КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616.65-006.6-036.8
© М.О. Воздвиженский, А.Л. Горбачев, Р.М. Исаргапов, 2021

М.О. Воздвиженский, А.Л. Горбачев, Р.М. Исаргапов

ОТДАЛЕННЫЕ ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ВЫСОКОГО РИСКА (Т3)

ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер», г. Самара

Цель. Изучение отдаленных результатов лечения и качества жизни больных раком предстательной железы с клинической стадией pT3.

Материал и методы. В исследование включено 107 пациентов с диагнозом рак предстательной железы pT3a-bN0M0 G2-5. Это группы пациентов, подвергнутых хирургическому методу лечения с адъювантной лучевой терапией (67 пациентов) и без нее (40 пациентов). Изучены такие показатели качества жизни после хирургического лечения, как недержание мочи, стриктура уретры, ноктурия. В качестве предиктора выживаемости оценена локализация экстрапростатического распространения опухоли. Проведено сравнение изучаемых групп пациентов по показателям выживаемости методом Каплана–Мейера с сопоставлением по логранговому тесту.

Результаты. Показатели общей выживаемости статистически выше в группе с применением послеоперационной лучевой терапии (p=0,021). Аналогичные результаты получены при сравнении канцероспецифической выживаемости (p=0,044) и безрецидивной выживаемостью (p=0,05). Адъювантная лучевая терапия ухудшала качество жизни пациентов (p<0,05). Наилучший онкологический прогноз у пациентов с одним фактором риска прогрессирования болезни. При сравнении подгрупп с диффузным экстрапростатическим распространением опухоли, а также с инвазией в семенные пузырьки показатели выживаемости выше в подгруппе при применении лучевой терапии (p<0,05). При сравнении подгрупп с фокальным экстрапростатическим распространением опухоли статистической разницы не выявлено (p>0,05).

Заключение. Адъювантная лучевая терапия достоверно улучшает показатели общей, канцероспецифической выживаемости и безрецидивной выживаемости (p=0,021, p=0,044 и p=0,05 соответственно). В то же время лучевая терапия ухудшала качество жизни пациентов. Пациенты с выявленным фокальным экстрапростатическим распространением опухоли не имели достоверных различий при использовании лучевой терапии.

Ключевые слова: рак предстательной железы высокого риска; общая выживаемость; безрецидивная выживаемость; канцероспецифическая выживаемость; качество жизни; факторы риска прогрессирования; экстрапростатическая инвазия.

M.O. Vozdvizhensky, A.L. Gorbachev, R.M. Isargapov

LONG-TERM ONCOLOGICAL RESULTS OF TREATMENT OF PATIENTS WITH HIGH-RISK PROSTATE CANCER (T3)

Purpose. To study long-term results of treatment and quality of life in patients with prostate cancer with clinical stage pT3.

Material and methods. The study included 107 patients diagnosed with prostate cancer pT3a-bN0M0 G2-5. These are groups of patients who underwent surgical treatment with adjuvant radiation therapy (67 patients) and without it (40 patients). Such indicators of the quality of life after surgical treatment as urinary incontinence, urethral stricture, nocturia were studied. The localization of extraprostatic tumor spread was assessed as a predictor of survival. A comparison of the studied groups of patients in terms of survival rates using the Kaplan-Meier method with their comparison using a log-rank test was carried out.

Results. Overall survival rates were statistically higher in the postoperative radiation therapy group (p = 0.021). Similar results were obtained when comparing cancer-specific survival (p = 0.044) and disease-free survival (p = 0.05). Adjuvant radiation therapy worsened the patients' quality of life (p <0.05). The best cancer prognosis is in patients with one risk factor for progression. When comparing subgroups with diffuse extraprostatic tumor spread, as well as with invasion into seminal vesicles, survival rates are higher in the group using radiation therapy (p <0.05). When comparing subgroups with focal extraprostatic tumor spread, no statistical difference was found (p> 0.05).

