

Комбинированное лечение рака предстательной железы: клинические наблюдения

Б.Я. Алексеев, К.М. Ньюшко

МНИОИ им. П.А. Герцена

Контакты: Борис Яковлевич Алексеев byalekseev@mail.ru

Рак предстательной железы (РПЖ) является одной из актуальных проблем современной онкоурологии. Заболеваемость данной патологией неуклонно растет во всем мире. Несмотря на широкое использование ПСА-диагностики и введения программ, направленных на раннее выявление данного заболевания, частота диагностики запущенных форм РПЖ остается высокой. Кроме того, ряд аспектов терапии данного заболевания до настоящего момента остается спорным. С 3 по 5 октября 2012 г. в Москве состоялся VII конгресс Российского общества онкоурологов, на котором освещались некоторые вопросы комбинированного лечения местно-распространенных форм РПЖ. В статье освещен ряд спорных вопросов при проведении терапии больных РПЖ в различных клинических ситуациях.

Ключевые слова: рак предстательной железы, комбинированное лечение, гормонотерапия, клинический случай

Combination therapy for prostate cancer: clinical observations

B. Ya. Alekseev, K. M. Nyushko

P. A. Herzen Moscow Oncology Research Institute

Prostate cancer (PC) is one of the urgent problems of modern urological oncology. The incidence of this pathology is steadily growing worldwide. Despite the fact that PSA diagnosis is extensively used and programs for the early detection of this disease are introduced, the rate of diagnosis of advanced PC forms remains high. Furthermore, a number of aspects of therapy for this disease remain controversial so far. The 7th Congress of the Russian Society of Urological Oncologists, which dealt with some issues of combination therapy for locally advanced PC, was held in Moscow in October 3 to 5, 2012. The paper covers a number of controversial issues in the management of patients with PC in different clinical situations.

Key words: prostate cancer, combination treatment, hormone and radiation therapy, clinical case

С 3 по 5 октября 2012 г. в Москве состоялся VII конгресс Российского общества онкоурологов. Это крупнейшее в онкоурологии мероприятие привлекло более тысячи участников из России, стран СНГ и ближнего зарубежья. На конгрессе были рассмотрены наиболее актуальные вопросы диагностики и лечения онкоурологических заболеваний, в том числе освещены некоторые аспекты выбора лечебной тактики у больных раком предстательной железы (РПЖ). В процессе обсуждения тактики комбинированного лечения больных РПЖ присутствующим была представлена возможность принять участие в интерактивном голосовании относительно вариантов терапии при различных клинических ситуациях. В статье представлены и проанализированы результаты интерактивного опроса, посвященного выбору лечебной тактики в некоторых клинических наблюдениях больных РПЖ.

Клиническое наблюдение 1

Клиническое наблюдение 1 (часть I)

Больной, 47 лет. Жалобы на учащенное мочеиспускание (1–2 раза в течение ночи), вялую струю мочи, перио-

дические боли после эякуляции. В августе 2006 г.: уровень простатспецифического антигена (ПСА) — 28 нг/мл; результаты пальцевого ректального исследования (ПРИ): пальпируется плотный бугристый узел с нечеткими контурами в правой доле предстательной железы (ПЖ); результаты трансректального ультразвукового исследования (ТРУЗИ): гипоехогенный узел в правой доле ПЖ с признаками выхода в клетчатку и инвазии семенных пузырьков, объем ПЖ — 57 см³. Проведена биопсия из 12 точек: в 10 из 12 биоптатов — инфильтративный рост аденокарциномы, 8 (4+4) баллов по шкале Глисона (индекс Глисона), определяется перинеуральная инвазия. Данные сцинтиграфии скелета: без очагов гиперфиксации радиофармпрепарата (РФП). Данные магнитно-резонансной томографии (МРТ) малого таза: без признаков увеличения тазовых лимфатических узлов (ЛУ).

Вопрос. Какова оптимальная тактика лечения данного пациента?

