

**В.Б. КИМ¹, Е.И. ИШКИНИН¹, С.С. САДЫКОВ², С.Д. ТАЖИБАЕВА², С.Е. ЕСЕНТАЕВА¹, Н.С. НУРГАЛИЕВ¹, М.А. ИБРАИМОВА¹,
О.Ю. ТРУЩЕНКО¹, Я.С. МАЛЫШЕВА¹, Р.Г. ПАНОВ¹**

¹ *Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии МЗ РК, г. Алматы, Казахстан*

² *Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, кафедра онкологии, маммологии и лучевой терапии, г. Алматы, Казахстан.*

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ГОРМОНО- И ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Контролируемое клиническое исследование проведено на 60 пациентах с местнораспространенным раком предстательной железы, которые были разделены на две группы в зависимости от методики лучевой терапии: конформное или конвенциональное облучение на фоне гормонотерапии по МАБ.

Использование конформной лучевой терапии в комбинации с гормонотерапией по МАБ при раке предстательной железы позволило достичь 100,0% объективного эффекта, при 70,0% полных регрессий, что было статически значимо выше на 30,0% и 50,0% соответственно, таких же показателей контрольной группы, где лечение проводили стандартным методом. При этом 36-месячная выживаемость у этих больных составила 71,9 %, статически значимо превышая аналогичные показатели контрольной группы на 14,0% ($p < 0,05$).

Ключевые слова: *Рак предстательной железы, конформная лучевая терапия, гормонотерапия*

Введение. В последние годы рак предстательной железы (РПЖ) становится наиболее распространенным злокачественным новообразованием у мужчин, занимая лидирующее положение в развитых странах мира. Ежегодно в мире выявляется более 900 тысяч больных РПЖ, а более 250 тыс. умирает [1,2,3]. Аналогичная тенденция к росту заболеваемости и смертности РПЖ наблюдается и в Республике Казахстан (РК). Так в 2001 г. с впервые жизни установленным диагнозом РПЖ взято на учет 534 (3,6 ‰) мужчин, а в 2011 г. – 835 (4,8 ‰), при высоких динамических показателях смертности: в 2001г. – 296 (2,0 ‰), а в 2011 г. - 407 (2,4 ‰) мужчин [4,5].

Также в РК остается достаточно высоким удельный вес больных с III-IV стадией заболевания. Так например в 2001г. III-IV стадия выявлена у 76,1% больных РПЖ, а в 2011 г. у 63,3% больных [4,5]. Из-за с поздней диагностики и большим числом пациентов с местнораспространенными и диссеминированными формами РПЖ, лучевая терапия (ЛТ) по-прежнему остается основным специализированным видом локального лечения в большинстве случаев РПЖ [6,7,8]. Также ЛТ является методом выбора при локализованных формах РПЖ, в определенной степени конкурирующим с радикальной простатэктомией. При этом следует учитывать, что ЛТ не вызывает столь серьезных осложнений, как хирургическое вмешательство и качество жизни больных, практически не страдает.

Внедрение методик высокотехнологичного облучения, т.к. CRT, IMRT, IGRT, VMAT, DART, SRT с использованием многолепестковых коллиматоров линейных ускорителей в последнее время значительно потеснило оперативное лечение, т.к. отдаленные результаты обоих методов лечения стали приблизительно одинаковы, но ЛТ не вызывает столь серьезных осложнений, как хирургическое вмешательство [6,7,8,9,10,11].

Среди всех гормонально зависимых опухолей злокачественные опухоли простаты считаются наиболее чувствительными к гормональной терапии (ГТ). Она является единственным эффективным лекарственным методом лечения РПЖ, позволяющим добиться стойкой ремиссии заболевания у большинства больных РПЖ при любой стадии процесса в самостоятельном или комбинированном (с ЛТ или операцией) режимах [6,8,12].

Однако до настоящего времени не существует единой точки зрения на проведение гормонального лечения при опухолях предстательной железы. Выбор метода кастрации, целесообразность использования антиандрогенов на фоне хирургической или медикаментозной кастрации по-прежнему остается дискуссионными. А назначение ГТ по схеме – максимальная андрогенная блокада (МАБ) совместно с облучением общепринятой во многих онкологических клиниках, рядом авторов до сих пор считается малоэффективным [13,14,15].