Conclusion. Adjuvant radiation therapy significantly improves overall, cancer-specific survival and disease-free survival rates (p = 0.021, p = 0.044 and p = 0.05, respectively). At the same time, radiation therapy worsened the patients' quality of life. Patients with identified focal extraprostatic tumor spread did not have significant differences when using radiation therapy.

Key words: high risk prostate cancer; overall survival; disease-free survival; cancer-specific survival; the quality of life; risk factors for progression; extraprostatic invasion.

Рак предстательной железы (РПЖ) на сегодняшний день является одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований. Ежегодно в мире регистрируется свыше 600 000 случаев РПЖ [1]. В Российской Федерации в 2013-2014 гг. РПЖ вышел на второе место по заболеваемости. В 2019г. РПЖ диагностирован в 45763 случаях, из них 1213 в Самарской области. С 2004 г. заболеваемость в регионе выросла в три раза, это выше показателей по РФ. Показатель смертности также увеличивается, но значительно меньшими темпами в сравнении с заболеваемостью. Доля впервые выявленных пациентов с клинической стадией Т3 рака в РФ составляет 20,7%, а в Самарской области 24,6%. Таким образом, у каждого пятого в РФ и у каждого четвертого в Самарской области диагностируется третья стадия РПЖ [2]. Клиническая стадия Т3 является критерием включения данных пациентов в группу высокого риска прогрессирования. Данная группа пациентов подвержена более агрессивному течению заболевания в отношении онкологического прогноза [3].В этой связи представляется актуальным изучение результатов лечения РПЖ высокого риска (Т3a-b) в отношении онкологического прогноза и качества жизни.

Материал и методы

Нами проведен ретроспективный анализ результатов обследования и лечения 107 больных с диагнозом рак предстательной железы pT3a-bN0M0G2-5 в Самарском областном клиническом онкологическом диспансере с 2010 по 2013 гг. Всем пациентам проведено хирургическое лечение. В зависимости от использования адъювантной лучевой терапии пациенты были разделены на группы: в 1-й (n=67) – лучевая терапия была проведена, во 2-й группе (n=40) – не проводилась.

При сравнении клинико-морфологических параметров изучаемых групп статистическое различие выявлено по возрасту (p=0,004), но, принимая во внимание тщательный отбор пациентов с учетом сопутствующей патологии, при проведении хирургического лечения возраст не являлся критерием исключения. При сравнении критериев риска прогрессирования заболевания: клинической стадии, исходного уровня ПСА и показателя Глисона – статистической разницы в изучаемых группах не выявлено (табл. 1).

При сравнении изучаемых групп по локализации сопутствующей патологии статистической разницы не выявлено, данные представлены в табл. 2.

Таблица 1

Сравнительная характеристика групп пациентов
с раком предстательной железы высокого риска, принимающих участие в исследовании

Показатели		Хирургическое лечение с адъювантной лучевой терапией Me (квартили)	Хирургическое лечение без лучевой терапии Me (квартили)	Уровень значимости различий
Количество пациентов		67	40	0,145
Возраст, лет		64,00 (59,40-68,20)	68,95 (63,30-72,10)	0,004
Глисон		7,00 (6,00-7,00)	7,00 (6,00-7,00)	0,752
ПСА исходный, нг/мл		12,20 (7,40-20,80)	13,30 (7,00-21,00)	0,987
Стадия	T3a	46	33	0,177
	T3b	21	7	

Таблица 2

Сопутствующая патология в изучаемых группах пациентов с адъювантной лучевой терапией и без нее, %

Ведущая локализация сопутствующей патологии при раке предстательной железы высокого риска (T3)	Хирургическое лечение с адъювантной лучевой терапией	Хирургическое лечение без лучевой терапии	Уровень значимости различий
Сердечно-сосудистая система	61,2	62,5	>0,05
Мочеполовая система	47,8	55	>0,05
Эндокринная система	22	20	>0,05
Желудочно-кишечный тракт	22,4	25	>0,05

