

ДИНАМИКА ПРОСТАТСПЕЦИФИЧЕСКОГО АНТИГЕНА В БЛИЖАЙШИЙ ПЕРИОД ПОСЛЕ СОЧЕТАННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В.А. Овчинников¹, О.С. Довнар², Е.Д. Жмакина², А.И. Майсюк¹

¹Гродненский государственный медицинский университет;

²Гродненская областная клиническая больница

Сочетанная лучевая терапия (СЛТ) с применением высокодозной брахитерапии (ВДБ) является предпочтительным методом лучевого лечения для пациентов с клинически локализованным и местнораспространенным раком предстательной железы (РПЖ) [4, 5]. Оптимальные соотношения разовой и суммарной дозы также, как и оптимальные временные интервалы между фракциями ВДБ и дистанционной лучевой терапией (ДЛТ), недостаточно изучены. Ввиду этого актуальной является оценка эффективности результатов СЛТ по радикальной программе при РПЖ. При лечении РПЖ с неблагоприятным прогнозом может применяться антиандрогенная терапия, включая фармакологическую или хирургическую кастрацию в комплексе с лучевой терапией [1]. Эффективность СЛТ в комплексе с гормональной терапией также недостаточно изучена. Для оценки эффективности лечения рака предстательной железы общепринято исследование в динамике простатспецифического антигена (ПСА) [2].

Цель работы — изучение динамики ПСА и ранних лучевых реакций при СЛТ РПЖ в комплексе с флутамидом; изучение динамики ПСА и ранних лучевых реакций при СЛТ РПЖ в комплексе с флутамидом и орхиэктомией; оценка ближайших результатов сочетанной лучевой терапии с применением высокодозной брахитерапии при радикальном лечении рака предстательной железы.

Материал и методы. Проведены наблюдения 50 пациентов с РПЖ в возрасте 51–79 лет (в среднем — 68 лет). Определялся уровень ПСА до лечения и через 3, 6 мес. после окончания СЛТ. Выполнялись также и другие исследования в соответствии с рекомендациями, изложенными в «Алгоритмах диагностики и лечения злокачественных образований» (Минск, 2012). У всех пациентов диагноз верифицирован морфологически — аденокарцинома. Локализованный РПЖ (Т2а-с) был в 44 случаях (88%), местно-распространенный — в 6 (12%) (Т3а). Локализованный рак с промежуточным прогнозом (стадия Т2а-б, или сумма Глисона 7, или ПСА 10–20 нг/мл) был в 4 наблюдениях (8%), с неблагоприятным (стадия Т2с, или сумма Глисона >7, или ПСА >20 нг/мл) — в 40 (80%). Всем пациентам проводилась телегамматерапия (ТГТ) на область предстательной железы и лимфатических узлов таза в режиме обычного фракционирования дозы до суммарной дозы 30–44 Гр (средняя суммарная доза — 41,4±0,3 Гр). Высокодозная брахитерапия с иридием 192 (ВДБ) проводилась в виде двух имплантаций по 8,5 Гр на предстательную железу до или после ТГТ. Общая длительность сочетанной лучевой терапии составляла в среднем 85,2±3,2 дня. Дозовое воздействие при сочетанной лучевой терапии было в среднем изоэквивалентно 73,5 Гр при обычном фракционировании дозы. Все пациенты получали адьювантную гормонотерапию: флутамид по 0,25 3 раза в день внутрь в течение всего периода наблюдения. 21 пациенту орхиэктомия не выполнялась (первая группа). Эти пациенты отказались от орхиэктомии. Кроме того, 29 пациентам выполнена двухсторонняя орхиэктомия перед началом лучевого лечения (вторая группа).

Результаты и их обсуждение. В общей группе (пациенты первой и второй групп) уровень ПСА до начала лечения был в диапазоне 1,5–84,2 нг/мл, в среднем — 18,0±1,9 нг/мл. Через 3 мес. после окончания СЛТ концентрация ПСА снизилась до 0,0–12,2 нг/мл, в среднем — до 2,5±0,8 нг/мл ($p<0,001$). Через 6 мес. после лечения в общей группе концентрация ПСА продолжала снижаться до 1,3±0,23 нг/мл, но не статистически достоверно по сравнению с уровнем 3-го мес. Причем уровень ПСА после лучевого лечения снизился у большинства наблюдаемых пациентов — 48 (96%), что соответствует данным, представленным в работе [3]. Через 6 мес. после СЛТ концентрация ПСА снизилась у всех пациентов относительно исходных значений.