Таким образом, проблема лечения РПЖ по-прежнему остается актуальной задачей в современной онкологии и урологии. Несмотря на комплексный подход в лечении больных с данной патологией, прогноз для этой группы больных часто остается весьма неблагоприятным, особенно при местно-распространенных и диссеминированных формах. Поэтому необходим поиск новых терапевтических режимов, которые должны увеличивать частоту непосредственного ответа, выживаемость и качество жизни.

Цель исследования – повышение эффективности лечения рака предстательной железы за счет оптимизации методик гормоно- и лучевой терапии.

Материалы и методы. Контролируемое клиническое исследование проведено на 60 пациентах с местнораспространенным раком предстательной железы (С61 по МКБ-10), без оперативного лечения, которые были разделены на две группы в зависимости от методики лучевой терапии. 1-я группа (основная) – 30 (50,0%) больных РПЖ. Им проведена конформная лучевая терапия в комбинации с ГТ по МАБ. 2-я группа (контрольная) – 30 (50,0%) больных РПЖ. Им проведена конвенциональная лучевая терапия на фоне ГТ по МАБ. Распределение больных в группах в зависимости от возраста, стадии заболевания представлены в таблице 1. Как видно из представленных данных возраст больных колебался от 54 до 72 лет, при среднем возрасте 61,8±6,1 лет.

Стадирование осуществляли в соответствии с рекомендациями Международного противоракового Союза по системе TNM (2007). С 3-й стадией заболевания – Т3N0M0 было всего 27 (45,0%) больных из них 12 (40,0%) в 1-й группе и 15 (50,0%) во 2-й группе. С 4-й стадией процесса было всего 33 (55,0%). Из них с Т3N1M0 6 (20,0%) и 3 (10,0%) больных, с Т4N0M0 3 (10,0%) и 3 (10,0%) больных, с Т4N1M0 9 (30,0%) и 9 (30,0%) в 1-й и 2-й группах соответственно (таблица 1).

Таблица 1 - Клиническая характеристика больных раком предстательной железы.

Группы	Средний возраст (годы)	Стадия			
		STIII		STIV	
		T3N0M0	T3N1M0	T4N0M0	T4N1M0
1-я /n=30/	63,5±5,9	12 (40,0±8,9%)	6 (20,0±7,3%)	3 (10,0±5,4%)	9 (30,0±8,3%)
2-я /n=30/	60,1±6,6	15 (50,0±9,1%)	3 (10,0±9,4%)	3 (10,0±5,4%)	9 (30,0±8,3%)
ИТОГО /n=60/	61,8±6,3	27 (45,0±6,4%)	9 (15,0±4,6%)	6 (10,0±3,8%)	18 (30,0±5,9%)

У всех больных диагноз РПЖ был подтвержден морфологически, на основании гистологического исследования биопсийного материала после проведенной тонкоигольчатой биопсии из 6 точек под контролем ТРУЗИ.

В соответствии с общепризнанной международной гистологической классификацией опухолей предстательной железы и системой морфологической оценки степени злокачественности (grade) по Gleason (1977), мы разделили все гистологические типы опухоли в соответствии между показателем суммы по Gleason и степенью дифференцировки аденокарциномы (G): Gleason score 2-4 – G1; Gleason score 5-6 – G2; - Gleason score 7-10 – G3-4.

Как видно из представленных данных рисунка 1, больных с высокой степенью дифференцировки (G1) всего было 12 (20,0%), с умеренной степенью дифференцировки (G2) 33 (55,0%), Пациентов с низкой степенью дифференцировки или отсутствие дифференциации (G3-4) было 15 (25,0%).

