

НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ, СТРАДАЮЩИХ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

*РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова,
Минск, Беларусь*

Цель – оценить непосредственные результаты лечения (частоту и характер хирургических осложнений и токсических эффектов) с использованием разработанной схемы полихимиотерапии (ПХТ) на фоне 3D конформной лучевой терапии (ЛТ) и длительной гормонотерапии (ГТ).

В рандомизированное исследование включен 91 пациент, страдающих раком предстательной железы III-IV стадии без отдаленных метастазов cT3a-4pN0-1M0, которым в РНПЦ ОМР им Н. Н. Александрова проведено лечение в период с 2006 по 2010 гг. Пациенты основной группы дополнительно получали полихимиотерапию по схеме доцетаксел + винорельбин на фоне ЛТ, в группе контроля осуществлялось лучевое и гормональное лечение.

Частота развития острой токсичности II степени, обусловленной лучевой терапией в основной группе составила 18,2 %, в контрольной – 23,4 % ($p = 0,1$). Токсические реакции II степени тяжести, обусловленной химиотерапией в основной группе имели место в 20,5 %.

Ключевые слова: *рак предстательной железы, полихимиотерапия, лучевая терапия.*

S. L. Polyakov

THE TOXICITY OF COMBINED THERAPY IN PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED PROSTATE CANCER

To evaluate the results of treatment of patients with prostate cancer using the developed scheme of polychemotherapy, 3D conformal RT and long-term androgen deprivation.

A randomized study included 91 patients with prostate cancer cT3a-4pN0-1M0, treated in the period from 2006 to 2010 at N. N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus. Patients of the main group additionally received polychemotherapy with docetaxel + vinorelbine on the background of radiotherapy, in the control group radiation and hormonal treatment was performed.

The rate of acute grade II toxicity, caused by radiotherapy in the main group was 18.2 %, in the control group – 23.4 % (p = 0.1). Toxic reactions of the grade II caused by chemotherapy in the main group occurred in 20.5 %.

Key words: prostate cancer, polychemotherapy, radiation therapy.

Рак предстательной железы (РПЖ) в Республике Беларусь является наиболее часто встречающимся злокачественным новообразованием у мужчин, причем число выявляемых новых случаев составляет более 4000 в год [1].

Исторически, клинический местно-распространенный РПЖ (сТЗ) считался системным заболеванием в связи с ранним прогрессированием и плохими результатами выживаемости, и основным методом лечения этой патологии являлась гормональная терапия [2, 3]. Обнадуживающие результаты, полученные в рандомизированных исследованиях с применением лучевой терапии (ЛТ) и значительно улучшенные в комбинации с гормональной терапией (ГТ), показали явное преимущество комбинированного лечения по показателям раково-специфической и общей выживаемости пациентов данной категории. Тем не менее, эта комбинация не показала преимуществ перед хирургическим методом как отдельно, так и в сочетании с ранней или поздней лучевой терапией и/или гормонотерапией [4, 5].

Одним из возможных путей улучшения результатов лечения пациентов, страдающих раком простаты II–IV стадии без отдаленных метастазов является разработка новых схем цитостатической терапии, проводимой на фоне лучевого лечения. Однако применение цитостатиков и высоких доз ионизирующего излучения потенциально сопряжено с риском развития выраженных токсических эффектов.

Цель исследования – оценка непосредственных результатов лечения (частоту и характер хирургических осложнений и токсических эффектов) с использованием разработанной схемы полихимиотерапии (ПХТ) на фоне 3D конформной ЛТ и длительной андрогенной депривации.

Материал и методы

Объектом исследования явились 91 пациент, страдающих РПЖ III–IV стадии без отдаленных метастазов сТ3а-4pN0-1M0, которым в РНПЦ ОМР им Н.Н. Александрова проведено лечение в период с 2006 по 2010 гг. Медиана возраста, нижний и верхний квартили составили соответственно 66,5; 50,0; 84,0 лет.

Всем пациентам, включенным в исследование, на первом этапе выполнялась хирургическая или медикаментозная кастрация с одномоментной лапароскопической тазовой лимфадэктомией. В последующем проводилась рандомизация, которая осуществляется отдельно для пациентов с или без регионарных метастазов (стратификация). Пациенты распределялись в две группы: контрольная группа – пациентам проводилась дистанционная лучевая терапия на зону регионарного метастазирования и на предстательную железу; исследуемая группа – пациентам проводилась дистанционная лучевая терапия на фоне полихимиотерапии доцетакселом и винорельбином.