Варианты решений и распределение ответов аудитории:

1. Неoadъювантная гормональная терапия (ГТ) + радикальная простатэктомия (РПЭ) с расширен-

ной тазовой лимфаденэктомией (ТЛАЭ) — 33,3 % ответов.

2. РПЭ с расширенной ТЛАЭ — 45,5 %.
3. Неоадъювантная ГТ + дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) — 15,2 %.
4. ДЛТ — 3 %.
5. Неоадъювантная ГТ + брахитерапия — 0 %.
6. ГТ — 3 %.

По данным обследования у больного может быть установлен следующий клинический диагноз: РПЖ T3bN0M0, аденокарцинома — индекс Глисона 8 (4 + 4). С учетом предоперационных факторов прогноза у данного больного определяется высокий риск прогрессирования заболевания, с вероятностью развития биохимического рецидива, близкой к 50 %, после проведенного радикального лечения [1, 2]. Стандартным и общепризнанным методом терапии у данного контингента больных до недавнего времени являлась ДЛТ в комбинации с ГТ, позволяющая добиться полного излечения у 40 % больных. ГТ в монорежиме остается паллиативным методом терапии, не позволяющим достигать полного излечения пациента. Как правило, данный метод терапии рекомендуют пациентам с небольшой ожидаемой продолжительностью жизни и наличием противопоказаний к проведению радикального лечения.

Ряд крупных рандомизированных исследований продемонстрировал неоспоримые преимущества комбинированной терапии с использованием ГТ и ДЛТ. Так, некоторыми исследованиями продемонстрировано преимущество комбинированной терапии в отношении увеличения частоты объективных ответов на терапию, снижения риска развития отдаленных метастазов, увеличения показателей безрецидивной выживаемости (БРВ) и выживаемости без прогрессирования [3, 4]. Кроме того, в ряде рандомизированных протоколов показано увеличение показателей общей выживаемости (ОВ) при проведении комбинированного гормонолучевого лечения больных местно-распространенным РПЖ, особенно в группе пациентов с низкодифференцированными опухолями [5]. Так, целью исследования RTOG 9202 было сравнение эффективности неоадъювантной ГТ и комбинации неоадъювантной и длительной адъювантной ГТ у больных местно-распространенным РПЖ [6]. Пациентам ($n = 1554$), включенным в исследование, проводили неоадъювантную ГТ гозерелином и флутамидом в течение 2 мес до начала ДЛТ и 2 мес в процессе облучения, после чего их рандомизировали в 2 группы. Пациентам 1-й группы дополнительное лечение не проводилось, а во 2-й группе больным в течение 2 лет проводили адъювантную ГТ гозерелином. При среднем периоде наблюдения 11,31 года в группе больных, которые получали адъювантную ГТ, отмечено

улучшение показателей 10-летней БРВ (22,5 % по сравнению с 13,2 % в группе только неоадъювантной ГТ, $p < 0,0001$), раковоспецифической выживаемости (РСВ) (88,7 и 83,9 % соответственно, $p = 0,0042$), снижение частоты развития местного рецидива (12,3 и 22,2 %, $p < 0,0001$) и отдаленных метастазов (14,8 и 22,8 %, $p < 0,0001$). Однако при анализе ОВ достоверных различий между группами не выявлено (53,9 и 51,6 %, $p = 0,36$). В то же время в подгруппе больных с низкодифференцированными опухолями (индекс Глисона 8–10) выявлено достоверное преимущество адъювантной ГТ в отношении улучшения ОВ по сравнению с только неоадъювантным лечением (45,1 и 31,9 %, $p = 0,0061$). Эти данные подтверждают результаты исследования RTOG 85-31, также показавшего влияние адъювантной антиандрогенной терапии на ОВ больных с низкодифференцированными опухолями, и говорят о целесообразности назначения длительной адъювантной ГТ в данной группе больных [3].