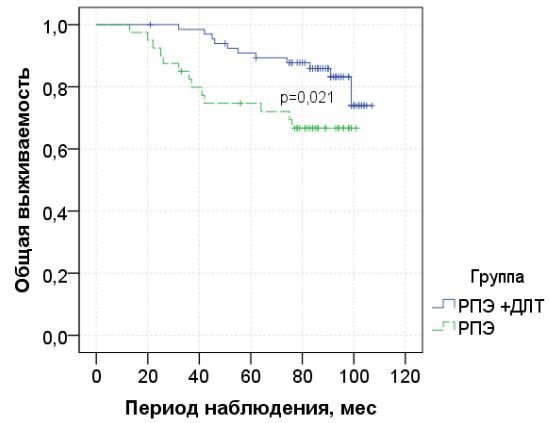
Определение уровня ПСА сыворотки крови является основным индикатором динамического наблюдения. У всех пациентов выполнялся мониторинг ПСА каждые три месяца после лечения в первый год, два раза во второй год и далее ежегодно. Под биохимическим рецидивом понималось повышение уровня ПСА>0,2 нг/мл в трех измерениях с интервалом ≥2-х недель. Для оценки результатов лечения использовали показатели безрецидивной выживаемости, канцероспецифической выживаемости и общей выживаемости.

Статистический анализ данных выполняли на персональном компьютере с использованием пакета программ IBM SPSS Statistics 25 (США, лицензия № 5725-A54). Использовали критерии Манна–Уитни–Вилкоксона, (χ^2) Пирсона. Описательная статистика представлена в виде медианы и квартилей. Анализ выживаемости проводили с помощью построения кривых Каплан–Мейера с их сравнением по логранговому критерию. Влияние метода лечения на выживаемость оценивали с помощью регрессии Кокса. Результаты считали статистически значимыми при p<0,05.

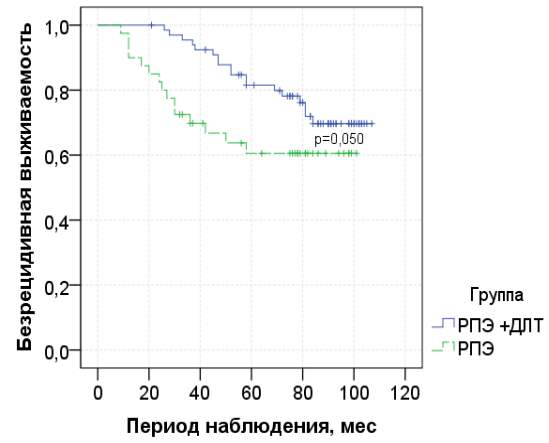
Результаты и обсуждение. При сравнении безрецидивной выживаемости показатели статистически значимо выше в группе с применением адъювантной лучевой терапии(p=0,05). При сравнении общей выживаемости так же установлено, что показатели в группе комбинированного лечения были статистически значимо выше (p=0,021). Аналогичные результаты получены нами при сравнении канцероспецифической выживаемости (p=0,044) (рис. 1).

Полученные результаты свидетельствуют об эффективности проведенного лечения и соответствуют данным научной литературы, адъювантная лучевая терапия, действительно, улучшает онкологический прогноз [4,5]. Лучевая терапия после радикальной простатэктомии – это эффективный вариант лечения рака простаты T3 стадии [6,7], что соответствует нашим данным.

