

На правах рукописи

ИСАЕВ ТЕЙМУР КАРИБОВИЧ

**Высокомощная брахитерапия (HDR)
и простатэктомия в комбинированном лечении рака
предстательной железы группы высокого риска прогрессирования**

14.01.12 – онкология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2016

Работа выполнена в ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России (директор – член-корр. РАН, проф. Солодкий В.А.)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Павлов Андрей Юрьевич**

Официальные оппоненты:

- доктор медицинских наук, профессор **Матвеев Всеволод Борисович**, ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, отделение онкоурологии, руководитель отделения

- доктор медицинских наук, профессор **Уренков Сергей Борисович**, ГБУЗ МО "Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского", отделение урологии, ведущий научный сотрудник

Ведущее учреждение: ГБОУ ДПО "Российская медицинская академия последипломного образования" Минздрава России

Защита состоится «26» сентября 2016 года в 14.30 часов на заседании диссертационного совета Д.208.081.01 при ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России по адресу: 117997, Москва, ул. Профсоюзная, д.86.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России

Автореферат разослан « » 2016 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Цаллагова З.С.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Рак предстательной железы (РПЖ) - довольно распространенное заболевание, охватывающее на сегодняшний день различные возрастные группы мужского населения. В онкологии нет более интенсивно развивающихся нозологий, чем РПЖ. Зачастую все новые интервенционные методы лечения исследуются при классической аденокарциноме предстательной железы.

РПЖ является причиной почти 10 % смертей мужчин от рака и одной из главных причин смерти у пожилых мужчин. Для России реальной статистикой является то, что около 20 миллионов мужчин нуждаются в медицинском обследовании в связи с подозрением на рак предстательной железы. Несмотря на улучшение уровня диагностики, больные злокачественным заболеванием предстательной железы группы высокого риска прогрессирования встречаются довольно часто и за 2013г. составили 40,3% от всех выявленных случаев РПЖ [Старинский В.В. Каприн А.Д. Петрова Г.В., 2013]

Данная группа пациентов имеет достаточно высокий риск метастазирования и неблагоприятного исхода. Таким пациентам может быть проведено различное комбинированное лечение: радикальная простатэктомия, дистанционная радиотерапия (ДРТ) или сочетанная радиотерапия. Обычно выбор метода лечения вызывает немало дискуссий и решение в каждом случае принимается индивидуально. Но качество жизни больных РПЖ группы неблагоприятного прогноза после радикальных методов лечения остается на низком уровне. Развитие новых высокотехнологичных методов лечения РПЖ таких, как высокоэнергетическая внутритканевая радиотерапия, совмещенная с дистанционной радиотерапией, позволила добиться не только хороших результатов и достижений в лечении больных, но и сохранения качества жизни на высоком уровне. Сохранение качества жизни, связанное со здоровьем, и его корреляция – неотъемлемая составляющая комплексного лечения РПЖ высокого риска прогрессирования. Необходимо отметить, что различные аспекты проблемы осложнений со стороны мочевыделительной системы после

радикальных методов лечения РПЖ постоянно находятся в зоне повышенного внимания онкологов, радиологов и урологов. По данным проанализированной литературы качество жизни пациентов группы высокого риска прогрессирования после радикальных методов лечения, таких как простатэктомия, остается на низком уровне: процент частичного недержания мочи после простатэктомии по данным различных авторов составляет порядка 21.7%, частота эректильной дисфункции порядка 40% [Arthur H. et al. 2013].

Однако, качество жизни после высокомогностной брахитерапии совмещенной с дистанционной радиотерапией, остается на более высоком уровне: частота урогенитальных осложнений составляет не более 3 %, а сохранение эректильной функции отмечается у 80% больных с локализованным РПЖ. [Prada P. et al. 2012]. На сегодняшний день нет литературных данных оценки качества жизни пациентов с местнораспространенным РПЖ, после комбинированных методов лечения.

В связи с вышеизложенным, актуальность сравнения комбинированных методик лечения, их осложнений и качества жизни больных РПЖ группы неблагоприятного прогноза с целью определения оптимального подхода к лечению данной категории пациентов определяло актуальность нашего исследования.

Цель исследования:

Оптимизация лечения больных раком предстательной железы группы высокого риска прогрессирования на основе сравнительного анализа общей и безрецидивной выживаемости, а также оценки качества жизни пациентов после высокомогностной брахитерапии источником Ir-192 в сочетании с дистанционной радиотерапией и простатэктомии в сочетании с дистанционной радиотерапией.

Задачи исследования.

1. Оценить общую и безрецидивную выживаемость больных с местнораспространенным раком предстательной железы группы

- неблагоприятного прогноза при проведении высокомогностной брахитерапии источником Ir-192 в сочетании с дистанционной радиотерапией и простатэктомии с последующей дистанционной радиотерапией.
2. Проанализировать влияние факторов неблагоприятного прогноза на общую и безрецидивную выживаемость больных РПЖ группы высокого риска прогрессирования при выполнении высокомогностной брахитерапии источником Ir-192 в сочетании с дистанционной радиотерапией и простатэктомии в сочетании с дистанционной радиотерапией.
 3. Определить оптимальный интервал проведения дистанционной радиотерапии после простатэктомии и высокомогностной брахитерапии источником Ir-192 у больных местно-распространенным раком предстательной железы группы высокого риска прогрессирования заболевания.
 4. Выявить и оценить побочные нежелательные клинические проявления после сочетанной радиотерапии, с использованием высокомогностной брахитерапии Ir-192 и простатэктомии с последующей ДРТ.
 5. Оценить качество жизни больных местно-распространенным раком предстательной железы группы неблагоприятного прогноза после двух вариантов радикального лечения.

Научная новизна.

При сравнительном анализе отдаленных результатов лечения исследуемых двух групп пациентов не выявлено достоверных различий в общей и безрецидивной 5-летней выживаемости при соблюдении интервала проведения дистанционной радиотерапии в пределах 2-3 недель, после высокомогностной брахитерапии.