Таким образом, с учетом наличия у пациента низкодифференцированной опухоли и местно-распространенного процесса наиболее эффективным методом комбинированной терапии с применением ДЛТ могло быть проведение неоадъювантной, конкурентной и длительной адъювантной (не менее 2 лет) ГТ. Проведение ДЛТ в самостоятельном режиме в данном случае не показано, поскольку приводит к ухудшению выживаемости больных.

В последнее время все больше внимания уделяется хирургическому аспекту при проведении лечения больных данного контингента. Если принимать во внимание возраст пациента и высокие показатели ожидаемой продолжительности жизни, а также сопоставимые результаты хирургического и гормонолучевого лечения больных РПЖ группы высокого риска, на основании результатов ряда исследований данному пациенту может быть предложена РПЭ с расширенной ТЛАЭ. Известно, что у 13–27 % больных с клинически местно-распространенным процессом при гистологическом исследовании определяется локализованный РПЖ. Кроме того, ряд работ продемонстрировал удовлетворительные показатели выживаемости у больных pT3aR0, сопоставимые с таковыми при pT2 [7].

У данного пациента отмечается высокий риск наличия метастазов в ЛУ, в связи с чем требуется выполнение расширенной ТЛАЭ. Это заключение подтверждено результатами многочисленных исследований, свидетельствующих о низкой диагностической эффективности стандартной ТЛАЭ. Так, по результатам исследований, в том числе основанных на данных лимфографии, до 50 % метастатических ЛУ остаются не верифицированными при выполнении стандартной ТЛАЭ [8–10]. Кроме того, согласно данным некоторых работ расширенная ТЛАЭ может быть ассоциирована с лучшими показателями выживаемости больных,

особенно в группе высокого риска [11]. Таким образом, РПЭ с расширенной ТЛАЭ служит оправданным методом терапии у наблюдаемого пациента.

Результаты лечения при проведении неoadъювантной ГТ перед РПЭ изучались в ряде исследований. Согласно данным проспективных рандомизированных исследований проведение ГТ перед РПЭ не оказывает влияния на выживаемость. Так, было показано, что неoadъювантная ГТ приводит к уменьшению объема ПЖ на 30–50 %, а также к снижению уровня ПСА на 40–90 % и не влияет на увеличение частоты осложнений при операции. Использование андрогенной аблации до хирургического вмешательства при локализованных опухолях способствует снижению частоты выявления положительных краев резекции на 18–37 % и уменьшению категории рТ, но не влияет на ОВ, РСВ и БРВ. ГТ у больных местно-распространенным РПЖ не приводит даже к снижению риска положительного хирургического края и не способствует увеличению показателей выживаемости пациентов. По данной причине проведение неoadъювантной ГТ перед РПЭ не показано [12–14].

Клиническое наблюдение 1 (часть II). Больному в октябре 2006 г. выполнена РПЭ с расширенной ТЛАЭ. Результаты гистологического исследования: в обеих долях — мелкоацинарная аденокарцинома с индексом Глисона 8 (4 + 4), инвазивным ростом в клетчатку справа, инфильтрацией основания семенных пузырьков; положительный край 3 мм в области заднебазальных отделов ПЖ справа; удалено 35 ЛУ, в 2 obturatorных ЛУ слева метастазы без инвазии капсулы узлов.

Вопрос. Какова оптимальная тактика лечения у данного пациента?

Варианты решений и распределение ответов аудитории:

1. Адъювантная ДЛТ — 34,3 % ответов.
2. Адъювантная ГТ — 31,4 %.
3. Адъювантная ДЛТ + ГТ — 31,4 %.
4. Наблюдение — 2,9 %.