Распределение больных РПЖ по степени дифференцировки

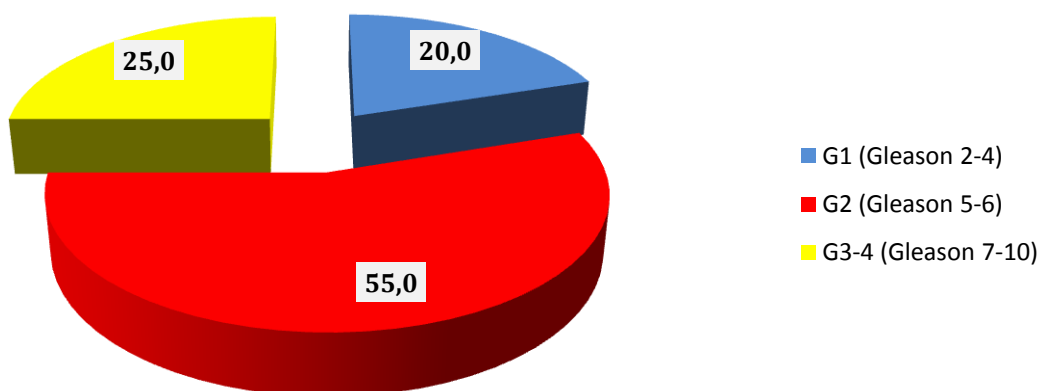


Рисунок 1 - Распределение больных раком предстательной железы в зависимости от степени дифференцировки опухоли и числа Gleason

При этом больных с высокой степенью дифференцировки (G1) было по 6 (20,0%) больных, с умеренной степенью дифференцировки (G2) было 15 (50,0%) и 18 (60,0%) больных, пациентов с низкой степенью дифференцировки или отсутствие дифференциации (G3-4) было 9 (30,0%) и 6 (20,0%) соответственно в 1-й группе и 2-й группе соответственно (таблица 2).

Таблица 2 - Распределение больных раком предстательной железы в испытуемых группах в зависимости от степени дифференцировки опухоли (Gleason)

Группы	G1 (Gleason 2-4)	G2 (Gleason 5-6)	G3-4 (Gleason 7-10)
1-я группа	6 (20,0±7,3%)	15 (50,0±9,1%)	9 (30,0±8,3%)
2-я группа	6 (20,0±7,3%)	18 (60,0±8,9%)	6 (20,0±7,3%)
Итого	12 (20,0±5,1%)	33 (55,0±6,4%)	15 (25,0±5,5%)

Таким образом, представленные клинические данные свидетельствуют о сопоставимости их по основным клиническим признакам, таким как возраст, стадия заболевания, гистологическая структура опухоли.

Предлучевая подготовка к проведению конформной ЛТ (КФЛТ) проводилась в несколько этапов с применением VCT Light Speed GE и рентгеновского симулятора "Acuity CBCT". Она включала в себя: 1) подготовка пациента, за 3 часа до процедуры употребить не более 100 мл воды за час опорожнение мочевого пузыря. С контрастированием прямой кишки водорастворимым контрастом; 2) симуляция на "AcuityCBCT" с вынесением опорной точки и боковых проекций; 3) создание идентичных условий (укладка на ровной поверхности с совпадением опорных меток) на аппаратеМКСКТ, получение КТ срезов области подлежащей облучению с шагом в 2,5 и 5,0 мм., Перенос в систему дозиметрического планирования данных в формате DICOM; 4) контурирование мишени и критических органов на компьютерной системе планирования ECLIPSE, реконструкция объемного 3-D виртуального изображения анатомических структур, попадающих в зону облучения (мочевой пузырь, прямая кишка, спинной мозг), а также самой опухоли и лимфоузлов зон ее возможного

метастазирования; 6) дозиметрическое планирование с формированием полей облучения MLC; 7) оценка планов с помощью гистограмм доза –объем (DVH), и выбор оптимального варианта; 8) во время первой укладки верификация плана на симуляторе и линейном ускорителе с корректировкой параметров плана облучения; 9) контроль качества с помощью портальной визуализации на системе "Portalvision"; 9) проведение сеансов КФЛТ. Сама КФЛТ проводилась в РОД 2,5 Гр 28 фракций до СОД 70 Гр на линейных ускорителях «Clinac 600 C/D или 2100 C/D».