В исследуемых группах установлены неблагоприятные прогностические факторы, влияющие на общую безрецидивную выживаемость, такие, как - распространенность опухолевого процесса T_{3b} , ПСА ≥ 20 нг/мл, степень

дифференцировки - индекс по Глисон 9, объем предстательной железы $\geq 30\text{см}^3$ и в группе простатэктомии срок начала ДРТ >5 недель.

Доказано, что выявление сочетания 4-х вышеуказанных факторов является неблагоприятным прогностическим признаком прогрессирования заболевания вне зависимости от методики комбинированного лечения.

Впервые на основе комплексной оценки качества жизни получены достоверные различия в исследуемых группах, основанные на общесоматическом статусе пациентов, дисфункции нижних мочевых путей и органических послеоперационных изменениях. В связи с чем установлено, что проведение высокомоментной брахитерапии источником Ir-192 с ДРТ обеспечивает значимое улучшение качества жизни пациентов.

Практическая значимость.

Определение факторов неблагоприятного прогноза способствует выработки тактики ведения больных с местнораспространенным раком предстательной железы. Анализ результатов лечения и оценка качества жизни пациентов позволяет определить целесообразность выполнения хирургического лечения дополненного дистанционной радиотерапией или сочетанного лучевого лечения основанного на высокомоментной брахитерапии источником Ir-192. Определенные интервалы проведения дистанционной радиотерапии после радикальной простатэктомии и высокодозной брахитерапии источником Ir-192, у пациентов с местнораспространенным раком предстательной железы, могут применяться в повседневной клинической практике в специализированных онкологических учреждениях Российской Федерации.

Положения, выносимые на защиту

1. Совокупность 4-х неблагоприятных факторов прогноза является неблагоприятным прогностическим признаком прогрессирования заболевания у пациентов с местно-распространенным раком предстательной железы, вне зависимости от методики комбинированного лечения.

2. Высокомощностная брахитерапия в сочетании с ДРТ позволяет добиться максимально низкого количества побочных нежелательных клинических проявлений при сохранении качества жизни на высоком уровне по сравнению с группой простатэктомии с ДРТ.
3. Наилучшим комбинированным методом лечения местнораспространенного РПЖ является высокомощностная брахитерапия Ir-192 (РОД 10Гр) с дистанционной радиотерапией (СОД 44-46 Гр).

Внедрение в практику

Результаты работы внедрены и используются в клинической практике ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России.

Апробация работы

Основные положения работы доложены на научно-практической конференции «Брахитерапия в лечении злокачественных образований различных локализаций» (Москва, ноябрь 2014г.).

Апробация работы состоялась на совместном заседании научно-практической конференции и совета по апробации кандидатских диссертаций ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России 09 ноября 2015г.

Публикации

Основные данные диссертационной работы изложены в 6 печатных работах, 5 в виде статей в журналах рецензируемых ВАК и в 1 иностранной публикации.

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, 3 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций. Работа изложена на 108 страницах машинописного текста, иллюстрирована 38

таблицами, 17 рисунками. Литературный указатель включает в себя 129 отечественных и зарубежных источников.

Содержание работы

Характеристика обследованных пациентов и методов их лечения.

Ретроспективно в исследование включено 103 пациента с морфологически верифицированным диагнозом РПЖ, которым проводилось комбинированное лечение в клинике ФГБУ «Российский Центр Рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации с 2005 по 2011 годы .

Критерием отбора пациентов в исследование послужил гистологически верифицированный РПЖ группы высокого риска прогрессирования без отдаленных метастазов.

В дальнейшем ретроспективно в нашей работе мы провели распределение всех пациентов по проведенному первичному лечению на две группы:

Группа А – 52 (50,5%) пациента, которым проводилась сочетанная лучевая терапия, включавшая в себя на первом этапе брахитерапию источником высокой мощности дозы Ir-192, на втором этапе проводилась дистанционная радиотерапия на весь объем малого таза РОД 2Гр, СОД 44-46Гр. Все этапы лечения проводились на базе ФГБУ РНЦРР. Всем пациентам данной группы проводилась гормонотерапия, как правило, в режиме МАБ (антагонисты ЛГРГ + антиандрогены в различных режимах).

Группа В – 51 (49,5%) пациент, которым на первом этапе была выполнена радикальная позадилонная простатвезикулоэктомия с регионарной лимфаденэктомией, на втором этапе – дистанционная радиотерапия на весь объем малого таза РОД 2Гр, СОД 50Гр. Первый этап лечения проводился в стационарах г. Москва. Объем хирургического лечения соответствовал всем онкологическим стандартам. В дальнейшем пациентам на базе ФГБУ РНЦРР проводилась адъювантная дистанционная радиотерапия. Гормонотерапия проводилась после хирургического лечения как и при положительном и

отрицательном хирургических краях. Она начиналась в послеоперационном периоде и продолжалась не менее 6 месяцев.

Возраст пациентов, включенных в исследование, варьировал от 50 до 77 лет, медиана – 65 лет, большинство больных были старше 55 лет (92,2%), из них пациенты 60-65 лет – 30,1% (рис. 1)

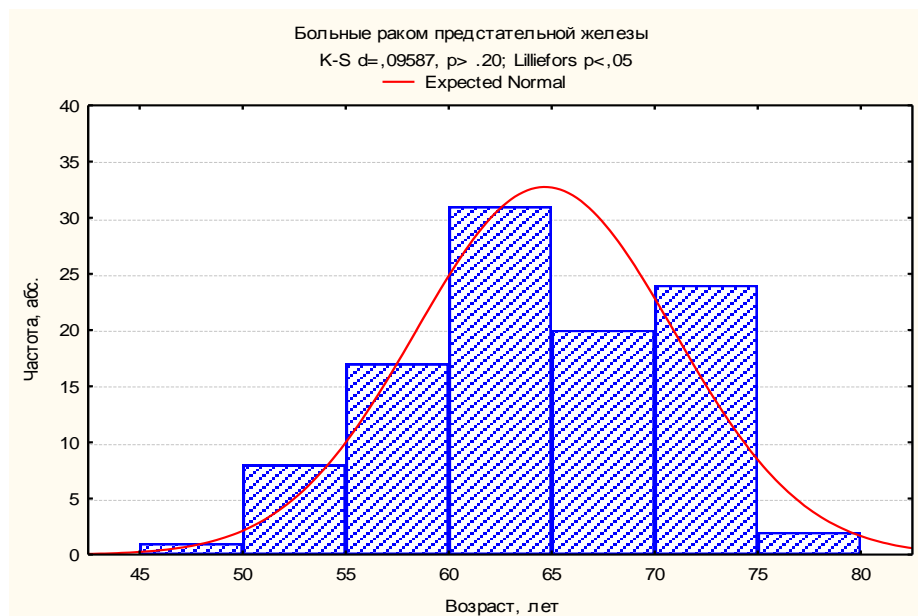


Рис. 1 Возрастной состав пациентов, вошедших в исследование.