Основная проблема лечения местно-распространенного и лимфогенно-диссеминированного РПЖ (стадии Т3а–Т3бN0–1M0) заключается в высокой вероятности развития локорегионарного рецидива или появления отдаленных метастазов. Целесообразность хирургического лечения местно-распространенных форм РПЖ остается спорной, так как при этом значительно повышается вероятность выполнения нерадикального вмешательства, и, как следствие, снижаются БРВ и РСВ больных. Тем не менее ряд исследований показал обнадеживающие результаты при применении РПЭ у больных местно-распространенным процессом. Наличие метастазов в ЛУ у пациентов с РПЖ после хирургического лечения существенно ухудшает прогноз заболевания, приводит к снижению показателей выживаемости и часто требует назначения немедлен-

ной адъювантной ГТ. Одной из первых работ, посвященных оценке эффективности адъювантной ГТ после РПЭ стало исследование Е.М. Messing и соавт., выполненное на базе 36 клиник США и включившее 98 пациентов с лимфогенно-диссеминированным РПЖ, которым выполнена РПЭ по поводу клинически локализованного процесса [15]. ОВ (отношение рисков (ОР) 1,84; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,01–3,35, $p = 0,04$), РСВ (ОР 4,09; 95 % ДИ 1,76–9,49, $p = 0,0004$), а также БРВ (ОР 3,42; 95 % ДИ 1,96–5,98, $p < 0,0001$) в группе немедленной ГТ были достоверно выше, чем в группе отсроченного лечения: ОВ — 72,4 и 49 %, РСВ — 87,2 и 56,9 % соответственно. Таким образом, исследование показало явные преимущества немедленной ГТ золадексом у больных лимфогенно-диссеминированным РПЖ после РПЭ и ТЛАЭ по сравнению с отсроченным лечением. В ходе другого исследования, проведенного в клинике Майо, также продемонстрировано преимущество комбинированного лечения у больных с метастатическим поражением ЛУ, перенесших РПЭ и ТЛАЭ [16]. В ретроспективный анализ включено 289 больных с наличием метастазов в ЛУ после РПЭ. Немедленная адъювантная ГТ назначена 80 % больных, отсроченная при возникновении прогрессирования — 20 % пациентов. Медиана периода наблюдения составила 15 лет. Пятнадцатилетняя РСВ в группе немедленной ГТ составила 75 %, в группе отсроченного лечения — 58 % ($p < 0,001$), ОВ — 52 и 40 % соответственно. Преимущество адъювантной ГТ у больных с наличием метастазов в ЛУ после РПЭ подтверждено и другим рандомизированным исследованием [17].

Адъювантная ДЛТ с ГТ также может быть возможным вариантом лечебной тактики у данного пациента, так как исследования, посвященные изучению эффективности адъювантной ДЛТ у больных с наличием местно-распространенного процесса после РПЭ, продемонстрировали эффективность указанного метода, в том числе при неопределяемом после операции уровне ПСА. Так, в рандомизированном исследовании ARO-96-02, включавшем 307 больных местно-распространенным РПЖ, в том числе с наличием положительного хирургического края, оценивали эффективность адъювантной ДЛТ после РПЭ. Исследование продемонстрировало достоверные преимущества адъювантной ДЛТ после РПЭ в увеличении БРВ по сравнению с отсроченной терапией [18].

Клиническое наблюдение 1 (часть III). Через 1 мес после операции уровень ПСА у больного составил 0,02 нг/мл. Больному назначена адъювантная ГТ золадексом длительностью 3 года, проводившаяся с ноября 2006 по август 2009 г. При обследовании в августе 2009 г. уровень ПСА составил 0,0 нг/мл. По результатам МРТ данных, подтверждающих развитие рецидива, нет. ГТ завершена, проводилось динамическое наблюдение. В июле 2010 г.

(через 10 мес после окончания ГТ) уровень ПСА составил 0,3 нг/мл. В октябре 2010 г. уровень ПСА составил 0,5 нг/мл, в декабре 2010 г. — 0,9 нг/мл, период удвоения равнялся 3,3 мес. При МРТ возникло подозрение на рецидив в зоне везикоуретрального анастомоза. Данные ТРУЗИ и ПРИ: изменений нет. По данным скинтиграфии скелета — очагов гиперфиксации РФП не выявлено. Проведена биопсия зоны анастомоза (4 точки): в фиброзной ткани — рост аденокарциномы.