ГТ по МАБ проводилась препаратами агонистами ЛГРГ (золадекс 3,6 мг или 10,8 мг, диферелин 3,75 мг или 11,25 по схеме) + бикалутамид 100-150 мг ежедневно. После окончания курса гормонолучевой терапии ГТ продолжалась до 2-х лет.

Динамическая оценка результатов лечения проводилась по объему опухоли полученных при трансректальном ультразвуковом исследовании (ТРУЗИ), и определение концентрации общего и свободного ПСА в сыворотке крови. Непосредственную эффективность лечения анализировали согласно рекомендациям ВОЗ (1979) [16], а отдаленные результаты с использованием актуриального моментного методу расчета по Kaplan E.L., Meier P. (1958) [17].

Результаты и обсуждение. В результате применения ЛТ по методике конформного облучения в 3-D режиме в комбинации с гормонотерапией по МАБ у больных РПЖ в 1-й группе отмечен ОЭ у всех 30 (100,0%) больных, что было статически значимо выше аналогичных показателей 2-й группы на 30,0%, где ОЭ был отмечен у 21 (70,0%) больных ($p < 0,05$). При этом у 20 (66,7%) больных основной группы отмечалась полная регрессия (ПР) процесса, чтобы было достоверно выше на 46,7% аналогичных показателей контрольной группы, где ПР была достигнута всего лишь у 6 (20,0%) больных ($p < 0,05$). Количество частичных регрессий в 1-й и 2-й группах составило 10 (33,3%) и 15 (50,0%) соответственно, и статистически не отличалось между собой. Прогрессирование заболевания в процессе лечения не отмечено ни у одного пациента обеих групп (таблицу 3).

Таблица 3 – Непосредственные результаты конформной гормоно – и лучевой терапии у больных раком предстательной железы

Группы	Непосредственная эффективность лечения абс. ч. (%)			
	ОЭ	ПР	ЧР	СТ
1-я группа /n=30/	30 (100,0)	20 (66,7±8,6%)	10 (33,3±8,6%)	- -
2-я группа /n=30/	21 (70,0±8,3)	6 (20,0±7,3)	15 (50,0±9,1%)	9 (30,0±8,3)
*р	p>0,05	p<0,05	p>0,05	p>0,05

Примечание – *р вероятность ошибки между 1-й и 2-й группами соответственно.

Мониторинг динамического изменения среднего уровня ПСА до начала проведения гормонолучевой терапии показал, что особых различий в количественных показателях в испытываемых группах не было.

Контрольные измерения уровня ПСА через 1 месяц после проведенного гормоно- и лучевого лечения, показал значительное снижение данного показателя у всех больных. Однако наибольшее снижение зафиксировано в 1-й группе больных получивших КФЛТ на фоне ГТ по МАБ до 2,1 нг/мл, при статической значимой разнице в 1,8 нг/мл в сравнении со 2-й группой больных, получивших стандартную ЛТ и ГТ по МАБ, где данный показатель составил 3,9 нг/л ($p < 0,05$) (таблица 4).

Дальнейшее наблюдение за этими пациентами через 3 и 6 месяцев также показало, что средний уровень ПСА снижался до нормальных величин в обеих группах, но при этом наименьший показатель отмечался в 1-й группе до 1,8 нг/мл и 0,9 нг/мл, что было достоверно меньше аналогичных показателей 2-й группы на 1,6 нг/мл и 1,5 нг/мл, где они составили 3,4 нг/мл и 2,4 нг/мл соответственно ($p < 0,05$).

Проведенный мониторинг степени регрессии среднего объема опухоли по данным ультразвукового исследования через 1 месяц после проведенной гормонолучевой терапии в обеих группах показал, что в сравнении с первоначальным объемом отмечался значительный регресс опухоли в обеих группах. Более чем в 3 раза в 1-й группе и более чем в 2 раза во 2-й группе, до 2,1 см³ и 3,9 см³ соответственно (таблица 4).

В то же время контрольные результаты через 3 и 6 месяцев после окончания лечения показали, что наибольшая регрессия опухолевого процесса был отмечена в 1-й группе, где средний объем опухоли составил после гормонолучевого лечения 1,7 см³ и 0,7 см³, что было статистически значимо меньше на 1,6 см³ и 1,0 см³, показателей 2-й группы, где они составили соответственно 3,3 см³ и 1,7 см³ ($p < 0,05$).