После проведения рандомизации в контрольную группу вошли 47 пациентов и 44 – в исследуемую.

Средний возраст пациентов основной группы был $67,2 \pm 6,78$, а в группе контроля – $65,5 \pm 6,07$. Уровень простат-специфического антигена (ПСА) до начала лечения был несколько выше в исследуемой группе: $45,5 \pm 38,6$, против $31,2 \pm 24,8$ ($p = 0,045$). В таблице 1 приведена сравнительная характеристика изучаемых групп.

Таблица 1. Характеристика пациентов в группах

| Показатель | Группы пациентов | | P |
|---|-------------------------------------|--|--------|
| | контрольная | исследуемая | |
| Число пациентов | 47 | 44 | – |
| Средний уровень ПСА, нг/мл | $31,2 \pm 24,8$ | $45,5 \pm 38,6$ | 0,045* |
| Средний возраст | $67,2 \pm 6,78$ | $65,5 \pm 6,07$ | 0,8* |
| Местная распространенность процесса, абс. (%): сТ3а сТ3б сТ4 | 11 (23,4) 25 (53,2) 11 (23,4) | 8 (18,2) 19 (43,2) 17 (36,6) | 0,2** |
| Степень дифференцировки опухоли, абс. (%): Сумма Глисона ≤ 6 Сумма Глисона = 7 Сумма Глисона ≥ 8 | 24 (51,1) 16 (34,0) 7 (14,9) | 25 (56,8 %) 9 (20,5 %) 10 (22,7 %) | 0,3** |
| Состояние регионарных лимфоузлов: N0, абс. (%): N1, абс. (%): | 30 (63,8) 17 (36,2) | 25 (56,8) 29 (43,2) | 0,1** |
| Стадия заболевания, абс. (%): III стадия IV стадия | 23 (48,9) 24 (51,1) | 19 (41,2) 25 (58,8) | 0,2** |

Примечания: * – Критерий U Манна-Уитни; ** – χ^2 Пирсона.

Как видно из представленных данных, исследуемые группы пациентов были сопоставимы по характеристике опухолевого процесса (местной распространенности, степени дифференцировки опухоли, стадии заболевания) ($p > 0,05$), уровень ПСА статистически значимо оказался выше в исследуемой группе.

Методика проведения дистанционной лучевой терапии. Всем пациентам на этапе предлучевой подготовки в лечебном положении выполнялась компьютерная томография на мультidetекторном компьютерном томографе Light Speed (GE, США) с толщиной томографического среза 5,0 мм, положение – на спине с наполненным мочевым пузырем.

При планировании конформной дистанционной ЛТ использовались следующие подходы к объемам облучения: 1) для расширенных полей – предстательная железа, семенные пузырьки, регионарные лимфатические узлы; для локальных полей: – предстательная железа и семенные пузырьки.

Конформная дистанционная лучевая терапия у пациентов, страдающих раком предстательной железы III-IV стадии без отдаленных метастазов проводилась с использованием классического режима фракционирования дозы (разовая очаговая доза – 1,8 Гр 1 раз в день 5 раз в неделю) непрерывным курсом до суммарной очаговой дозы 79,2 Гр. При этом 50,4 Гр подводилось расширенными полями, а последующие 28,8 Гр – локальными полями.

Схема проведения химиотерапии. После первого сеанса лучевой терапии в этот же день проводили полихимиотерапию по схеме: доцетаксел 30 мг/м² внутривенно в виде 30-минутной инфузии + винорельбин 15 мг/м² внутривенно.

Перед введением доцетаксела назначалась премедикация дексаметазоном в дозе 8 мг за 12, 6 и 1 час до нее; в последующем дексаметазон в дозе 8 мг вводился пациентам каждые 12 часов в течение двух суток. Указанный курс полихимиотерапии проводили 1 раз в 2 недели. Всего за время проведения лучевой терапии пациенту проводилось 4 курса полихимиотерапии.

Статистический анализ результатов. Для сравнения качественных данных, которые можно представить в виде таблиц сопряженности 2×2, применяли χ^2 Пирсона. При сравнении значений количественных признаков, не имеющих нормальное распределение, в двух группах использовался двусторонний тест Уилкоксона–Манна–Уитни с поправкой на непрерывность. При этом учитывалось наличие или отсутствие повторяющихся значений.

Статистический анализ выполнен с использованием программы Statistica V. 6.