Вопрос. Какова оптимальная тактика лечения у данного пациента?

Варианты решений и распределение ответов аудитории:

1. Наблюдение — 0 %.
2. ДЛТ — 35,3 %.
3. ГТ — 5,9 %.
4. ДЛТ + ГТ — 58,8 %.

Согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов ДЛТ показана при местном рецидиве после РПЭ только у больных с уровнем ПСА < 1,5 нг/мл. При концентрации ПСА > 1,5 нг/мл, как правило, применяют немедленную или отсроченную ГТ. В данном случае спасительная ДЛТ может быть эквивалентной адьювантной ДЛТ у больных местно-распространенным РПЖ с нулевыми значениями ПСА. Действительно, результаты крупных рандомизированных исследований продемонстрировали эффективность спасительной ДЛТ у больных с наличием рецидива в зоне операции в виде увеличения показателей БРВ минимум на 15 % по сравнению с контрольной группой отсроченного лечения. При этом достоверные преимущества данного вида терапии наблюдались только при уровне ПСА, не превышающем 1,0–1,5 нг/мл [19, 20].

Клиническое наблюдение 1 (часть IV). В январе-феврале 2011 г. больному проведена ДЛТ на область зоны анастомоза с суммарной очаговой дозой (СОД) 68 Гр, одновременно начата ГТ золадексом. После окончания ДЛТ уровень ПСА составил 0,0 нг/мл. Терапия золадексом закончена 01.2012. В сентябре 2012 г. уровень ПСА равнялся 0,0 нг/мл.

Клиническое наблюдение 2

Клиническое наблюдение 2 (часть I). Больной, 64 лет, предъявляет жалобы на учащенное мочеиспускание (ночью до 3 раз), вялую струю мочи. Уровень ПСА — 56 нг/мл. Данные ПРИ: ПЖ значительно увеличена, бугристая, в левой доле пальпируется узел каменистой плотности. ТРУЗИ: объем ПЖ — 95 см³, в левой доле гипэхогенный узел с признаками выхода за контур. Произведена биопсия из 12 точек. По результатам гистологического исследования в 9 из 12 фрагментов верифицирована аденокарцинома, индекс Глисона 7 (4 + 3). При КТ малого таза данных об увеличении та-

зовых ЛУ нет. Результаты скинтиграфии скелета: очаговой патологии костей нет. Из сопутствующей патологии у пациента определяется ишемическая болезнь сердца, стенокардия напряжения, II функциональный класс, гипертоническая болезнь II стадии.

Вопрос. Какова оптимальная тактика лечения у данного пациента?

Варианты решений и распределение ответов аудитории:

1. РПЭ + расширенная лимфаденэктомия — 21,2 %.
2. ДЛТ — 45 %.
3. ГТ — 30,3 %.
4. Криоабляция — 0 %.
5. ТУР + HIFU-терапия (высокоинтенсивным фокусированным ультразвуком — 3 %.

Клиническое наблюдение 2 (часть II)

Вопрос. Какую тактику комбинированного лечения вы предложите?

Варианты решений и распределение ответов аудитории:

1. Неoadьювантная и сопутствующая ГТ — 53,6 %.
2. Неoadьювантная и адьювантная ГТ — 35,7 %.
3. Адьювантная ГТ — 3,6 %.
4. Самостоятельная ДЛТ — 7,1 %.