У всех пациентов был собран анамнез по сопутствующим заболеваниям. Эти данные представлены в таблице 1.

Таблица №1. Распределение пациентов в зависимости от наличия сопутствующей патологии.

<i>Сопутствующие заболевания</i>	<i>Заболевания ССС (гипертоническая болезнь, ИБС, Атеросклероз, Стенокардия)</i>	<i>Сахарный диабет</i>	<i>ЖКТ (Язвенная болезнь желудка, 12-перстной кишки)</i>	<i>Легочная патология (Эмфизема легких, Бронхиальная астма)</i>
Всего	78 (75,7%)	15 (14,6%)	21 (20,4%)	37 (35,9%)

Как видно из таблицы 1 подавляющее большинство больных имели сердечно-сосудистые заболевания различной степени выраженности. Однако, при поступлении, все сопутствующие состояния были компенсированы и противопоказаний для проведения специального лечения не было.

Методы исследования

Диагностика рака предстательной железы и/или прогрессирования заболевания проводилась посредством комплексного обследования пациентов, которое включало в себя следующие методы:

- Физикальные: пальцевое ректальное исследование
- Инструментальные: трансабдоминальное и трансректальное ультразвуковое исследование, магнитно-резонансную томографию органов малого таза с контрастированием, урофлоуметрия, сцинтиграфию и/или рентгенографию костей скелета, при необходимости компьютерную томографию, рентгенография органов грудной клетки.
- Лабораторные: определение уровня ПСА крови

Все больным проводилось определение уровня ПСА (простат-специфического антигена) крови. Данный метод диагностики выполнялся при помощи тест системы для определения уровня простат-специфического антигена в сыворотке крови 95/399 производителя CeramTec GmbH (Германия).

ТРУЗИ (Трансректальное ультразвуковое исследование) выполнялось на аппаратах экспертного класса, оснащенных режимами цветового и энергетического доплеровского картирования с использованием бипланового трансректального датчика с ультразвуковой частотой 5.0 -12.0 МГц, позволяющего осуществлять сканирование во фронтальной и сагиттальной плоскостях. Для лучшей визуализации границ, особенно основания железы, ТРУЗИ выполняли при слабо наполненной мочевом пузыре (50-80мл). Анатомическое расположение железы у стенки прямой кишки дает возможность детального изучения всех структур органа: центральной, периферической зон, капсулы, простатической части уретры, семенных пузырьков, а также стенки прямой кишки, парапостатической клетчатки, нижних отделов мочевого пузыря.

Показатели качества мочеиспускания оценивались по результатам урофлоуметрии. Это метод прямой графической регистрации динамики объемной скорости потока мочи во время акта мочеиспускания, позволяющий оценить функциональное состояние детрузора и мочеиспускательного канала. Исследование выполняется с помощью специального прибора урофлоуметра. Объемная скорость потока во время мочеиспускания определялась с помощью прибора Dantec URODYN-1000, в котором применяется регистрация параметров мочеиспускания с помощью вращающегося датчика.

Всем больным проводилась оценка качества жизни и симптомов нарушения мочеиспускания с помощью опросника IPSS и ICQ-SF.

Международная система подсчета симптомов со стороны предстательной железы (IPSS) состоит из двух частей.

Первая часть – 8 вопросов, посвященных функции мочеиспускания в течение последнего месяца, из которых два характеризуют функцию недержания мочи. Первый вопрос определяет частоту ощущения неполного опорожнения мочевого пузыря после мочеиспускания. Второй вопрос оценивает необходимость опорожнения мочевого пузыря в течение двухчасового интервала времени от последнего мочеиспускания. В третьем вопросе оценивается ирритативная симптоматика. Четвертый вопрос посвящен частоте недержания мочи при появлении позыва на мочеиспускание. Пятый вопрос выявляет возможные обструктивные изменения в нижних мочевых путях. Шестой вопрос выявляет необходимость натуживаться при мочеиспускании. При помощи седьмого вопроса определяется частота потребности в ночных мочеиспусканиях. В результате подсчитывается суммарный счет баллов IPSS. Вторая часть опросника представляет собой оценку больным качества жизни в отношении мочеиспускания.

Опросник по влиянию недержания мочи на качество жизни ICIQ-SF. Состоит из четырех вопросов. Позволяет оценить степень недержания мочи после различных методов лечения.

Статистический анализ результатов исследования проведен в соответствии с методологическими требованиями Международного конгресса по гармонизации

GGP «Статистические принципы для клинических исследований». Достоверность различий частот в изучаемых признаках оценивалась с помощью критерия χ^2 , для малых выборок рассчитывался точный критерий Фишера. Различия считались статистически достоверными при $p \leq 0,05$.

Все вычисления проводились на персональном компьютере с помощью пакетов SPSS 9,0 и STATISTICA 6,0.

Результаты собственных исследований

Ретроспективно у всех пациентов проведен анализ распространенности процесса, инициального уровня ПСА, степени дифференцировки опухоли, объема предстательной железы до начала лечения. Распределение больных по группам в зависимости от исходной стадии заболевания представлено в таблице 2. Данные по значениям индекса Глисона и инициальному уровню ПСА по группам представлены в таблицах 3 и 4, соответственно.