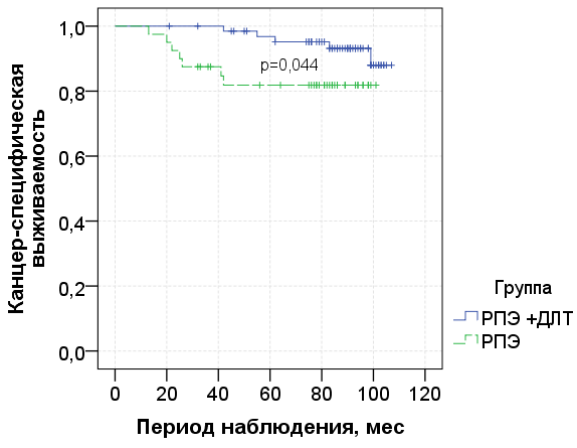
Получив данные об отдаленных онкологических результатах, в дальнейшем мы изучали влияние лучевой терапии на качество жизни пациентов. Рассматривались такие параметры, как недержание мочи, формирование стриктур уретры, ноктурии. Выраженность недержания мочи изучалась с помощью опросника ICIQ-SF, рекомендованного Европейской ассоциацией урологов.



а



б



в

Рис. 1. Показатели по выживаемости по Каплану–Мейеру в группах РПЭ (радикальная простатэктомия) + ДЛТ (дистанционная лучевая терапия) и РПЭ (радикальная простатэктомия): а – общая выживаемость; б – безрецидивная выживаемость; в – канцероспецифическая выживаемость

Эректильная дисфункция для данных групп не рассматривалась вследствие того, что операция не носила нервосберегающий характер. В группе с применением лучевой терапии наиболее часто пациенты жалуются на ноктурию – 43, недержание мочи – 30, у 14 пациентов выявлена стриктура уретры. В группе хирургического лечения пациентов также жалуются на ноктурию – 12, на недержание мочи – 10, у 3-х пациентов – стриктура уретры. Указанные симптомы могут одновременно присутствовать у пациента, что существенно снижает качество жизни. Выраженность недержания мочи распределяется по степеням – легкая степень (сумма баллов 1-5), средняя степень (сумма баллов 6-12), тяжелая степень (сумма баллов 13-18), очень тяжелая степень (сумма баллов 19-21). Развитие дизурических симптомов в зависимости от выбранной тактики лечения у пациентов изучаемых клинических групп представлены в табл. 3.

По всем изучаемым показателям качества жизни в группе пациентов с адъювантной лучевой терапией, частота возникновения осложнений статистически выше. При стриктуре уретры при неэффективности консервативного лечения требуется хирургическое вмешательство в объеме оптической уретротомии. В двух случаях у пациентов со стриктурами уретры в экстренном порядке выполнена цистостомия по поводу острой задержки мочеиспускания.

Таким образом, проведенное нами исследование продемонстрировало, что лучевая терапия в адъювантном режиме улучшает онкологический прогноз пациентов со стадией рака предстательной железы Т3, но при этом значительно ухудшает его качество жизни. Перед нами встал вопрос, можно ли выделить когорту пациентов, перенесших хирургическое лечение со стадией Т3, у которой можно отказаться от проведения лучевой терапии. На следующем этапе исследования мы применили многомерный подход с помощью модели пропорциональных рисков Кокса. Двумя независимыми предикторами были число рисков и вид лечения. При сравнении общей выживаемости относительный риск группы пациентов с наличием двух факторов риска по сравнению с наличием одного фактора составил 0,77 (95% ДИ 0,30-2,00; p=0,592), с наличием трех факторов риска по сравнению с наличием одного фактора он составил 3,89 (95% ДИ 1,28-11,80; p=0,016). Относительный риск для группы хирургического лечения с лучевой терапией по сравнению с группой после радикальной простатэктомии без адъювантной лучевой терапии составил 0,39 (95% ДИ 0,18-0,88; p=0,024). При сравнении канцероспецифической выживаемости относительный риск группы пациентов с наличием двух факторов риска по сравнению с группой пациентов с наличием одного фактора составил 1,98 (95% ДИ 0,49-8,02; p=0,340), с наличием трех факторов риска по сравнению с наличием одного фактора составил 14,07

