

Адъювантная гормональная терапия как метод радикального лечения у больных местно-распространенным раком предстательной железы

Б. Я. Алексеев, К.М. Ньюшко

ФГУ Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена

Рак предстательной железы (РПЖ) — наиболее распространенное онкологическое заболевание у мужчин. Ежегодно в мире регистрируется более 550 тыс. новых случаев РПЖ, на его долю в структуре онкологической заболеваемости приходится 10,2 %. В США и некоторых странах Европы РПЖ в структуре онкологической заболеваемости занимает 1-е место. В России заболеваемость РПЖ на 2004 г. составила 15,7 на 100 тыс. мужского населения, ежегодный прирост — 63,9 %. В 2004 г. локализованный РПЖ диагностирован у 35,5 % больных, местно-распространенный — у 38,4 %. Несмотря на улучшение методов диагностики и разработку программ, направленных на раннее выявление РПЖ, метастатический РПЖ диагностирован у 22,7 % больных. Стадия процесса не была установлена у 3,4 % больных [1].

Основными методами радикального лечения больных РПЖ являются радикальная простатэктомия (РПЭ) и лучевая терапия (ЛТ). Главной проблемой лечения местно-распространенного и лимфогенно-диссеминированного РПЖ (стадии T3a—3bN0—1M0) является увеличение вероятности локорегионарного рецидива или появление отдаленных метастазов. Лимфогенно-диссеминированный РПЖ (N+) сопряжен с высоким риском дальнейшей генерализации процесса после проведенного лечения и требует системных подходов к терапии.

Целесообразность хирургического лечения местно-распространенных форм РПЖ остается спорной, так как резко повышается вероятность нерадикального вмешательства и, как следствие, снижаются общая и безрецидивная выживаемость больных. Основной проблемой ЛТ местно-распространенного РПЖ является достаточно высокий процент рецидивов или прогрессирования процесса. Общая 5-летняя выживаемость больных местно-распространенным РПЖ после ЛТ составляет 56—72%, 10-летняя — 32—42%, безрецидивная 5- и 10-летняя выживаемость — 32—60 и 26—54% соответственно. У 5—26% больных локализованным РПЖ после РПЭ определяется метастатическое поражение тазовых лимфатических узлов (ЛУ) при плановом морфологическом ис-

следовании. Безрецидивная 5-летняя выживаемость данного контингента больных не превышает 25—30% [2—4]. Низкие показатели безрецидивной выживаемости больных местно-распространенным и лимфогенно-диссеминированным РПЖ при изолированном применении РПЭ или ЛТ не позволяют говорить о возможности излечения данной группы пациентов.

Термин «излечение от рака» внедрен в клиническую практику с 1970-х гг., когда введено понятие 5-летней общей и безрецидивной выживаемости [5]. Если продолжительность жизни больного онкологическим заболеванием от момента установления диагноза и начала терапии сопоставима с показателями средней продолжительности жизни здоровых лиц, то можно условно говорить об излечении больного от рака. Таким образом, достигнув 5-летней общей и безрецидивной выживаемости, правомочно говорить о радикально проведенном лечении и выздоровлении больного. К сожалению, возможность достижения высоких показателей 5-летней общей и безрецидивной выживаемости существует только на ранних этапах онкологического процесса. При распространенных формах необходим комплексный подход к терапии.

Комбинированное лечение местно-распространенного и лимфогенно-диссеминированного РПЖ с применением гормональных методов воздействия стало возможным с 1941 г. благодаря работам С. Huggins и соавт. [6], в которых показана зависимость пролиферации нормальных и раковых клеток предстательной железы от концентрации тестостерона сыворотки, а также продемонстрирована эффективность гормонального воздействия у больных РПЖ.

Открытие А. Schally и соавт. в 1971 г. антигонадального действия агонистов гонадотропин рилизинг-гормона (ЛГРГ), а также синтез их искусственных аналогов привели к появлению новых возможностей для достижения медикаментозной кастрации у больных РПЖ. Основным показанием к назначению ЛГРГ-агонистов является генерализованный РПЖ, однако многие исследователи продемонстрировали возможность примене-