Таблица 2. Распределение больных РПЖ по TNM в группах до начала лечения

<i>TNM</i>	<i>Количество пациентов в группах</i>		<i>Всего</i>
	<i>Брахитерапия + ДРТ</i>	<i>Простатэктомия + ДРТ</i>	
<i>T2N0M0</i>	-	5 (9,8%)	5 (4,9%)
<i>T3aN0M0</i>	33 (63,5%)	21 (41,3%)	54 (52,4%)
<i>T3bN0M0</i>	19 (36,5%)	17 (33,3%)	36 (34,9%)
<i>T3aN1M0</i>	-	3 (5,8%)	3 (2,9%)
<i>T3bN1M0</i>	-	5 (9,8%)	5 (4,9%)
<i>Всего</i>	52	51	103

Таблица 3. Распределение больных РПЖ по индексу Глисона.

<i>Группы</i>	<i>Индекс Глисона</i>			<i>Всего</i>
	≤ 6	≤ 7	≥ 8	
<i>Брахитерапия Iг-192 + ДРТ</i>	21 (40,4%)	15 (28,8%)	16 (30,8%)	52
<i>Простатэктомия + ДРТ</i>	8 (15,7%)	16 (31,4%)	27 (52,9%)	51
<i>Всего</i>	29	31	43	103

Таблица 4. Распределение пациентов РПЖ по инициальному уровню ПСА.

<i>Группы</i>	<i>Значение ПСА (нг/мл)</i>			<i>Всего</i>
	≤ 10	<i>10-20</i>	≥ 20	
<i>Брахитерапия Iг-192 + ДРТ</i>	4 (7,7%)	21 (40,4%)	27 (51,9%)	52
<i>Простатэктомия + ДРТ</i>	6 (11,8%)	21 (41,2%)	24 (47,1%)	51
<i>Всего</i>	10	42	51	103

Как видно из таблицы 3 у большинства пациентов двух групп инициальное значение ПСА было > 10нг/мл.

Достоверных различий по инициальному уровню ПСА, стадии процесса, степени дифференцировки опухоли в исследуемых группах не получено.

После окончания основных этапов лечения, таких как высокомогущностная брахитерапия и радикальная простатэктомия, большинству пациентов проводилась также андрогендепривационная гормональная терапия (АГТ) в сроки до 5-6 месяцев, при этом в группе брахитерапии в режиме максимальной андрогенной блокады (МАБ) всем пациентам, в группе простатэктомии – 41 пациенту, прием антиандрогенов осуществлялся 7 больными, АГТ не проводилась – у 3 человек.

Эффективность лечения в исследуемых группах

Прогрессирование заболевания в группе брахитерапии выявлено в 7 случаях (13,5%), в группе простатэктомии – в 13 (25,5%). Различия недостоверны, хотя наблюдается тенденция к большему уровню прогрессирования во 2 группе. Прогрессирование было выявлено в виде местных рецидивов и отдаленного метастазирования, как правило, метастатического поражения костей (таблица 5).

Таблица 5. Распределение пациентов РПЖ по вариантам прогрессирования заболевания в группах.

<i>Группы</i>	<i>Нет прогрессирования</i>	<i>Местный рецидив</i>	<i>Отдаленное метастазирование</i>	<i>Всего</i>
<i>Брахитерапия Ir-192 + ДРТ</i>	45 (86,6%)	1 (1,9%)	6 (11,5%)	52
<i>Простатэктомия + ДРТ</i>	38 (74,5%)	6 (11,8%)	7 (13,7%)	51
<i>Всего</i>	82	7	13	103

Судьбу всех пациентов нам удалось проследить в течение 5 лет. Прогрессирование РПЖ зарегистрировано в группе брахитерапии у 7 больных, в группе простатэктомии – у 13-ти больных в сроки 24-51 месяц, у 5-х больных прогрессирование зарегистрировано в первые 2-2,5 года после начала лечения.

Смерть зафиксирована у 11-ти пациентов обеих групп, из них половина пациентов умерла в сроки от 3-х до 4,5 лет, остальные – в сроки 4,5 – 5 лет.

Таким образом, 5-тилетняя безрецидивная выживаемость была $82,4\% \pm 3,8\%$, медиана безрецидивной выживаемости не достигнута на 5-тилетнем сроке наблюдения. Общая 5-тилетняя выживаемость составила $89,3 \pm 3,1\%$. В группе брахитерапии + ДРТ 5-тилетняя безрецидивная выживаемость равна $86,5\% \pm 3,6\%$, в группе простатэктомии + ДРТ – $78,3\% \pm 3,8\%$ ($p=0,12$), различия недостоверны, но отмечается тенденция к увеличению безрецидивной выживаемости в группе брахитерапии (рис. 2).

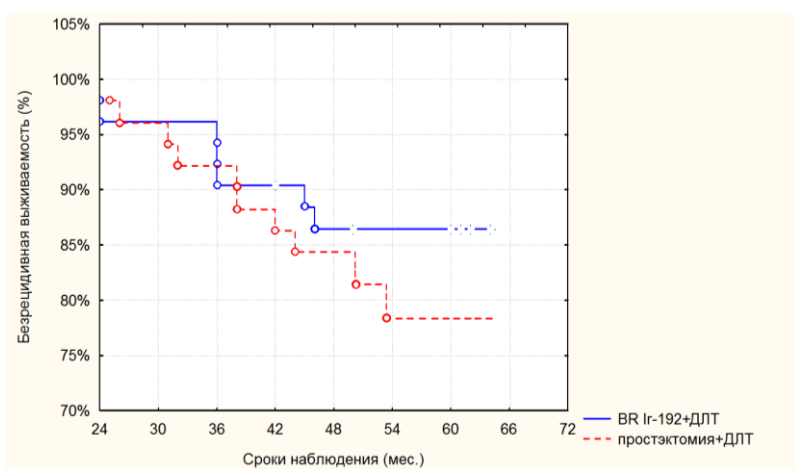


Рис. 2. Безрецидивная выживаемость больных РПЖ по группам.