(95% ДИ 3,48-56,84; p<0,001). Относительный риск для группы хирургического лечения с лучевой терапией по сравнению с группой после радикальной простатэктомии без адъювантной лучевой терапии составил 0,29 (95% ДИ 0,09-0,95; p=0,041). При сравнении безрецидивной выживаемости относительный риск группы пациентов с наличием двух факторов риска по сравнению с группой пациентов с наличием одного фактора составил 2,25 (95% ДИ 1,05-4,81; p=0,038), с наличием трех факторов риска по сравнению с наличием одного фактора составил 20,29 (95% ДИ 7,00-58,84; p<0,001). Относительный риск для группы хирургического лечения с лучевой терапией по сравнению с группой хирургического лечения без лучевой терапии составил 0,44 (95% ДИ 0,22-0,91; p=0,026) (табл. 4).

Таблица 3

Частота урологических осложнений при лечении пациентов с раком предстательной железы высокого риска (Т3)

Осложнения	Пациенты после радикальной простатэктомии с последующей лучевой терапией (абс.)	Пациенты после радикальной простатэктомии без проведения лучевой терапии (абс.)	Уровень значимости различий, p
Ноктурия	43	12	<0,05
Недержание мочи	30 Легкая степень 14 Средняя степень 9 Тяжелая степень 5 Очень тяжелая степень 2	10 Легкая степень 6 Средняя степень 3 Тяжелая степень 1 Очень тяжелая степень 0	<0,05 <0,05 <0,05 <0,05 <0,05
Стриктура уретры	14 (2 цистостомии)	3	<0,05

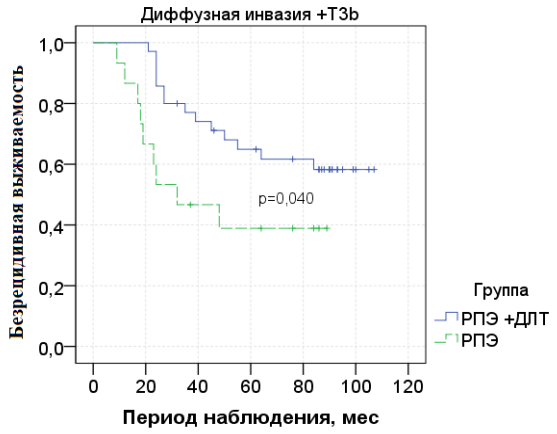
Таблица 4

Многомерный анализ с помощью модели пропорциональных рисков Кокса

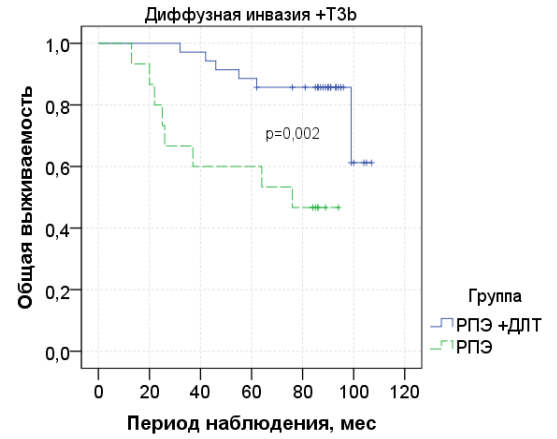
Прогнозируемый исход	Переменные в модели		ОР (95% ДИ)	p
Общая выживаемость	Число рисков	2 риска / 1 риск	0,77 (0,30–2,00)	0,592
		3 риска / 1 риск	3,89 (1,28–11,80)	0,016
	Вид лечения	РПЭ +ДЛТ / РПЭ	0,39 (0,18–0,88)	0,024
Канцероспецифическая выживаемость	Число рисков	2 риска / 1 риск	1,98 (0,49–8,02)	0,340
		3 риска /1 риск	14,07 (3,48–56,84)	<0,001
	Вид лечения	РПЭ +ДЛТ vs РПЭ	0,29 (0,09–0,95)	0,041
Безрецидивная выживаемость	Число рисков	2 риска vs 1 риск	2,25 (1,05–4,81)	0,038
		3 риска vs 1 риск	20,29 (7,00–58,84)	<0,001
	Вид лечения	РПЭ +ДЛТ vs РПЭ	0,44 (0,22–0,91)	0,026