ния ЛГРГ-агонистов и при лечении местно-распространенного процесса в комбинации с лучевым или хирургическим лечением [7–13]. Ряд исследований, проведенных с использованием наиболее известного ЛГРГ-агониста Золадекса (гозерелина), показал его существенные преимущества при применении в качестве адъювантной или неоадъювантной терапии у больных местно-распространенным или лимфогенно-диссеминированным РПЖ по сравнению с изолированной ЛТ или РПЭ [14–17]. Так, в исследование E. Messing и соавт. [14], выполненное на базе 36 клиник США, были включены 98 больных лимфогенно-диссеминированным РПЖ, перенесших РПЭ по поводу клинически локализованного процесса. Больным основной группы ($n=47$) проводили немедленную гормональную терапию (70% получали Золадекс 3,6 мг каждые 4 нед, 27% больным выполнена билатеральная орхиэктомия), за пациентами контрольной группы ($n=51$) осуществляли тщательное динамическое наблюдение и назначали гормональную терапию только после возникновения биохимического или клинического прогрессирования. Группы больных были сопоставимы по основным предоперационным прогностическим факторам (дифференцировка опухоли по шкале Глисона, уровню ПСА и клинической стадии процесса). Динамический контроль проводили каждые 3 мес на протяжении первого года, затем — каждые 6 мес. Медиана наблюдения составила 11,9 года (9,7–14,5 года). Общая (относительный риск — ОР — 1,84; 95% доверительный интервал — ДИ — 1,01–3,35; $p=0,04$) ракоспецифическая (ОР 4,09; 95% ДИ 1,76–9,49; $p=0,0004$) и безрецидивная (ОР 3,42; 95% ДИ 1,96–5,98; $p<0,0001$) выживаемость больных в группе немедленной гормональной терапии была достоверно выше, чем в контрольной. Так, в основной группе общая выживаемость больных составила 72,4%, а в группе отсроченного лечения — только 49%, опухолево-специфическая выживаемость — 87,2 и 56,9% соответственно. Таким образом, исследование показало явные преимущества немедленной гормональной терапии Золадексом у больных лимфогенно-диссеминированным РПЖ после РПЭ и тазовой лимфаденэктомии по сравнению с отсроченным лечением.

В исследовании RTOG 8531 оценена эффективность комбинированного лечения с использованием Золадекса у больных местно-распространенным и лимфогенно-диссеминированным РПЖ, которым проводили дистанционную ЛТ (ДЛТ) [14, 15]. В основную группу были включены 488 больных, которым проводили комбинированную терапию (ДЛТ + Золадекс). Золадекс назнача-

ли на последней неделе облучения. Контрольную группу составили 489 больных, которым проводили только ЛТ. В течение 10 лет наблюдения выживаемость больных в группе адъювантной гормональной терапии Золадексом была достоверно выше, чем в группе получавших изолированную ДЛТ — 49 и 39% соответственно ($p=0,002$). Частота рецидивов в основной и контрольной группе составила 23 и 38% соответственно ($p<0,0001$). Ракоспецифическая смертность больных в группе ДЛТ была достоверно выше (22%), чем в группе адъювантной терапии Золадексом (16%; $p=0,0052$), прогрессирование заболевания и развитие отдаленных метастазов также наблюдалось значительно чаще в контрольной группе (39%), чем в основной (24%; $p<0,001$). При анализе подгрупп установлено, что у больных с низкодифференцированными опухолями (8–10 баллов по шкале Глисона) общая и ракоспецифическая выживаемость в группе адъювантной терапии Золадексом была значительно лучше, чем у больных с высоко- и умеренно-дифференцированными опухолями. Таким образом, больные с наличием неблагоприятных прогностических факторов (дифференцировка опухоли по шкале Глисона 8 и более баллов, уровень ПСА выше 20 нг/мл), которым планируется проведение ДЛТ, должны получать адъювантную терапию Золадексом.

При сравнении эффективности адъювантной гормональной терапии Золадексом и изолированной ДЛТ (исследование EORTC) также показаны преимущества комбинированной терапии больных местно-распространенным РПЖ [7]. В исследование были включены 415 больных местно-распространенным и лимфогенно-диссеминированным РПЖ и рандомизированы на 2 равные группы. Пациентам основной группы проводили ДЛТ в комбинации с адъювантной гормональной терапией в режиме максимальной андрогенной блокады. Золадекс назначали на 1-й неделе от начала облучения. Контрольную группу составили больные, которым проводилась только ДЛТ. 412 больных оставались доступны наблюдению, средний период которого составил 66 мес (1–126 мес). 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 40% в группе изолированной ДЛТ и 74% в группе комбинированного лечения ($p=0,0001$), 5-летняя общая выживаемость — 62 и 78% соответственно ($p=0,0002$), а ракоспецифическая — 79 и 94% соответственно.