Пятилетняя общая выживаемость в 2-х группах исследования составила $90,4\% \pm 2,9\%$ и $89,2\% \pm 3,1\%$, соответственно ($p=0,72$), различия также недостоверны, то есть частота умерших в исследуемых группах существенно не отличалась (рис. 3).

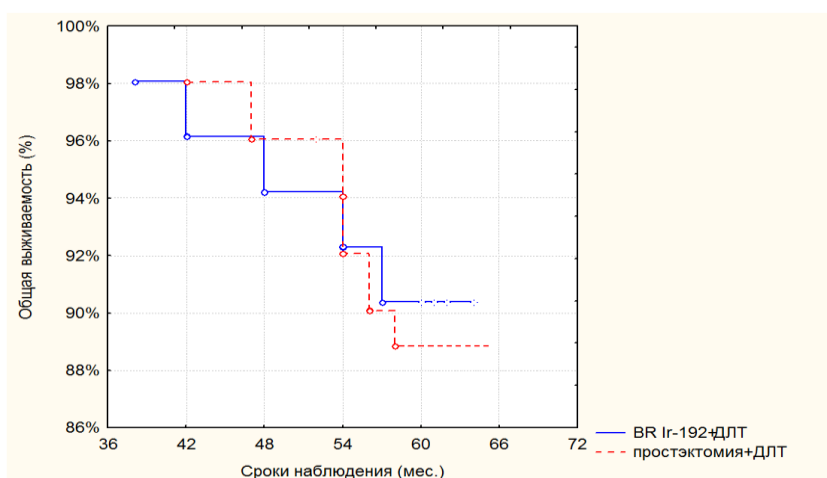


Рис. 3. Общая выживаемость больных РПЖ по группам.

Многофакторный анализ в группе высокомогностной брахитерапии

При изучении частоты прогрессирования в группе брахитерапии можно указать на достоверную его связь со следующими факторами: T_{3b} (размер первичной опухоли), объем предстательной железы $\geq 30\text{см}^3$, наметилась тенденция к увеличению уровня прогрессирования заболевания при ПСА ≥ 20 нг/мл и индексе Глисона 9.

При проведении многофакторного анализа прогнозирования риска прогрессирования заболевания в группе брахитерапии мы взяли четыре неблагоприятных клинических фактора: критерий T_{3b} (размер первичной опухоли), объем предстательной железы $\geq 30\text{ см}^3$, индекс Глисона 9, уровень ПСА ≥ 20 нг/мл. Произведена оценка риска прогрессирования заболевания в зависимости от количества неблагоприятных факторов прогноза у каждого пациента (таблица 6).

Таблица 6. Распределение риска прогрессирования заболевания в группе брахитерапии.

<i>Кол-во неблагоприятных факторов</i>	<i>Кол-во наблюдение</i>	<i>Риск прогрессирования заболевания</i>	<i>Достоверность (p)</i>
<i>0</i>	9	0	<i>P=0,0015</i>
<i>1-2</i>	33	2 (6,1%)	
<i>3-4</i>	10	5 (50%)	
<i>Всего</i>	<i>52</i>	<i>7</i>	

Можно сделать вывод, что для большинства пациентов (n=42 из 52) с местнораспространенным раком предстательной железы без регионарных метастазов и количеством неблагоприятных факторов прогноза не более 2-х при проведении сочетанной лучевой терапии (брахитерапия + СЛТ) риск прогрессирования заболевания невысок и составляет от 0 до 6,1%. При наличии 3-4 неблагоприятных факторов прогноза риск прогрессирования повышается до 50% (p=0,0015).

Многофакторный анализ в группе радикальной простатэктомии

Также были проанализированы факторы, влияющие на частоту рецидивов во 2 группе (группе простатэктомии). При оценке факторов пациенты, имеющие

положительный край после простатэктомии (5 пациентов), не вошли в статическую обработку, ввиду нерадикального объема вмешательства первого этапа лечения.

При изучении частоты прогрессирования в группе простатэктомии можно указать на достоверную его связь со следующими факторами: стадия T_{3b}, индекс Глисона 9, объем предстательной железы ≥ 30 см³, уровень ПСА ≥ 20 нг/мл, сроки начала ДРТ >5 недель. Мы проанализировали риск прогрессирования заболевания в зависимости от количества неблагоприятных факторов прогноза у пациентов (таблица 7).

Таблица 7. Распределение риска прогрессирования РПЖ в группе простатэктомии.

<i>Кол-во неблагоприятных факторов прогноза</i>	<i>Нет прогрессирования</i>	<i>Местный рецидив</i>	<i>Отдаленное метастазирование</i>	<i>Всего</i>
0	1 (100%)	0	0	1
1	13 (92,9%)	0	1 (7,1%)	14
2	15 (88,2%)	0	2 (11,8%)	17
3	4 (62,5%)	1 (12,5%)	2 (25%)*	8
4	2 (33,2%)	2 (33,2%)	2 (33,2%)*	6
Всего	37	3	7	46

*-p=0,006

Следует отметить, что при сочетании 2-х неблагоприятных факторов прогноза уровень прогрессирования заболевания составляет 11,8%, при 3-х – 37,5%, при 4-х – 66,4%. Полученные различия достоверны (p=0,006). Следовательно, можно сделать вывод о том, что частота прогрессирования за 5-тилетний период наблюдения пропорциональна количеству неблагоприятных факторов. В группе простатэктомии мы оценили зависимость уровня местного рецидива и отдаленного метастазирования от количества неблагоприятных факторов прогноза у пациентов.

Из таблицы 7 видно, что в группе простатэктомии при сочетании 3-4 неблагоприятных факторов прогноза заболевания увеличивается риск местного рецидива до 44,2% (p=0,04), также отмечается достоверное увеличение риска отдаленного метастазирования до 66,4% (p=0,001).

Сравнительный многофакторный анализ в обеих группах

Нами проведен сравнительный анализ частоты прогрессирования заболевания при РПЖ за 5-тилетний период наблюдения в обеих группах: брахитерапии + ДРТ и простатэктомии + ДРТ (рис.4).