На консилиуме была выбрана ДЛТ. Как уже было отмечено выше, ДЛТ в комбинации с неoadьювантной, конкурентной и длительной адьювантной ГТ является стандартным подходом в данной клинической ситуации. Целесообразность применения неoadьювантного гормонального лечения у больных местно-распространенным РПЖ при планировании проведения ДЛТ обоснована результатами экспериментальных и рандомизированных исследований, показавших, что неoadьювантная ГТ приводит к увеличению эффективности ЛТ за счет снижения числа клеточных клонов, которые уничтожаются при ДЛТ, а также за счет индукции апоптоза при сочетании гормонального и лучевого воздействия путем перехода клеток в S-фазу, что усиливает цитотоксическое действие облучения. Кроме того, неoadьювантная ГТ приводит к существенному уменьшению объема опухоли и соответственно объема облучения, что сопровождается снижением числа осложнений. Так, 3-месячная неoadьювантная терапия агонистами ЛГРГ приводит к уменьшению объема ПЖ на 37 %, что снижает лучевую нагрузку на мочевой пузырь на 46 % и прямую кишку на 18 % [21].

Клиническая эффективность применения неoadьювантной ГТ перед ДЛТ изучали в ходе 3 рандомизированных исследований. Протокол RTOG 86-10 был первым исследованием III фазы, в котором больных рандомизировали в группу комбинированного лечения (короткий курс ГТ до и во время ДЛТ) и только лучевого лечения [22]. Смертность от РПЖ в течение

10 лет была достоверно меньше ($p = 0,01$) в группе комбинированного лечения (23,3 %, 95 % ДИ 17,6–29,1) по сравнению с группой только ДЛТ (35,6 %, 95 % ДИ 29,2–42,0). Частота развития биохимического прогрессирования в течение 10 лет также значительно ниже ($p < 0,0001$) оказалась при проведении неоадьювантной ГТ по сравнению с ДЛТ: 65,1 % (95 % ДИ 58,6–71,6) и 80,0 % (95 % ДИ 74,7–85,4) соответственно. Десятилетняя БРВ при проведении комбинированного лечения также статистически достоверно превышала таковую в группе только лучевого лечения: 11,2 % (95 % ДИ 7,0–15,6) и 3,4 % (95 % ДИ 1,0–5,8) ($p < 0,0001$). В то же время 10-летняя ОВ в обеих исследуемых группах достоверно не различалась и составила 42,6 % (95 % ДИ 35,9–49,3) в группе комбинированного лечения и 33,8 % (95 % ДИ 27,5–40,1) в группе ДЛТ ($p = 0,12$). Несмотря на то, что различия в ОВ не достигли статистической достоверности, авторы подчеркивают клинические преимущества неоадьювантной ГТ, которые особенно выражены при анализе частоты развития метастазов. В исследовании Canadian Urologic Oncology Group, включавшем 208 больных местно-распространенным РПЖ, также сравнивали эффективность комбинированного лечения с применением неоадьювантной ГТ и последующей ДЛТ и только лучевого лечения [23]. При сроках наблюдения 18–36 мес в группе неоадьювантной ГТ отмечены более высокие по сравнению с группой только ДЛТ показатели выживаемости без признаков клинического прогрессирования (71 и 49 % соответственно, $p = 0,019$) и выживаемости без признаков биохимического прогрессирования (47 и 22 % соответственно, $p = 0,001$). Крупное исследование по изучению эффективности комбинированного лечения с применением неоадьювантной ГТ с последующей ДЛТ проведено Trans-Tasman Radiation Oncology Group (TROG 96.01) [24]. В протокол было включено 818 больных местно-распространенным РПЖ. Исследование TROG 96.01 показало, что 3-месячная неоадьювантная ГТ перед и во время ДЛТ достоверно увеличивает БРВ больных и снижает вероятность назначения дополнительной спасительной терапии, а проведение ГТ в течение 6 мес позволяет улучшить показатели РСВ больных. Таким образом, рандомизированные исследования показали клиническое преимущество применения неоадьювантной ГТ перед ДЛТ, которое реализуется в снижении смертности от РПЖ и увеличении БРВ, а также ОВ у больных высокодифференцированными опухолями.