Проведенный анализ продемонстрировал, что наилучший онкологический прогноз имели пациенты с наличием одного фактора риска прогрессирования. Учитывая, что в нашем исследовании у всех пациентов был как минимум один фактор риска (стадия Т3), на следующем этапе исследования мы изучали в качестве прогностического фактора показатель локализации экстрапростатической инвазии. Данный параметр имеет две степени распространения опухоли за капсулу – фокальную и диффузную. Фокальная экстрапростатическая инвазия диагностируется при наличии одного или нескольких опухолевых ацинусов в жировой ткани или при вовлечении опухолью менее 1 поля зрения при большом увеличении в 1 или 2 срезах, или если радиальное расстояние до экстрапростатического распространения опухоли <0,75 [8].

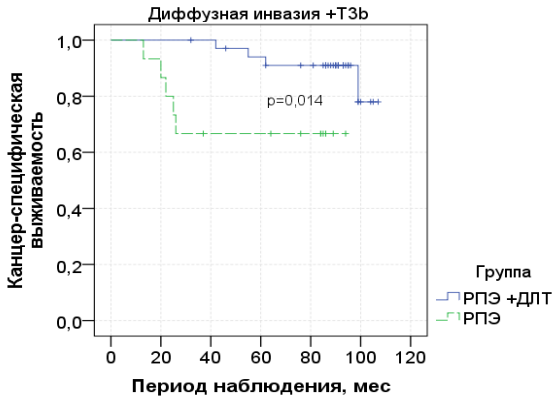
Пациенты с фокальным распространением экстрапростатической инвазии были выделены в дополнительную подгруппу, вторую подгруппу составили пациенты с диффузным распространением экстрапростатической инвазии и пациенты с инвазией в семенные пузырьки. Данные подгруппы были анализированы по таким отдаленным показателям, как общая выживаемость, канцероспецифическая выживаемость, безрецидивная выживаемость. При прогрессировании заболевания пациенты получали гормональную терапию. В группе пациентов хирургического лечения без лучевой терапии фокальная инвазия выявлена у 25 (62,5%) пациентов, диффузная инвазия и распространение опухоли на семенные пузырьки – у 15 (37,5%) пациентов. В группе пациентов хирургического лечения с адъювантной лучевой терапией фокальная инвазия выявлена у 32 (47,8%) пациентов, диффузная инвазия и распространение опухоли на семенные пузырьки – у 35 (52,2%) пациентов. При сравнении пациентов с диффузной инвазией и включенных в данную группу пациентов с инвазией в семенные пузырьки, показатели общей выживаемости выше в группе с применением лучевой терапии (p=0,002). Аналогичные результаты получены в отношении безрецидивной выживаемости (p=0,040), а также канцероспецифической выживаемости (p=0,014) (рис. 2).