Из рисунка 4 видно, что в группе брахитерапии на 5,7% меньше уровень прогрессирования заболевания, при наличии 1-2 неблагоприятных факторов прогноза заболевания, а при наличии 3-4 неблагоприятных факторов прогноза уровень прогрессирования ниже на 16 %.

При оценке зависимости частоты прогрессирования местно-распространенного РПЖ в группах с разными методами лечения от различных факторов нами установлено, что в группе брахитерапии имеется достоверная связь прогрессирования заболевания с размером первичной опухоли T_{3b} , объемом предстательной железы $\geq 30 \text{ см}^3$, также отмечена тенденция к увеличению уровня прогрессирования при ПСА $\geq 20 \text{ нг/мл}$ и индексе Глисона 9. При анализе данных по 4 факторам установлено, что если у пациентов данной клинической группы при наличии не более 2-х неблагоприятных факторов прогноза риск прогрессирования заболевания невысок – 6,1%, то при наличии 3-4-х неблагоприятных факторов риск прогрессирования повышается до 50% ($p=0,0015$).

В группе простатэктомии выявлена достоверная связь прогрессирования местно-распространенного РПЖ со значением индекса Глисона, стадией процесса T_{3b} отмечена тенденция к росту прогрессирования заболевания при ПСА $\geq 20 \text{ нг/мл}$, при объеме предстательной железы $\geq 30 \text{ см}^3$, при начале ДРТ в сроки ≥ 5 месяцев после операции. В этой группе также был проведен анализ прогнозирования риска прогрессирования заболевания в зависимости от количества неблагоприятных факторов прогноза. Выявлено, что при наличии 2-х неблагоприятных факторов прогноза риск прогрессирования заболевания достигал 11,8%, при 3-х - повышался до 44,2%, при 4-х – до 66,4% ($p=0,006$). В данной группе произведен анализ риска появления местного рецидива и отдаленного метастазирования в зависимости от количества неблагоприятных

факторов прогноза. Нами установлено, что при наличии 3-4-х прогностических факторов риск местного рецидива возрастал с 5,8% до 44,2% ($p=0,04$), риск отдаленного метастазирования с 11,8% до 66,4% ($p=0,001$). Кроме того выявлено, что частота прогрессирования местно-распространенного РПЖ в группах с разными вариантами радикального лечения меньше на 6% в группе брахитерапии + ДРТ при наличии 1-2 факторов и на 16% при наличии 3-4 факторов.

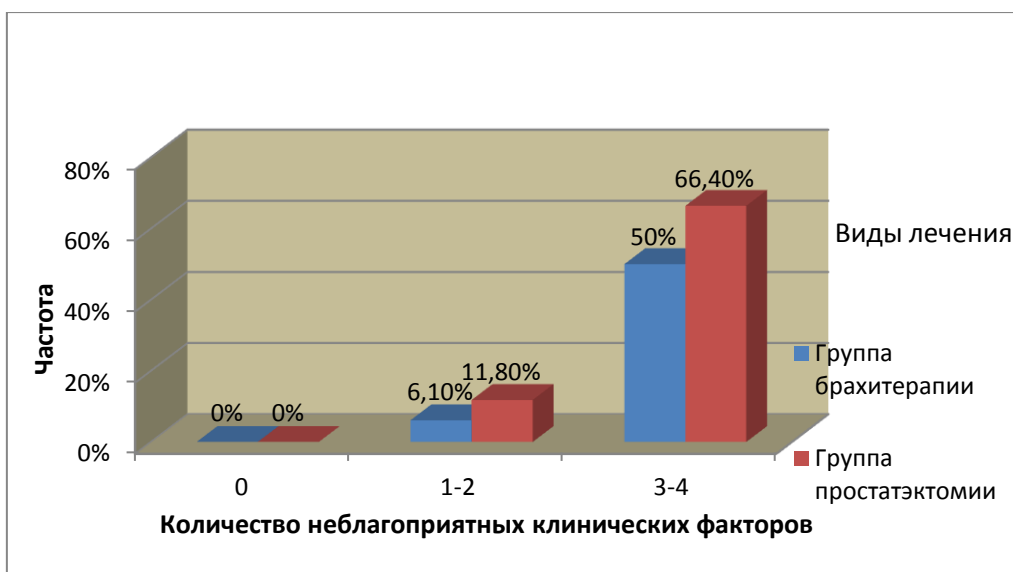


Рис. 4. Частота прогрессирования за 5-летний период наблюдения в группах с различным лечением

При анализе 5-летней безрецидивной и общей выживаемости статистически значимых различий между группами не получено, что свидетельствовало о сравнительной клинической эффективности сочетанной радиотерапии и РП совмещенной с ДРТ.

Побочные нежелательные клинические проявления и качество жизни пациентов после комбинированного лечения

В нашем исследовании мы наблюдали следующие урологические осложнения после комбинированного лечения: недержание мочи, стриктуры уретры, постлучевые циститы, а также фиксировали частоту и вид хирургических вмешательств по поводу стриктур уретры. Для оценки степени выраженности постлучевых повреждений использовалась традиционная 5-степенная шкала RTOG/EORTC.

Согласно классификации побочных нежелательных клинических проявлений RTOG/EORTC к ранним общим реакциям мы отнесли: тошноту, астению, к ранним и поздним местным реакциям – недержание мочи, стриктуры уретры, постлучевые циститы и постлучевые ректиты.

Достоверные различия получены в уровне недержания мочи – в группе простатэктомии 28,3%, в группе брахитерапии – 0 %, стриктур уретры – 17,4% и 3,8% и хирургических вмешательствах на нижних мочевых путях – 17,4% и 3,8% соответственно ($p < 0,05$). Побочные нежелательные клинические проявления двух видов лечения представлены на рисунке 5. Достоверных различий в уровне других осложнений между группами не выявлено. Операции по восстановлению пассажа мочи по нижним мочевым путям подразделялись на два вида: рассечение стриктуры уретры, которое было выполнено в группе брахитерапии у 2 (3,8%) пациентов, в группе простатэктомии – у 4 (8,7%) и цистостомии, которые выполнены в 8,7% случаев только в группе простатэктомии. Следует отметить, что недержание мочи подразделялось на стрессовое (использование более 1 прокладки в день) и тотальное. В группе простатэктомии стрессовое недержание мочи выявлено у 9 (19,5%) пациентов, тотальное – у 4 (8,6%).

