуждение

До середины 80-х годов прошлого века назначение гормональной терапии при рецидивах РПЖ после РПЭ являлось единственным методом лечения данной группы больных.

Еще одним подходом в ведении больных с рецидивами РПЖ после РПЭ является динамическое наблюдение. Так Round C.R. et al. еще в 1998 году опубликовал результаты ретроспективного исследования, в котором было проанализировано 1997 пациентов с маркерными рецидивами РПЖ после РПЭ. Все пациенты подверглись динамическому наблюдению после хирургического лечения. Показатель 15-летней безметастатической выживаемости составил 82% (95% ДИ, 76-88%). Медиана времени от момента начала повышения уровня ПСА после РПЭ до возникновения отдаленных метастазов – 8 лет. Медиана времени от появления отдаленных метастазов до смерти – 5 лет. Авторы сделали заключение, что у пациентов со следующими характеристиками: пожилой возраст, наличие тяжелой сопутствующей соматической патологии, уровень удвоения ПСА более 12 месяцев – возможно предпринять попытку активного динамического наблюдения. Однако в случае увеличения скорости прироста уровня ПСА или возникновении метастазов возможно рассматривать дополнительные варианты лечения пациентов [7].

В последнее время появляются публикации, описывающие применение новых технологий в лечении больных с рецидивами РПЖ после РПЭ. Одна из таких технологий – фокусированный ультразвук высокой интенсивности (HIFU – High Intensity Focused Ultrasound). Однако данная технология недостаточно еще изучена, а результаты лечения остаются на низком уровне. Так Palermo G. et al. в 2016 опубликовали результаты лечения 22 больных с рецидивами РПЖ после

РПЭ с использованием технологии HIFU. У 10 (45,5%) больных было зафиксировано падение уровня ПСА менее 0,4 нг/мл в течение 3 месяцев после окончания воздействия, но при дальнейшем наблюдении у 12 (54,5%) больных было отмечено прогрессирование заболевания [8].

Еще одним возможным не часто используемым методом лечения больных с рецидивами РПЖ после РПЭ является брахитерапия. Так, Gomez-Veiga F. et al. в 2012 году в своей работе показали объединенный результат нескольких работ по изучению эффективности брахитерапии. Из данных работ авторы делают вывод, что показатель биохимического контроля болезни при медиане 20 месяцев составляет 70%, а при медиане наблюдения 29 месяцев - только 25,8% [9].

К сегодняшнему дню разработаны и внедрены в клиническую практику радиационной онкологии новые технологии ЛТ: трехмерная конформная лучевая терапия (3DCRT), лучевая терапия с модуляцией интенсивности (IMRT) и лучевая терапия с модуляцией интенсивности динамическими арками (VMAT), которые позволяют повысить поглощенную дозу радиации в опухоли и уменьшить нагрузку на окружающие здоровые ткани.

В нашем исследовании СЛТ, в которой объем лучевого воздействия был увеличен и включал как зону лимфогенного регионарного метастазирования, так и ложе удаленной предстательной железы и рецидива, была проведена 92 больным при медиане последующего наблюдения 40 месяцев (12-78 месяцев). Прослежены более 1-ого, 2-х и 3-х лет после окончания лечения соответственно 92, 79 и 57 больных с рецидивами РПЖ после РПЭ. Все больные живы в настоящий момент и ни у одного из них не зафиксирован локорегионарный рецидив после окончания СЛТ или гормонолучевой терапии. Без признаков болезни среди них после 1-ого, 2-х и 3-х лет наблюдается соответственно 88 (96%), 72 (91%) и 49 (86%) больных.

Заключение

Представлен вариант лечения – конформная ЛТ и ее усовершенствованные многопольные или ротационные варианты с модуляцией интенсивности в монорежиме или в комбинации с гормональными препаратами при классическом

и гипофракционировании дозы радиации у больных с маркерными или выявленными локорегионарными рецидивами РПЖ после РПЭ с учетом принципа зональности – включении в облучаемый объем выявленного локорегионарного рецидива в СОД 72 Гр, ложа удаленной предстательной железы в СОД 66 Гр у всей группы больных с маркерными рецидивами и зоны лимфогенного метастазирования в СОД 44 Гр.

Представленный вариант лечения позволил, не вызывая поздней токсичности 3 и 4 степени и минимальной, не более 4%, токсичности 2 степени по классификации RTOG/EORTC, достичь показателя 3-х летней выживаемости без признаков болезни 86%, локорегионарного контроля 100% при отсутствии локорегионарных рецидивов – можно считать в настоящее время методом выбора.

У пациентов РПЖ с прогрессивным ростом уровня маркера после РПЭ, учитывая результаты представленного и известных в литературе параллельных исследований [10], нет необходимости в длительном поиске зоны локорегионарного рецидива и многократно повторяющемся использовании объективных методов исследования. Это приводит лишь к росту маркера ПСА, указывающего на распространение процесса, и задержке в проведении СЛТ или гормонолучевого лечения, которые необходимо начинать в более ранние сроки для получения более высоких онкологических результатов.

Список литературы

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России 2017: 9. ISBN 978-5-85502-227-8.
2. Makarov D.V., Trock B.J., Humphreys E.B. et al. Updated nomogram to predict pathologic stage of prostate cancer given prostate – specific antigen level, clinical stage, and biopsy Gleason score (Partin tables) based on cases from 2000 to 2005. *Urology* 2007; 69 (6): 1095-1101. DOI:10.1016/j.urology.2007.03.042. PMID:17572194.
3. Schild S.E., Wong W.W., Grado G.L. et al. Radiotherapy for isolated increases in serum prostate-specific antigen levels after radical prostatectomy. *Mayo Clin Proc* 1994;69(7):613-619 PMID:7516988.
4. Siegmann A., Bottke D., Faehndrich J. et al. Salvage radiotherapy after prostatectomy - what is the best time to treat? *Oncol* 2012;103(2):239-243. PMID:22119375 DOI:10.1016/j.radonc.2011.10.024.
5. Stephenson A.J., Scardino P.T., Kattan M.W. Predicting the outcome of salvage radiation therapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2007;25:2035-2041. PMID:17513807. DOI:10.1200/JCO.2006.08.9607.
6. Cox J.D., Stets J., Pajak T.F. "Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)." *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995 Mar 30;31(5):1341-6. PMID: 7713792 DOI: 10.1016/0360-3016(95)00060-C.
7. Pound, C.R., Partin A.W., Eisenberger M.A. et al. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* 1999; 281(17):1591-1597. PMID:10235151.
8. Palermo G., Torato A., Sacco E. et al. High intensity focused ultrasound as first line salvage therapy in prostate cancer local relapse after radical prostatectomy: 4-year follow-up outcomes. *Minerva Urol Nefrol* 2016;28:116-120. PMID: 28009150. DOI: 10.23736/S0393-2249.16.02696-5.

9. Gomez-Veiga F., Mariño A., Alvarez L. et al. Brachytherapy for the treatment of recurrent prostate cancer after radiotherapy or radical prostatectomy. *BJU Int* 2012;109:17-21. PMID:22239225DOI:10.1111/j.1464-410X.2011.10826.x
10. Гришина Ю.А., Хмелевский Е.В. Лучевая терапия локальных рецидивов рака предстательной железы после радикальной простатэктомии. *Вопросы онкологии* 2015;1:7-13. ISSN:0507-3758. УДК:616.65-006;616.089-615-849.