Клиническое наблюдение 2 (часть III). Перед ДЛТ с целью оценки состояния тазовых ЛУ больному выполнена лапароскопическая ТЛАЭ, удалено 24 ЛУ, метастазов не выявлено. Проведена неоадьювантная ГТ в течение 3 мес. В сентябре-октябре 2006 г. больному проведена ДЛТ с СОД 72 Гр. В дальнейшем назначена адьювантная

ГТ золадексом. Уровень ПСА через 3 мес после ДЛТ составил 0,1 нг/мл.

Вопрос. Какова длительность адьювантной ГТ?

Варианты решений и распределение ответов аудитории:

1. 6 мес — 33,3 %.
2. 1 год — 13,3 %.
3. 2 года — 16,7 %.
4. 3 года — 30 %.
5. До прогрессирования — 6,7 %.

Эффективность длительной адьювантной ГТ после ДЛТ у больных РПЖ подтверждена результатами нескольких крупных рандомизированных исследований, что было отмечено выше. В проведенных исследованиях по изучению эффективности адьювантной ГТ после ДЛТ применяли различные по длительности курсы антиандрогенной терапии. В протоколах RTOG 85-31 ГТ проводили в течение длительного времени: до прогрессирования опухолевого процесса, отказа больного от лечения или прекращения терапии по каким-либо другим причинам. В исследованиях EORTC 22863 и RTOG 9202 больные получали гозерелин соответственно 3 и 2 года после ДЛТ. В данных исследованиях при проведении длительной адьювантной ГТ показано достоверное улучшение показателей не только БРВ, но и ОВ больных местно-распространенным и низкодифференцированным РПЖ. Чтобы сравнить эффективность 6-месячной и длительной ГТ, было инициировано исследование EORTC 22961, основной целью которого было установить, влияет ли длительность ГТ на выживаемость пациентов после проведения ДЛТ. Больных рандомизировали на 2 группы: в 1-й проводили ДЛТ в дозе 70 Гр в сочетании с 6-месячным курсом ГТ в режиме максимальной андрогенной блокады, во 2-й группе после 6 мес антиандрогенной терапии дополнительно проводили ГТ агонистом ЛГРГ на протяжении 2,5 лет. Таким образом, сравнивали эффективность 6- и 3-летней адьювантной ГТ. В исследование было включено 970 пациентов. При медиане наблюдения 5,2 года 5-летняя ОВ составила 85,3 % в группе длительной ГТ и 80,6 % — в группе краткосрочной ГТ. Достоверно больше в группе длительной адьювантной ГТ по сравнению с коротким курсом была также выживаемость без признаков клинического (81,8 и 68,9 % соответственно) и биохимического (78,3 и 58,9 %) прогрессирования. Таким образом, протокол EORTC 22961 подтвердил данные предыдущих исследований о более высокой выживаемости больных, которым проводится длительная адьювантная ГТ после ДЛТ [25].