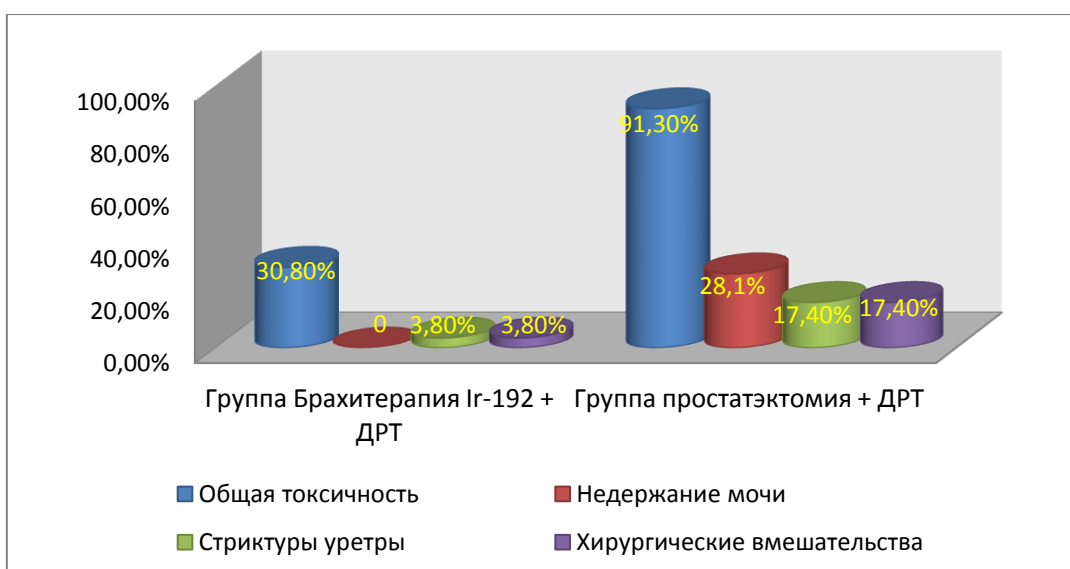


Рис. 5. Побочные нежелательные клинические проявления в зависимости от варианта лечения.

Таким образом, при сравнении результатов лечения двух групп пациентов с местно-распространенным раком предстательной железы по количеству побочных нежелательных клинических проявлений после хирургического вмешательства нами установлено, что побочные нежелательные клинические проявления в виде недержания мочи (частичное и полное), наличие стриктур уретры и хирургических вмешательств на нижних мочевых путях (бужирование или цистостомия) достоверно менее выражены в группе брахитерапии. По количеству остальных побочных нежелательных клинических проявлений (тошнота, астения, постлучевые циститы, постлучевые ректиты) достоверных различий между группами не получено.

Средний балл опросника IPSS в двух группах достоверно различался через 12 месяцев после лечения 10,2 vs 16,4, соответственно ($p < 0,05$). Данные по количеству баллов через 12 месяцев после лечения представлены на рисунке 6.

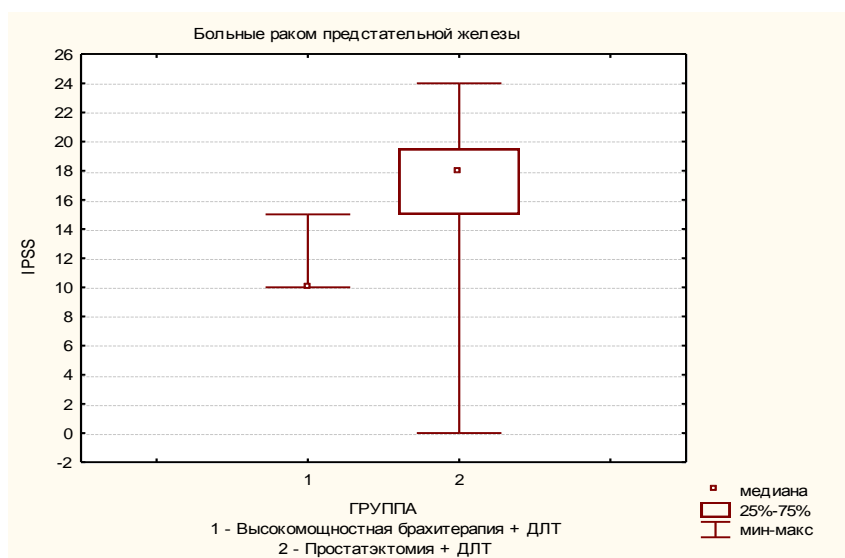


Рис. 6. Баллы, полученные с помощью опросника IPSS через 12 месяцев после лечения.

С целью определения оптимальных сроков проведения второго этапа лечения (дистанционной радиотерапии) после высокоомощной брахитерапии источником Ir-192 нами проанализирована динамика нарушений мочеиспускания (таблица 8). Полученные данные достоверно показывают снижение синдромов нижних мочевых путей после 2-ой недели от проведения высокоомощной брахитерапии и практически не изменяются к 3-ей неделе.

Таким образом определен оптимальный интервал между высокомогностной брахитерапией Ir-192 и дистанционной радиотерапией, который составляет 14-16 дней ($p=0,031$).

Таблица 8. Динамика изменения показателей IPSS в группе брахитерапии

<i>Этапы лечения и наблюдения</i>	<i>Значение IPSS</i>
<i>До БТ Ir-192</i>	9,5±3,8
<i>Через 1 неделю после БТ Ir-192</i>	17,4±3,7*
<i>Через 2 недели после БТ Ir-192</i>	12,3±3,9*
<i>Через 3 недели после БТ Ir-192</i>	10,4±3,5

*получена достоверная разница баллов IPSS между первой и второй неделей после БТ Ir-192 ($p=0,031$).