При анализе результатов лечения у пациентов с сочетанной лучевой терапией без орхиэктомии (первая группа, $n=21$) и с орхиэктомией (вторая группа, $n=29$) установлено, что в первой группе количество пациентов с локализованным РПЖ неблагоприятного прогноза и местно-распространенным РПЖ составляло 90,5% ($n=19$), во второй — 93,1% ($n=27$). Возраст, дозовое воздействие, длительность лечения в рассматриваемых группах также не различались статистически достоверно.

Концентрация ПСА в первой группе до начала лечения была $16,0 \pm 2,1$ нг/мл, через 3 мес. после окончания лечения наблюдалось резкое снижение концентрации ПСА — $5,6 \pm 1,7$ нг/мл ($p < 0,001$), через 6 мес. наблюдалось дальнейшее снижение уровня ПСА — до $2,7 \pm 0,6$ нг/мл, однако, не было достоверных различий относительно значений, наблюдавшихся через 3 мес. после лечения.

Аналогичные показатели во второй группе: $19,5 \pm 2,9$ нг/мл; $0,3 \pm 0,06$ нг/мл ($p < 0,001$); $0,3 \pm 0,07$ нг/мл.

Таким образом, исходная концентрация ПСА перед началом лечения была выше во второй группе, но различия не были статистически достоверны. Через 3 и 6 мес. после окончания лечения различия в концентрации ПСА в наблюдаемых группах были статистически достоверными: во второй группе в 19 раз меньше, чем в первой ($p < 0,01$), и через 6 мес. в 9 раз меньше ($p < 0,001$). Известно, что снижение ПСА наблюдается после орхиэктомии с достижением надира в период 3–6 мес. после операции [7]. Уровень ПСА ниже 0,1 нг/мл через 3 мес. после окончания лучевого лечения свидетельствует о высокой вероятности отсутствия рецидива заболевания в будущем [8]. Таких пациентов в первой группе было 2 ($9,5 \pm 6,4\%$), во второй — 8 ($27,6 \pm 8,3\%$), $p > 0,05$. Вместе с тем у части пациентов в обеих группах наблюдались колебания концентрации ПСА в рассматриваемый период. Следует отметить, что интервал до достижения надира ПСА после лучевой терапии может быть очень длинным и иногда достигать 3 лет и более [2]. До периода надира в течение 1–2 лет наблюдений возможны «скачки» ПСА, не связанные с прогрессированием заболевания [6].

Уровень ранних лучевых реакций 1 степени со стороны мочевыделительной системы по классификации [10] был в первой группе в 7 наблюдениях ($33,3 \pm 10,3\%$), в 6 случаях достигал 2 степени ($28,6 \pm 9,9\%$), всего в этой группе местные лучевые реакции наблюдались у 13 пациентов ($61,9\% \pm 10,6$). Во второй группе лучевые реакции первой степени со стороны мочевыделительной системы наблюдались у 9 пациентов ($31,0 \pm 10,0\%$), в 7 случаях второй степени ($24,2 \pm 9,3\%$), у 1 пациента ($3,4\%$) — 4 степени. Всего — в 17 наблюдениях ($58,6 \pm 10,7\%$). Статистически достоверных различий по лучевым реакциям мочевыделительной системы в сравниваемых группах не было.

Со стороны кишечника в первой группе лучевые реакции были 1-й степени в 12 случаях ($57,1 \pm 10,8\%$), 2-й степени — в 3 случаях ($14,3 \pm 7,6\%$). Всего — $71,4 \pm 9,9\%$. Аналогичные показатели лучевых реакций во второй группе показали, что лучевые реакции 1-й степени были у 8 пациентов ($27,6 \pm 8,3\%$), т. е. статистически достоверно меньше, чем в первой группе ($p < 0,05$), и 2 степени — у 3 ($10,3 \pm 5,6\%$, $p > 0,05$). Всего — $37,9 \pm 9,0\%$, что было статистически достоверно меньше, чем в первой группе ($p < 0,05$). Возможно, это связано с уменьшением активности метаболических процессов после орхиэктомии и некоторым снижением в связи с этим уровня радиочувствительности. Частота и степень тяжести лучевых реакций в нашем исследовании была ниже, чем при дистанционной лучевой терапии по радикальной программе при сравнении с литературными данными [9].