Таблица 4 – Динамическое изменение среднего объема опухоли и среднего уровня ПСА у больных раком предстательной железы в испытываемых группах

Группы	Средний уровень ПСА нг/мл Средний объем опухоли см ³			
	До гормонолучевой терапии	После гормонолучевой терапии		
		через 1 месяц	через 3 месяца	через 6 месяцев
1-я /n=15/	<u>25,4±2,6 нг/мл</u> 12,7±2,1 см ³	<u>2,1±1,3 нг/мл</u> 3,7±2,5 см ³	<u>1,8±0,8 нг/мл</u> 1,7±0,9 см ³	<u>0,9±0,3 нг/мл</u> 0,7±0,1 см ³
2-я /n=15/	<u>26,7±3,1 нг/мл</u> 11,5±2,4 см ³	<u>3,9±0,9 нг/мл</u> 4,7±2,1 см ³	<u>3,4±1,1 нг/мл</u> 3,3±1,3 см ³	<u>2,4±0,8 нг/мл</u> 1,7±0,3 см ³
*р	p>0,05	p>0,05	p<0,05	p<0,05

Примечание – р вероятность ошибки между 1-й и 2-й группами соответственно.

Анализ побочных эффектов лучевой терапии показал, что наиболее часто встречаемыми лучевыми реакциями были лучевой цистит и ректит. Однако у больных, получавших ЛТ по методике конформного облучения, эти реакции носили менее интенсивный характер, и возникали значительно позже, чем у больных, получивших стандартную конвенциональную

лучевую терапию. При этом все возникшие лучевые реакции и осложнения купировались стандартными лекарственными средствами.

Расчет отдаленных результатов лечения показал, что наблюдаемая общая 36-месячная выживаемость, рассчитанная одномоментным методом по Kaplan-Meier составила в 1-й группе $71,9 \pm 2,1\%$, что достоверно превышало аналогичные показатели 2-й группы на $14,0\%$, где они составили $57,9 \pm 2,9\%$ соответственно ($p < 0,05$) (рисунок 2).

Как видно из рисунка 2 одно- и двух летняя выживаемость также была всегда выше в группе больных, получивших конформную лучевую и гормонотерапию, в сравнении с контрольной группой, составляя $90,2\%$ и $82,9\%$, и статически значимо превышая на $9,3\%$ и $11,3\%$, аналогичные показатели 2-й группы, где они составляли $80,9\%$ и $71,6\%$ соответственно ($p < 0,05$). Медиана общей наблюдаемой выживаемости составила в 1-й и 2-й группах $57,5 \pm 1,3$ и $53,1 \pm 1,7$ месяцев соответственно, при статически значимой разнице в $4,4$ месяца ($p < 0,05$).