Клиническое наблюдение 2 (часть IV). Больному проводилась адьювантная ГТ золадексом с октября 2006 по август 2009 г. Уровень ПСА в сентябре 2009 г. равнялся 0,2 нг/мл.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Yossepowitch O., Eggener S.E., Bianco F.J. Jr et al. Radical prostatectomy for clinically localized, high risk prostate cancer: critical analysis of risk assessment methods. *J Urol* 2007;178(2):493–9.
2. D'Amico A.V., Whittington R., Malkowicz S.B. et al. Pretreatment nomogram for prostate-specific antigen recurrence after radical prostatectomy or external-beam radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17(1):168–72.
3. 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.
4. 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.
5. Bolla M., Gonzalez D., Warde P. et al. Improved survival in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and goserelin. *N Engl J Med* 1997;337(5):295–300.
6. Hanks G.E., Lu J., Machtay M. et al. RTOG protocol 92-02: A phase III trial of the use of long term androgen suppression following neoadjuvant hormonal cytotoreduction and radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000;19:1284.
7. Ward J.F., Slezak J.M., Blute M.L. et al. Radical prostatectomy for clinically advanced (cT3) prostate cancer since the advent of prostate-specific antigen testing: 15-year outcome. *BJU Int* 2005;95(6):751–6.
8. Weckermann D., Hamm M., Dorn R. et al. Sentinel lymph node dissection in prostate cancer. Experience after more than 800 interventions. *Urologe A* 2006;45(6):723–7.
9. Klevecka V., Musch M., Roggenbuck U. et al — Extended pelvic node dissection allows better identification of lymph node metastasis in patients with clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2006;175:450.
10. Heidenreich A., Von Klobloch R., Varga Z. et al. Extended pelvic lymphadenectomy in men undergoing radical retropubic prostatectomy (RRP) — an update on > 300 cases. *J Urol* 2004;171:312.
11. Bader P., Burkhard F.C., Markwalder R., Studer U.E. Disease progression and survival of patients with positive lymph nodes after radical prostatectomy. Is there a chance of cure? *J Urol* 2003;169(3):849–54.
12. Schulman C.C., Debruyne F.M., Forster G. et al. 4-Year follow-up results of a European prospective randomized study on neoadjuvant hormonal therapy prior to radical prostatectomy in T2-3N0M0 prostate cancer. European Study Group on Neoadjuvant Treatment of Prostate Cancer. *Eur Urol* 2000; 38(6):706–13.
13. Soloway M.S., Pareek K., Sharifi R. et al. Neoadjuvant androgen ablation before radical prostatectomy in cT2bNxMo prostate cancer: 5-year results. *J Urol* 2002;167(1):112–6.
14. Gleave M.E., Goldenberg S.L., Chin J.L. et al. Randomized comparative study of 3 versus 8-month neoadjuvant hormonal therapy before radical prostatectomy: biochemical and pathological effects. *J Urol* 2001;166(2):500–6.
15. 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.
16. Ghavamian R., Bergstralh E.J., Blute M.L. et al. Radical retropubic prostatectomy plus orchiectomy versus orchiectomy alone for pTxN+ prostate cancer: a matched comparison. *J Urol* 1999;161:1223–8.
17. Dorff T.B., Flaig T.W., Tangen C.M. et al. Adjuvant androgen deprivation for high-risk prostate cancer after radical prostatectomy: SWOG S9921 study. *J Clin Oncol* 2011; 29(15):2040–5.
18. Wiegel T., Bottke D., Steiner U. et al. Phase III postoperative adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy compared with radical prostatectomy alone in pT3 prostate cancer with postoperative undetectable prostate-specific antigen: ARO 96-02/AUO AP 09/95. *J Clin Oncol* 2009;27:2924–30.
19. Bolla M., Van Poppel H., Collette L. et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomized controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet* 2005;366:572–8.
20. Nudell D.M., Grossfeld G.D., Weinberg V.K. et al. Radiotherapy after radical prostatectomy: treatment outcomes and failure patterns. *Urology* 1999;54(6):1049–57.
21. Zietman A.L., Prince E.A., Nakfoor B.M. et al. Androgen deprivation and radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 38(5):1067–70.
22. Roach M. 3rd, Bae K., Speight J. et al. Short-term neoadjuvant androgen deprivation therapy and external-beam radiotherapy for locally advanced prostate cancer: long-term results of RTOG 8610. *J Clin Oncol* 2008; 26(4):585–91.
23. Porter A.T., Elhilali M., Manji M. et al. A phase III randomized trial to evaluate the efficacy of neoadjuvant therapy prior to curative radiotherapy in locally advanced prostate cancer patients. A Canadian Urologic Oncology Group study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997;16 (Abstr. 1123).
24. Denham J.W., Steigler A., Lamb D.S. et al. Short-term androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: results from the Trans-Tasman Radiation Oncology Group 96.01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2005; 6(11):841–50.
25. Bolla M., de Reijke T.M., Van Tienhoven GEORTC Radiation Oncology Group and Genito-Urinary Tract Cancer Group. Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer. *N Engl J Med* 2009;360(24):2516–27.