Выводы:

1. Телегамматерапия в сочетании с высокодозной брахитерапией иридием 192 приводит к снижению уровня простатспецифического антигена у всех пациентов с локализованным (промежуточный и неблагоприятный прогноз) и местно-распространенным раком предстательной железы через 3 и 6 мес. после окончания лучевого лечения, при этом уровень простатспецифического антигена ниже у пациентов с орхиэктомией.

2. Частота и степень лучевых реакций со стороны мочевыделительной системы и кишечника при сочетанной лучевой терапии рака предстательной железы находится на низком уровне.

DYNAMICS PROSTAT-SPECIFIC ANTIGEN DURING THE NEAREST PERIOD AFTER COMBINED BEAM THERAPY OF PROSTATE CANCER

U.A. Auchynikau, O.S. Dovnar, E.D. Zhmatkina

50 patients with prostate cancer (PC) had undergone external beam radiation therapy with ^{60}Co with a dose 30–44 Gy and high dose rate brachytherapy (two implantations on 8.5 Gy). 21 patients without orchiectomy (first group). To 29 patients executed orchiectomy before the beam treatment (the second group). All patients received adjuvant hormonal therapy. Prostat-specific antigen decreased after 6 months of beam therapy: in the first group to 2.5 ng/ml (initial level — 16.0 ng/ml). In the second group — 0.3 ng/ml; 19.5 ng/ml accordingly. Acute genitourinary toxicity in the first group Grade (G) 1 — 33.3 %, G 2 — 28.6 %, in the second group — 31.0 and 24.2 % accordingly, in 1 case (3.4%) — G 4. Acute intestine toxicity in the first group were G 1 — 57.1%, G 2 — 14.3%, in the second group — 27.6%; 10.3% accordingly.

Литература

1. Алгоритмы диагностики и лечения больных злокачественными новообразованиями / О.Г. Сукоцко [и др.]. — Минск, 2012. — 589 с.

2. Рак предстательной железы [Electronic resource] / A. Heidenreich [et al.] // EAY. — 2010. — Mode of access: http://www.uroweb.org/gls/pdf/russian/3_Prostate_Cancer.pdf. — Date of access: 06.03.2013.
3. 3-D conformal HDR brachytherapy as monotherapy for localized prostate cancer / T. Martin [et al.] // Strahlentherap. Oncol. — 2004. — Vol. 180, № 4. — P. 225–231.
4. Comparison of PSA relapse-free survival in patients treated with ultra-high-dose IMRT versus combination HDR brachytherapy and IMRT // I. Deutsch [et al.] // Brachytherapy. — 2010. — Vol. 9, № 4. — P. 313–318.
5. Matched-pair analysis of conformal high-dose-rate brachytherapy boost versus external-beam radiation therapy alone for locally advanced prostate cancer / L.L. Kestin [et al.] // J. Clin. Oncol. — 2000. — Vol. 18, № 15. — P. 2869–2880.
6. Matthew, N.S. A practical guide to prostate cancer diagnosis and management / N.S. Matthew // Cleveland Clin. J. Med. — 2011. — Vol. 78, № 5. — P. 321–331.
7. Prognostic value of prostate-specific antigen minimum after orchidectomy in patients with stage C and D prostatic carcinoma / C.R. Riedl [et al.] // Br. J. Urol. — 1995. — Vol. 76, № 1. — P. 34–40.
8. Prostate-specific antigen kinetics after brachytherapy or external beam radiotherapy and neoadjuvant hormonal therapy / M. Pinkawa [et al.] // Urol. — 2007. — Vol. 69, № 1. — P. 129–133.
9. Randomized trial comparing conventional-dose with high-dose conformal radiation therapy in early-stage adenocarcinoma of the prostate: long-term results from proton Radiation Oncology Group / A.L. Zietman [et al.] // J. Clin. Oncol. — 2010. — Vol. 28, № 7. — P. 1106–1111.
10. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) / J.D. Cox [et al.] // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. — 1995. — Vol. 31, № 5. — P. 1341–1346.