

# Неоадьювантная гормональная терапия рака предстательной железы

## The neoadjuvant hormonal therapy in prostate cancer treatment

(literature review)

A.V. Sivkov, A.A. Zhernov,  
V.N. Oshchepkov, N.G. Keshishev

Radical prostatectomy – is one of the main methods of the treatment for prostate cancer. One of undecided is a problem of the possibility and practicability of the prostatectomy for locally advanced prostate cancer. Some authors recommend conservative (external beam or hormonal) treatment. The other studies demonstrate the advantage of the operative method for T3 tumors. Presented meta-analysis has shown that combination neoadjuvant hormonal therapy with surgery does not provide the statistical significant advantage in clinical outcome. According to published data, the main advantage of the using to combinations hormonal therapy and radical operation is considered possibility of the positive surgical margin reduction.

Four studies, came in meta-analysis and comprised of the general 1865 patients, have shown that hormonal treatment before external beam therapy increasing the disease free period.

Necessary to note that in majority publication about neoadjuvant hormonal therapy results are analysed relatively small number patient with locally advanced prostate cancer. Besides, patients were divided on cohorts only on treatment method, herewith formed groups were not shown uniform, since in each different progression risk tumors were present. The questions remain undecided about use analogue LHRH as single agent or with antiandrogens, as well as about duration of hormonal treatment. The other important area of the current clinical studies includes the determination role of combination hormones and beam therapy, as well as mode androgen deprivation in combinations with modern chemotherapy.

*А.А. Жернов, А.В. Сивков, В.Н. Ощепков, Н.Г. Кешисhev*

*ФГУ «НИИ урологии Росмедтехнологий», Москва*

**Р**ак предстательной железы (РПЖ) является актуальной проблемой современной онкологии. В большинстве стран эта опухоль относится к самым распространенным злокачественным новообразованиям среди мужского населения [1, 2]. В России частота возникновения РПЖ также стремительно возрастает. Если в 2004 г. выявлено 15 238 новых случаев этого заболевания, то в 2008 г. в нашей стране было уже 20 887 вновь заболевших мужчин (+37,1%). Стандартизованный показатель заболеваемости за это же время увеличился с 18,1 до 33,6 на 100 000 населения или на 85,6%! [3]. В 2008 г. у 44% всех впервые выявленных больных раком предстательной железы выявлен локализованный процесс (I-II стадия), у 35,4% – III стадия, а у 19% – IV стадия [3]. Таким образом, почти половина всех пациентов с опухолями простаты может быть подвергнута радикальному местному лечению [4].

Оперативное лечение рака предстательной железы – радикальная простатэктомия (РПЭ) – является одним из основных методов лечения, который позволяет добиться хороших показателей выживаемо-

сти [2, 4, 5, 6]. Несмотря на то что в российских, а особенно в зарубежных клиниках накоплен большой опыт выполнения РПЭ, ряд вопросов остается спорным. Одной из нерешенных является проблема возможности и целесообразности выполнения РПЭ большим с местно-распространенными стадиями РПЖ. Некоторые авторы, основываясь на результатах своих наблюдений, рекомендуют при местно-распространенной опухоли предстательной железы применять консервативное (лучевое или гормональное) лечение [2, 4]. Другие исследования демонстрируют преимущества оперативного метода лечения больных РПЖ со стадией Т3 [4, 7].

За последние десятилетия появилось много работ, посвященных оценке роли неоадьювантной гормональной терапии (НГТ) в повышении радикализма и улучшении результатов РПЭ или дистанционной лучевой терапии (ДЛТ). Отметим, что однозначного взгляда на целесообразность проведения предоперационной андрогенной депривации не выработано [4].

Понятие неоадьювантной гормональной терапии впервые было предложено в 1944 г. В.В. Vallet [5], который выполнял радикальную

промежностную простатэктомию пациентам, предварительно подвигнутым двухсторонней орхихтомии. В 1964 г. W.W. Scott сообщил ободряющие данные о безрецидивной выживаемости у больных распространенным РПЖ, получавших эндокринную терапию перед радикальной простатэктомией [6].

Однако билатеральная орхидэктомия и эстрогенотерапия сопровождаются большим количеством побочных эффектов, поэтому эти методы не нашли широкого применения в качестве НГТ. Последние достижения фармакологии позволили синтезировать и внедрить в клиническую практику аналоги ГнРГ и нестероидные антиандрогены. В связи с этим вновь возник интерес к предоперационной андрогенной депривации.

После первичного изучения в 1976 г. лейпролелина, которое показало, что данный агонист ГнРГ может быть использован для лечения гормонально-зависимых опухолей [8], многие его аналоги были синтезированы и протестированы при лечении рака простаты [9, 10], а также других гормонозависимых доброкачественных [11, 12] и злокачественных заболеваний [13].