а



б

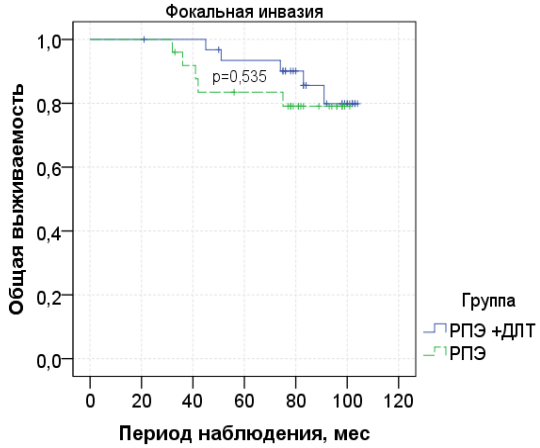


в

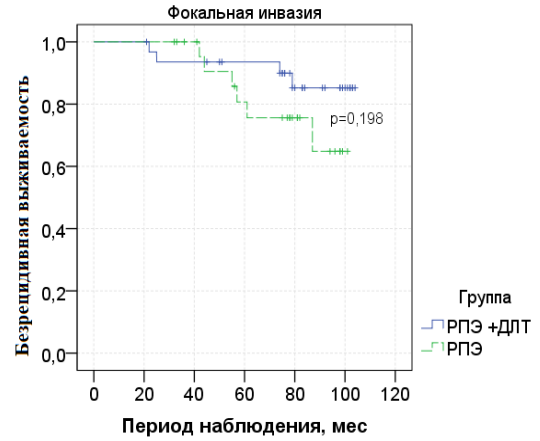
Рис. 2. Показатели выживаемости по Каплану–Мейеру в группах с диффузным распространением. а – общая выживаемость; б – безрецидивная выживаемость; в – канцероспецифическая выживаемость

При сравнении пациентов с фокальным распространением экстрапростатической инвазии показатели общей выживаемости статистически не различались (p=0,535). Аналогичные результаты получены при сравнении безрецидивной и канцероспецифической выживаемости (p=0,198 и p=0,328) соответственно (рис. 3).

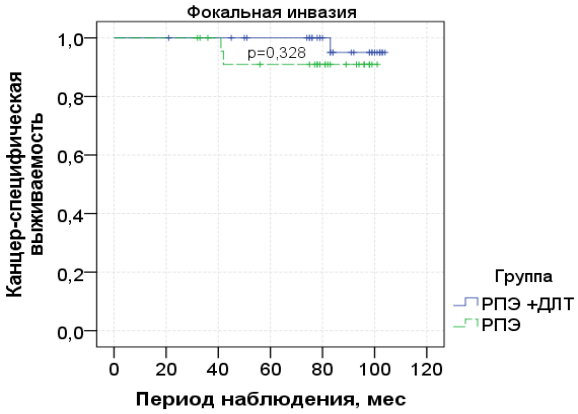
Таким образом, возможный отказ от проведения лучевой терапии в адъювантном режиме данной когорте пациентов позволит не только избежать риска осложнений, связанных с её проведением (ректальное кровотечение, недержание мочи, стриктура уретры, ректит, цистит, уретрит), но и не ухудшить качество жизни.



а



б



в

Рис. 3. Показатели выживаемости по Каплану–Мейеру в группах с фокальным распространением. а – общая выживаемость; б – безрецидивная выживаемость; в – канцероспецифическая выживаемость

Заключение

Применение хирургического метода в лечении больных раком предстательной железы высокого риска в комбинации с лучевой терапией достоверно улучшают показатели

общей, канцероспецифической и безрецидивной выживаемости (p=0,021, p=0,044, p=0,05 соответственно). А в сравнении с безрецидивной выживаемостью достоверно статистической разницы не выявлено (p=0,134). Применение лучевой терапии ухудшало качество жизни пациентов, а формирование стриктур уретры в ряде случаев требовало повторного оперативного вмешательства. Количество факторов риска прогрессирования болезни является важным независимым прогностическим фактором отдаленных результатов лечения. Наличие трех факторов риска повышало вероятность неблагоприятного прогноза по сравнению с одним фактором риска (общая выживаемость p=0,015, канцероспецифическая выживаемость p<0,001, безрецидивная выживаемость p<0,001) и двух факторов (общая выживаемость p=0,040, канцероспецифическая выживаемость p<0,001, безрецидивная выживаемость p=0,004). При фокальной локализации экстрапростатической инвазии лучевая терапия статистически не улучшает показатели общей выживаемости, безрецидивной выживаемости, а также канцероспецифической инвазии (p=0,535, p=0,198, p=0,328).