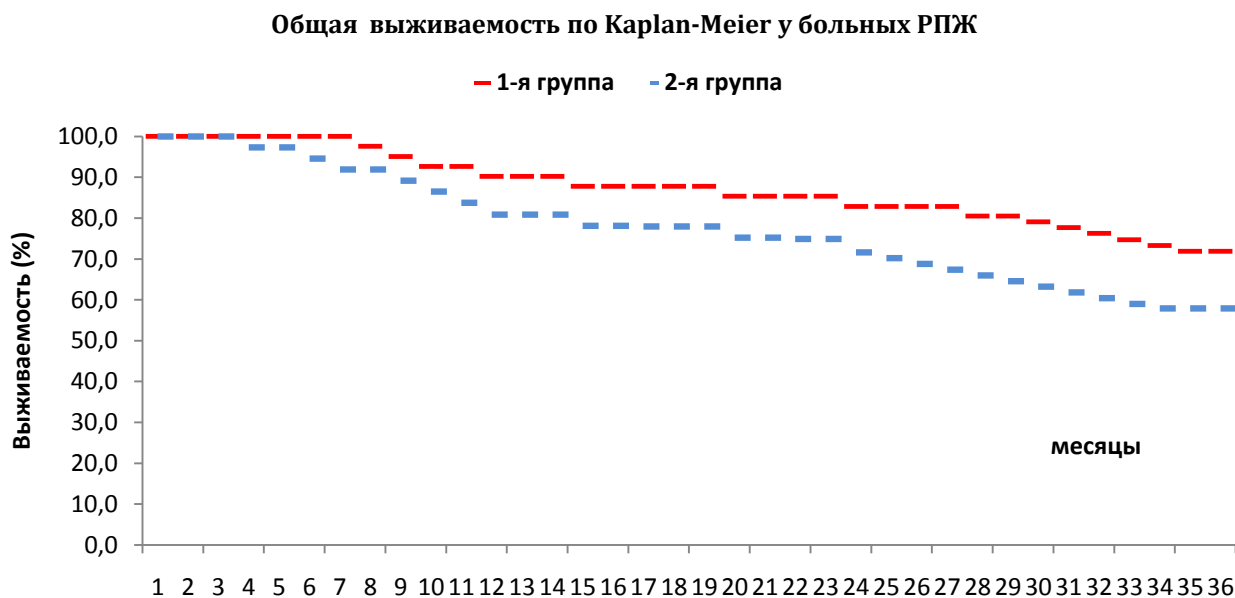


Рисунок 2 – Общая наблюдаемая 3-х летняя выживаемость больных РПЖ в испытываемых группах.

Заключение. Таким образом, применение конформной лучевой терапии в комбинации с гормонотерапией по МАБ при раке предстательной железы позволил достичь $100,0\%$ объективного эффекта, при $70,0\%$ полных регрессий, что было статически значимо выше на $30,0\%$ и $50,0\%$ соответственно, таких же показателей контрольной группы, где лечение проводили стандартным методом. При этом 36-месячная выживаемость у этих больных составила $71,9\%$, статически значимо превышая аналогичные показатели контрольной группы на $14,0\%$ ($p < 0,05$).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2009.
- 2 Parkin D.M., Bray F., Pisani F., Pisani P. Global cancer statistics, 2005 //CA Cancer J. Clin. 2009. - V. 59, № 2. - P. 74 - 108.
- 3 Aus G., Abbou C.C., Bolla M. et al. European Association of Urology Guidelines on Prostate Cancer //Prostate Cancer.pdf. Accessed November, 2005.
- 4 Абдрахманов Ж.Н., Позднякова А.П., Филиппенко В.И. Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 1999 год (статистические материалы). – Алматы, 2012. – 108 с.
- 5 Нургазиев К.Ш., Сейтказина Г.Д., Байпеисов Д.М. и др. Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2011 год (статистические материалы). – Алматы, 2000. – 78 с.
- 6 Hanks G.E., Pajak T.F., Porter A. et al. Phase III trial of long-term adjuvant androgen deprivation after neoadjuvant hormonal cytoreduction and radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate: the Radiation Therapy Oncology Group Protocol 92-02 //J. Clin Oncol. – 2003. – Vol.21. - P.3972–3978.
- 7 Гранов А.М., Метелев В.В., Карелин М.И. и соавт. Лучевая терапия в онкоурологии //Лучевая терапия в онкогинекологии и онкоурологии. – СПб.: Фолиант, 2002. – С. 178-233.
- 8 Аль-Шукри С.Х., Ткачук В.Н. Опухоли мочеполовых органов. – СПб.: Питер, 2000. – С.266-287.
- 9 Gerald J.Kutcher Intensity modululated radiation therapy. A clinical Perspective.-London, 2005.
- 10 Бочарова И.А. Лучевая терапия сегодня: эволюция идеологии //Материалы IV съезда онкологов и радиологов СНГ. – Баку, 28.09.-01.10.2006.–С.213.
- 11 Черниченко А.П. Эволюция роли лучевой терапии в свете достижения хирургии и лекарственного лечения онкологических больных //Материалы IV съезда онкологов и радиологов СНГ. – Баку, 28.09.-01.10. 2006. – С. 315.
- 12 Алексеев Б.Я. //Гормональная терапия в комбинированном лечении РПЖ //Вместе против рака.– 2004.– №3.– С. 35–