Результаты и обсуждение

Осложнения проведенного лечения могут быть разделены на две группы: первая группа осложнений связана с хирургическим этапом лечения (хирургическая кастра-

ция и лапароскопическая тазовая лимфаденэктомия), вторая группа осложнений – это токсичность, обусловленная химиолучевым лечением.

Хирургические осложнения. Из 91 пациента, включенных в исследование, в 90 случаях выполнялась хирургическая кастрация (одному пациенту проводилась терапия аналогами LH-RH). Лапароскопическая тазовая лимфаденэктомия была выполнена в 85 случаях. В 6 случаях пациенты отказались от хирургического вмешательства, состояние регионарных лимфатических узлов оценивалось по данным УЗИ и КТ таза. После двухсторонней орхиэктомии единственным осложнением, которое наблюдалось одинаково часто в обеих группах, было нагноение послеоперационной раны. В контрольной группе – у двух пациентов, и в исследуемой группе – у трех пациентов. Во всех случаях выполнялось дренирование раны и проводилась антибактериальная терапия.

Во время выполнения лапароскопической тазовой лимфаденэктомии в двух случаях было повреждение мочеочника, что потребовало перехода к открытой операции. В обоих случаях мочеочник был ушит на стенке, пациенты выписаны с выздоровлением.

В послеоперационном периоде после лапароскопической тазовой лимфаденэктомии у пациентов наблюдались следующие осложнения: абсцесс малого таза – у 2 (2,2 %) пациентов, лимфокисты – у 4 (4,4 %) пациентов, флеботромбоз – у 1 (1,1 %) пациента, длительная (более 14 дней) лимфоррея – у 3 (3,3 %). Лимфокисты и абсцессы были дренированы под контролем ультразвука. Остальные осложнения требовали консервативной терапии. Летальных случаев не было. Общий процент послеоперационных осложнений составил – 11,0%. Структура послеоперационных осложнений после лимфаденэктомии представлена на рисунке.

Осложнения химиолучевого лечения. В контрольной группе осложнения лучевой терапии у 6 (12,7 %) пациен-