Сведения об авторах статьи:

Воздвиженский Михаил Олегович – д.м.н., заместитель главного врача по лечебной работе ГБУЗ СОКОД. Адрес: 443031, ул. Солнечная, 50. Тел.: 8(846)994-61-96. E-mail: VozdvijenskiyMO@samaraonko.ru.

Горбачев Андрей Львович – к.м.н., заведующий онкологическим отделением (онкоурология) ГБУЗ СОКОД. Адрес: 443031, ул. Солнечная, 50. Тел.: 8(846)994-61-96. E-mail: GorbachevAL@samaraonko.ru.

Исаргапов Руслан Маликович – врач-онколог ГБУЗ СОКОД. Адрес: 443031, ул. Солнечная, 50.Тел.: 8(846)994-61-96. E-mail: ruslan.isargapov@yandex.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ilic D. Prostate cancer screening with prostate-specific antigen (PSA) test: a systematic review and meta-analysis / D. Ilic [et al.] // Br. Med. J.- 2018. – V. 362. – P. 3519.
2. Злокачественные новообразования в России в 2019 г. (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М.:ФГБУ МНИОИ им. П.А. Герцена, 2020. – С.21.
3. Lee S. J. Infection after transrectal ultrasound-guided prostate biopsy / S.J. Lee // Korean journal of urology. – 2015. – Vol. 56. – №5. – P 346-350.
4. Bolla M. 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 / M. Bolla [et al.] // Lancet. – 2002. – V. 360. – P. 103-106.
5. Hamdy F.C. 10-year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for localized prostate cancer / F.C. Hamdy [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2016. – V. 375. – P. 1415-1424.
6. Bach C. The status of surgery in the management of high-risk prostate cancer/ C. Bach [et al.] // Nat. Rev. Urol. – 2014. – V. 389. – P. 342-351.
7. Bolla M. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy for high-risk prostate cancer: Long-term results of a randomised controlled trial (EORTC trial 22911) / M. Bolla [et al.] // Lancet Oncol. – 2012. – V. 380. – P. 2018-2027.
8. Ковылина М.В. Патоморфологическая диагностика рака предстательной железы, рака мочевого пузыря и рака почки. М.В. Ковылина, Е.А. Прилепская, Д.Ю. Пушкарь // Методические рекомендации № 55. – М.: АБВ Пресс, 2017. – С.52.

REFERENCES

1. Ilic D. Prostate cancer screening with prostate-specific antigen (PSA) test: a systematic review and meta-analysis. Br. Med. J. 2018; 362: 3519.
2. Zlokachestvennye novoobrazovanija v Rossii v 2019 g. (zabolevaemost' ismertnost') / pod red. A. D. Kaprina, V. V. Starinskogo, G. V. Petrovoj. – M.:FGBU MNIOI im. P.A. Gercena, 2020. – S.21. [InRuss.].
3. Lee S. J. Infection after transrectal ultrasound-guided prostate biopsy / S. J. Lee // Korean journal of urology.2015; 56(5): P 346–350.
4. Bolla M. 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; 360: 103-106.
5. Hamdy F.C. 10-year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for localized prostate cancer / F.C. Hamdy[et al.] // N. Engl. J. Med.2016; 375:1415–1424.
6. Bach C. The status of surgery in the management of high-risk prostate cancer. *Nat. Rev. Urol*. 2014;389:342–351.
7. Bolla M. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy for high-risk prostate cancer: Long-term results of a randomised controlled trial (EORTC trial 22911) / M. Bolla[et al.] // Lancet Oncol. – 2012. – V. 380– P. 2018-2027.
8. KovylinaM.V. Prilepskaja E.A., Pushkar' D. Ju. Patomorfologicheskaja diagnostika raka predstatel'noj zhelezy, raka mochevogo puzyrja i raka pochki. Metodicheskie rekomendacii № 55. M.: ABV Press.-2017.- S.52. [InRuss.].