- 38.
- 13 Anderson J. Treatment of prostate cancer – the role of primary hormone therapy //EAU Update Series. -2003.-Vol.1.- P.32–39.
 - 14 Alcaraz A., Teillac P Hormone therapy for prostate cancer: Guidelines versus clinical practice //Eur. Urol suppl. –2006.-Vol. 5- P.362–368.
 - 15 Ross R.W., Small E.J. Osteoporosis in men treated with androgen deprivation therapy for prostate cancer //J. Urol.- 2002.- Vol.167 – P.1952–1956.
 - 16 WHO Handbook for Reporting Results of cancer Treatment.- WHO, Geneva, 1979.
 - 17 Kaplan E.L., Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations //J. Amer. Stat. Assoc. – 1958.- Vol. 53.- P. 457-481.

**В.Б. КИМ¹, Е.И. ИШКИНИН¹, С.С. САДЫКОВ², С.Д. ТАЖИБАЕВА², С.Е. ЕСЕНТАЕВА¹, Н.С. НУРГАЛИЕВ¹,
М.А. ИБРАИМОВА¹, О.Ю. ТРУЩЕНКО¹, Я.С. МАЛЫШЕВА¹, Р.Г. ПАНОВ¹**
ҚҰЫҚАСТЫ БЕЗІНІҢ ҚАТЕРЛІ ІСІГІНІҢ ГОРМОНО ЖӘНЕ СӘУЛЕЛІК ТЕРАПИЯСЫМЕН ЕМДЕЛГЕН НАУҚАСТАРДЫҢ
ӨМІР СҮРУ ҰЗАҚТЫҒЫНЫҢ НӘТИЖЕСІ

Түйін: Зерттеу мақсаты: Қуықасты безі қатерлі ісігін гормоно және сәулелік терапиямен емдеудегі қолайлы тәсілін қолдану арқылы тиімділігін жоғарылату. Жергілікті таралған қуықасты қатерлі ісігімен ауырған 60 науқас сәулелік емдеу тәсіліне байланысты және МАБ бойынша гормонотерапия аясында 2 топқа бөлінген. Конформды және конвергентті сәулелену болып. Конформды сәулелік терапия және гормонотерапия МАБ бойынша жүргізілген топта 100 пайыз емнің тиімділігі көрсетіліп, 70 пайыз науқаста емнің соңында ісік толық жойылған, ал конвергентті сәулемен емделген топта 50 пайызды құраған. Емделген науқастарға 36 ай бойы өмір сүру ұзақтығын зерттей отырып, 1-ші топтағы науқастар 71,9% ай өмір сүрген, ал бақылау тобындағы науқастар 14 пайыз өмір сүрген. 1 топтағы науқастардың өмір сүру ұзақтығы бақылау тобына қарағанда статистикалық дәлелденген. ($P < 0,05$).

Түйінді сөздер: Қуықасты безінің қатерлі ісігі, конформды сәулелік терапия, гормонотерапия.

**V.B. KIM, E.I. ISHKININ, S.S. SADYKOV, S.D. TAZHIBAIEVA, S.E. ESENTAEVA, N.S. NURGALIYEV, M.A. IBRAIMOVA,
O.Y. TRUSCHENKO, Y.S. MALYSHEVA, R.G. PANOV**
HORMONES AND RADIOTHERAPY LATE RESULTS FOR PROSTATE CANCER

Resume: Objective: Increase the effectiveness of treatment for prostate cancer through optimization techniques hormone and radiation therapy.

Controlled clinical study was carried out on 60 patients with locally advanced prostate cancer, who were divided into two groups, depending on the method of radiation therapy: conformal or conventionally radiotherapy on the background hormone scheme MAB.

Using the conformal radiotherapy combined with hormonal therapy for MAB in prostate cancer allowed to reach 100.0% objective response, with 70.0% complete response, which was significantly higher at 30.0% and 50.0%, respectively, of the same the control group, where the treatment was carried out by the standard method. 36 - month survival rate was 71.9%, significantly higher than the similar indicators of the control group by 14.0% ($p < 0.05$).

Keywords: prostate cancer, conformal radiotherapy, hormone therapy.