Анализ результатов анкетирования пациентов с использованием опросника ICIQ-SF выявил достоверно лучшие результаты по удержанию мочи среди пациентов группы брахитерапии. Так в группе брахитерапии полностью удерживали мочу 100% пациентов, в группе простатэктомии – 71,8%. Инконтенция мочи средней и выраженной степени тяжести встречалась только у пациентов данной группы и составила 17,4%. Анкетирование проводилось через 12 месяцев после лечения.

Таким образом с учетом побочных нежелательных клинических проявлений, выявленных при проведении комбинированного лечения (простатэктомия + ДРТ), для сохранения лучшего качества жизни пациентов без снижения уровня общей эффективности лечения можно рекомендовать пациентам с местно-распространенным раком предстательной железы, при отсутствии выраженных обструктивных изменений со стороны нижних мочевых путей, использовать комплексное лечение: брахитерапия источником Ir-192 + ДРТ.

Выводы

1. Пятилетняя безрецидивная выживаемость и общая пятилетняя выживаемость пациентов с местно-распространенным раком предстательной железы, перенесших брахитерапию Ir-192 с

- дистанционной радиотерапией или радикальную простатэктомию, дополненную дистанционной радиотерапией – идентична .
2. Наличие совокупности 4-х неблагоприятных факторов прогноза, таких как распространенность опухолевого процесса T3b, ПСА ≥ 20 нг/мл, степень дифференцировки - индекс по Глисон 9, объем предстательной железы ≥ 30 см³, является неблагоприятным прогностическим признаком прогрессирования заболевания у пациентов с местно-распространенным раком предстательной железы, вне зависимости от методики комбинированного лечения.
 3. Начало дистанционной радиотерапии через 5 и более недель после радикальной простатэктомии у пациентов с местно-распространенным раком предстательной железы не снижает риск прогрессирования заболевания.
 4. Оптимальный интервал между проведением высокомогностной брахитерапии и дистанционной радиотерапией у больных с местно-распространенным раком предстательной железы составляет 14-16 дней ($p < 0,05$).
 5. Высокомощностная брахитерапия в сочетании с дистанционной радиотерапией обеспечивает максимально низкое число побочных нежелательных клинических проявлений и высокий уровень качества жизни, у пациентов с местно-распространенным раком предстательной железы, в сравнении с группой больных, перенесших простатэктомию с дистанционной радиотерапией.

Практические рекомендации

Пациентам с местно-распространенным раком предстательной железы высокого риска прогрессирования целесообразно использовать комбинированное лечение в объеме брахитерапии Ir-192 в сочетании с дистанционной радиотерапией.

С целью обеспечения наилучшего прогноза результатов лечения и качества жизни больных с местно-распространенным раком предстательной железы высокого риска прогрессирования, период между проведением брахитерапии Ir-192 и дистанционной радиотерапией не должен превышать 14 ± 2.1 дней.

Пациентам с местно-распространенным раком предстательной железы высокого риска прогрессирования выполнение радикальной простатэктомии не показано.

Список работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Исаев Т.К. Анализ осложнений и эффективности лечения пациентов с местнораспространенным раком предстательной железы после сочетанной радиотерапии и радикальной простатэктомии с послеоперационной радиотерапией / Солодкий В.А., Павлов А.Ю., Панышин Г.А., Цыбульский А.Д., Гармаш С.В., Кравцов И.Б., Исаев Т.К. // Вопросы онкологии. - 2015. - №1. - С.145-148.
2. Исаев Т.К. Комбинация высокомоментной брахитерапии и дистанционной лучевой терапии в лечении рака предстательной железы группы высокого риска прогрессирования / Павлов А.Ю., Цыбульский А.Д., Альбицкий И.А., Гармаш С.В., Герасимов А.А., Блинов Д.А., Исаев Т.К. // Технологии живых систем. – 2013. -№ 1 - С.62-65
3. Исаев Т.К. Применение фирмагона в комбинации с сочетанной лучевой терапией у больных раком предстательной железы / Павлов А.Ю., Гафанов Р.А., Фастовец С.В., Герасимов А.А., Исаев Т.К. // Онкология. - 2013. - N 5. - С.36-39.
4. Исаев Т.К. Роль и место дегареликса в комбинированном лечении больных раком предстательной железы в комплексе с сочетанной лучевой терапией / Павлов А.Ю., Гафанов Р.А., Фастовец С.В., Цыбульский А.Д., Исаев Т.К. // Сибирский онкологический журнал. - 2013. - №1 – С.44-47
5. Исаев Т.К. Сравнительная характеристика пациентов с местнораспространенным раком предстательной железы после

сочетанной радиотерапии и радикальной простатэктомии с послеоперационной радиотерапией / Павлов А.Ю., Паньшин Г.А., Цыбульский А.Д., Гармаш С.В., Гафанов Р.А., Исаев Т.К., Фастовец С.В., Кравцов И.Б. // Вестник РНЦРР. - 2015 г. - Т. 15 №2.

6. Исаев Т.К. Высокомощностная брахитерапия источником IR-192 в лечении рака предстательной железы / Павлов А.Ю., Цыбульский А.Д., Дзидзария А.Г., Исаев Т.К. // Materiály X mezinárodní vědecko - praktická conference «Moderní vymoženosti vědy – 2014». - Díl 28. - P.66-76.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БТ Ir-192- брахитерапия источником Ir-192

Гр – грей

АГТ – андрогендепривационная гормональная терапия

ДРТ – дистанционная радиотерапия

МАБ – максимальная андрогенная блокада

ПСА – простатический специфический антиген

РОД – разовая очаговая доза

РПЖ – рак предстательной железы

РП – радикальная простатэктомия

СЛТ – сочетанная лучевая терапия

СОД – суммарная очаговая доза

ТРУЗИ – трансректальное ультразвуковое исследование

ЕОРТС – европейская организация по исследованию и лечению рака

HDR – высокая мощность дозы

RTOG – группа по лучевой терапии и онкологии