В протоколе RTOG 9202 [17] проведена оценка эффективности неоадъювантной гормональной терапии Золадексом и флутамидом перед ДЛТ и изолированной ДЛТ. В исследование включены 1554 больных местно-распространенным

и лимфогенно-диссеминированным РПЖ. Больные основной группы получали неoadъювантную терапию Золадексом и флутамидом за 2 мес до и на протяжении 2 мес от начала ДЛТ. Больные контрольной группы получали только ДЛТ. Общая выживаемость больных в группе комбинированного лечения была достоверно выше, чем в контрольной группе, однако только у больных с низкодифференцированными опухолями (81,0 и 70,7%; $p=0,044$). У больных высоко- и умеренно дифференцированными опухолями различия были недостоверны.

Таким образом, адъювантная терапия Золадексом показала свое несомненное преимущество при использовании в комбинации с хирургическим или лучевым лечением больных местно-распространенным и лимфогенно-диссеминированным РПЖ. Комбинация Золадекса и ДЛТ у больных местно-распространенным РПЖ с неблаго-

приятными прогностическими факторами (8 и более баллов по шкале Глисона, уровень ПСА выше 20 нг/мл), а также лимфогенно-диссеминированным РПЖ у больных после РПЭ позволяет существенно повысить показатели общей и безрецидивной выживаемости. Адъювантная терапия Золадексом позволяет излечиться большему числу больных распространенными формами РПЖ. Таким образом, к настоящему времени только адъювантная терапия Золадексом в комбинации с хирургическим или лучевым лечением может достоверно улучшать отдаленные результаты лечения больных местно-распространенным и лимфогенно-диссеминированным РПЖ. Именно поэтому адъювантная терапия Золадексом должна быть рекомендована всем больным местно-распространенным и лимфогенно-диссеминированным РПЖ как при выполнении РПЭ, так и при лучевом лечении.

Литература

1. Чиссов В.И., Старинский В.В. Онкологическая заболеваемость в России в 2004 году. М.; 2005.
2. Матвеев В.Б. Клиническая онкоурология. М.; 2003. с. 525—70.
3. Heidenreich A., Varga Z., von Knobloch R. Extended pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy: high incidence of lymph node metastasis. *J Urol* 2003;169(3):1090.
4. Partin A.W., Kattan M.W., Subong E.N. et al. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update. *JAMA* 1997;277(18):1445—51.
5. Frei III E., Gehan E.A. Definition of cure for Hodgkin's disease. *Cancer Res* 1971;31:1828—33.
6. Huggins C., Huges C.V. Studies on prostatic cancer; I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of prostate. 1941. *J Urol* 2002;168(1):9—12.
7. Bolla M., Collette L., Blank L. 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;360(9327):103—6.
8. Bolla M., Maingon P., Fournier P. et al. Indications of the association of radiotherapy and hormonal treatment in prostate cancer. *Cancer Radiother* 2005;9(6-7):394—8. Epub 2005 Oct 11.
9. Bolla M. Does adjuvant androgen suppression after radiotherapy for prostate cancer improve long-term outcomes? *Nat Clin Pract Urol* 2005;2(11):536—7.
10. Lawton C.A., Winter K., Murray K. et al. Updated 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;49(4):937—46.
11. Messing E.M. Disease progression and survival of patients with positive lymph nodes after radical prostatectomy. Is there a chance of cure? *J Urol* 2003;170(5):1955; author reply 1955—6.
12. Pilepich M.V., Winter K., John M.J. et al. Phase III radiation therapy oncology group (RTOG) trial 86-10 of androgen deprivation adjuvant to definitive radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50(5):1243—52.
13. Pilepich M.V., Winter K., Lawton C.A. et al. Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma—long-term results of phase III RTOG 85-31. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61(5):1285—90.
14. Messing E.M., Manola J., Yao J. et al. Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. *Lancet Oncol* 2006;7(6):472—9.
15. Pilepich M.V., Winter K., Lawton C.A. Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma—long-term results of phase III RTOG 85-31. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61(5):1285—90.
16. Lawton C.A., Winter K., Grignon D., Pilepich M.V. Androgen suppression plus radiation versus radiation alone for patients with stage D1/pathologic node-positive adenocarcinoma of the prostate: updated results based on national prospective randomized trial Radiation Therapy Oncology Group 85-31. *J Clin Oncol* 2005;23(4):800—7.
17. Hanks G.E., Pajak T.F., Porter A. et al. Phase III trial of long-term adjuvant androgen deprivation after neoadjuvant hormonal cytorreduction and radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate: the Radiation Therapy Oncology Group Protocol 92-02. *J Clin Oncol* 2003;21(21):3972—8.