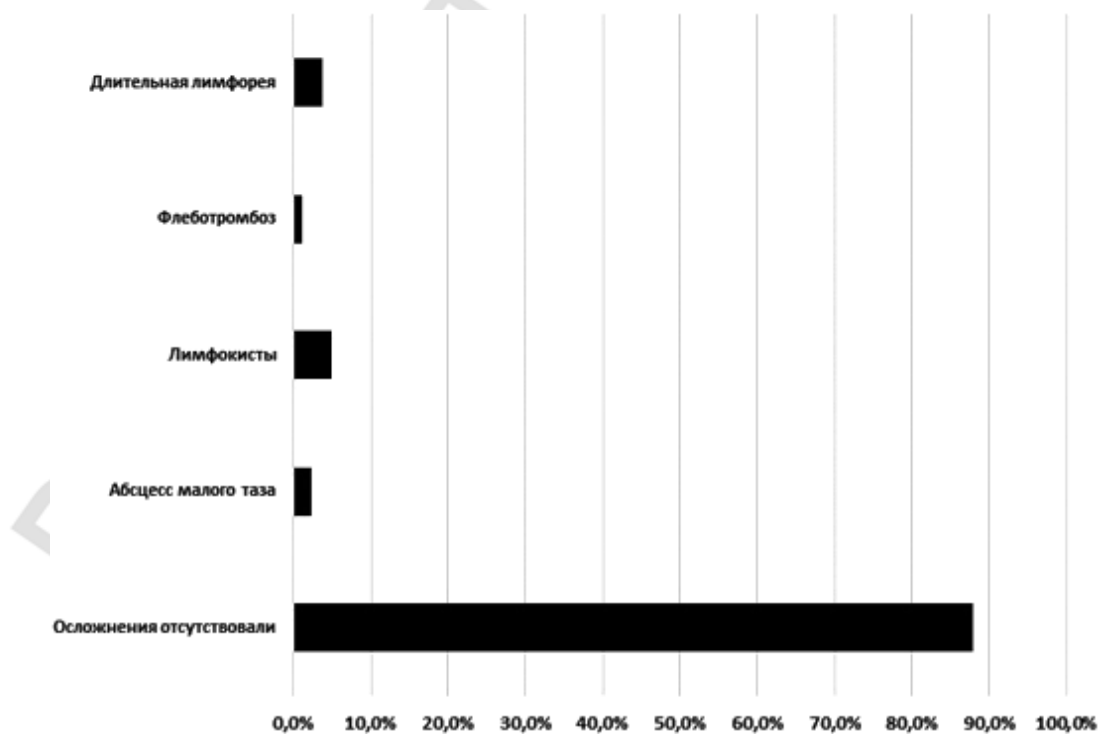


Рисунок. Структура послеоперационных осложнений после лимфаденэктомии

Таблица 2. Структура токсичности химиолучевого лечения в группах

| Вид токсичности | Степень токсичности | | | |
|------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| | I степень | | II степень | |
| | контрольная группа абс. (%) | исследуемая группа абс. (%) | контрольная группа абс. (%) | исследуемая группа абс. (%) |
| Гематологическая | 4 (8,5) | 5 (11,4) | 0 (0,0) | 3 (6,8) |
| Утомляемость, | 3 (6,4) | 5 (11,4) | 0 (0,0) | 3 (6,8) |
| Лихорадка | 3 (6,4) | 1 (2,3) | 0 (0,0) | 2 (4,5) |
| Диарея | 4 (9,3) | 2 (4,5) | 2 (4,2) | 1 (1,3) |
| Проктит | 3 (6,4) | 3 (6,8) | 3 (7,0) | 2 (4,4) |
| Цистит | 7 (14,9) | 8 (45,2) | 6 (7,0) | 5 (1,2) |
| Алопеция | 0 (0,0) | 7 (15,9) | 0 (0,0) | 1 (2,3) |

тов привели к необходимости сделать перерыв в лечении, что явилось изменением схемы лечения. В исследуемой группе в 5 (11,4 %) случаях лечение было проведено в 2 этапа. Таким образом, ранние лучевые реакции в виде выраженного цистита, не позволившие продолжить лечение без перерыва и потребовавшие медикаментозной терапии были представлены в виде острой генитоуринарной токсичности II степени по шкале RTOG, частота их в группах статистически значимо не различалась ($p = 0,5$). В группе А в 2 (4,3 %) случаях осложнения привели к прекращению лучевой терапии на СОД 74 Гр (острая гастроинтестинальная токсичность II степени).

В исследуемой группе лечение не было проведено до конца у 1 (2,3 %) пациента, у которого развился сепсис и ОПН на фоне нейтропении III степени. Из необходимых 180 курсов полихимиотерапии доцетакселом и винорельбином, было проведено 170 курсов. В 7 случаях ПХТ была отменена из-за гематологических осложнений. И три курса не были проведены пациенту, у которого после первого курса ПХТ развились сепсис и ОПН. В таблице 2 представлена структура токсических реакций в группах.

Таким образом, как следует из представленных данных, в остальных случаях токсические проявления были I-II степени, наиболее часто наблюдались в исследуемой группе, что связано с дополнительным проведением полихимиотерапии. Частота развития острой токсичности II степени, обусловленной лучевой терапией в основной группе составила 18,2 %, в контрольной – 23,4 % ($p = 0,1$). Токсические реакции II степени тяжести, обусловленной химиотерапией в основной группе имели место в 20,5 %.

Разработанный метод комплексной терапии местнораспространенного РПЖ, предусматривающий проведение дистанционной 3D конформной лучевой терапии с эскалацией СОД до 79,2 Гр, 4-х курсов полихимиотерапии по схеме доцетаксел + винорельбин и хирургической кастрации удовлетворительно переносятся пациентами, не сопровождается усилением токсичности гормональной и лучевой терапии.

Литература

1. Океанов, А. Е. Статистика онкологических заболеваний в Республике Беларусь (2004–2013) / А. Е. Океанов, П. И. Моисеев, Л. Ф. Левин; под ред. О. Г. Суконко. – Минск: РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова, 2014. – 382 с.
2. Fallon, B., Williams R. D. Current options in the management of clinical stage C prostatic carcinoma // Urol. Clin. North. Am. – 1990. – Vol. 17, № 4. – P. 853–866.
3. Boccon-Gibod, L., Bertaccini A., Bono A. V. et al. Management of locally advanced prostate cancer: a European Consensus // Int. J. Clin. Pract. – 2003. – Vol. 57, № 3. – P. 187–194.
4. Lawton, C. A. et al. Update results of the phase III radiation therapy oncology group (RTOG) trial 85–31 evaluating the potential benefit of androgen suppression following standard radiation therapy for unfavorable prognosis carcinoma of the prostate // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2001. – Vol. 49, № 4. – P. 937–946.
5. Bolla, M. et al. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial // Lancet. – 2002. – Vol. 360, № 9237. – P. 103–108.