В 1996 г. опубликованы результаты открытого многоцентрового проспективного клинического исследования E. Kienle et al., в котором оценивались эффективность и безопасность лейпролелина ацетат-депо (Люкрин Депо) при лечении 205 пациентов с распространенным раком простаты [14]. В результате 45-месячного периода наблюдения было доказано, что 3,75 мг Люкрин Депо при ежемесячном введении эффективно подавляют уровень сывороточного тестостерона до посткастрационных значений. При этом у 13,7% больных, получающих монотерапию лейпролелином, отмечена полная регрессия, у 41,2% – частичная регрессия, а 40,2% пациентов достигли стабилизации процесса, и лишь у 2-х больных наблюдалась

прогрессия заболевания [14].

В 2009 г. M.D. Shelley et al. обобщили результаты мета-анализа рандомизированных исследований по неoadъювантной гормональной терапии локализованного и местнораспространенного рака предстательной железы, опубликованных с 1966 по 2007 гг. [15]. Всего авторы обнаружили 94 статьи, но только 14 исследований имели сопоставимые данные и были включены в мета-анализ. Результаты комбинированного (НГТ+РПЭ) и хирургического лечения РПЖ сравнивались в 10 из них. Показатели общей выживаемости оценивались в трех публикациях [16-18].

В исследовании C.C. Schulman et al. при лечении 402 пациентов со стадиями РПЖ T2-T3N0M0 различий в общих показателях выживаемости не получено. Четырехлетняя выживаемость составила 93% для больных, получавших перед операцией максимальную андрогенную блокаду (МАБ) и 95% для пациентов, которым была выполнена только РПЭ ( $p = 0,64$ ) [16].

L.H. Klotz et al. при 6-летнем наблюдении за 213 больными локализованным РПЖ не обнаружили значимых различий в общей выживаемости ( $p = 0,38$ ). Согласно полученным данным, показатель 5-летней выживаемости для группы с предоперационной гормональной терапией составил 88,4%, а для группы оперативного лечения – 93,9% [17].

G. Aus et al. оценили результаты лечения 126 пациентов со стадиями T1a-T3bNxM0, которые были рандомизированы в группы по 63 человека и наблюдались 7 лет. Эти авторы также не обнаружили статистически значимого различия в показателях общей выживаемости ( $p = 0,513$ ) [18].

Указанные выше работы доказывают, что комбинация НГТ с простатэктомией не обеспечивает статистически значимого преимущества в показателях выживаемости

по сравнению с оперативным лечением РПЖ [15].

В пяти публикациях анализировалась безрецидивная выживаемость [16-20] в сроки от 6 месяцев [19] до 7 лет [18]. Самый большой период наблюдения описали Aus et al., которые не выявили значимого различия в показателях выживаемости без биохимического прогрессирования ПСА: 49,8% для комбинированного лечения и 51,5% для простатэктомии ( $p = 0,588$ ) [18].

L.H. Klotz et al. при медиане наблюдения 5,75 лет также не обнаружили значимых различий в показателях 5-летней выживаемости без биохимического рецидива между исследуемыми группами: 60,2% для предоперационной гормональной терапии и 68,2% для оперативного лечения ( $p = 0,73$ ) [17].

Исследование M. Soloway et al., включавшее 303 пациентов с клинической стадией T2bNXM0, описывающее 5-летнюю выживаемость без биохимического рецидива, также не выявило значительных различий между показателями в исследуемых группах: 64,8% для НГТ против 67,6% для простатэктомии ( $p = 0,663$ ) [20].

C.C. Schulman et al. оценили 4-летний показатель частоты прогрессии ПСА у пациентов со стадией T2-T3N0M0 и не выявили различий в показателях безрецидивной выживаемости: 26 vs 33% соответственно ( $p = 0,18$ ) [16].

Таким образом, ни в одной из представленных публикаций не найдено статистически значимых различий в безрецидивной выживаемости между основной и контрольной группами.

Основным преимуществом применения комбинации гормональной терапии и радикальной операции считается возможность уменьшения частоты положительного хирургического края и повышения радикальности простатэктомии при местнораспространенных стадиях РПЖ. ■

Согласно опубликованным данным, опухолевый рост по линии резекции встречался реже у пациентов, получающих НГТ по сравнению с теми, кто перенес только РПЭ. Кроме того, частота прорастания капсулы [16, 17, 21, 22] и поражения лимфоузлов [16, 17, 19-21] была выше в группах пациентов, не получавших НГТ [15].

В то время как многоцентровое исследование M. Soloway et al., включающее больных РПЖ со стадией Т3b, определило снижение частоты поражения семенных пузырьков в группе с НГТ, исследование L.H. Klotz et al. не обнаружило статистически значимых различий между подобными группами [17, 20].

В исследовании F. Labrie et al., при применении максимальной андрогенной блокады перед РПЭ в группе, включавшей 71 пациента, получено снижение частоты положительного хирургического края до 13% по сравнению с 38% в группе из 90 мужчин, которым проводилось только оперативное лечение [22].

Два исследования сравнивали длительные (6 и более месяцев) и короткие (3 месяца) курсы НГТ [23, 24], а M.V. Gleave et al. [25] оценили 3-х и 8-месячные циклы гормонотерапии. При мета-анализе данных всех трех исследований (всего 805 пациентов) показано значимое уменьшение показателя частоты опухолевого роста по линии резекции при применении длительной НГТ [15]. Показатель частоты прорастания капсулы также был значимо лучше при использовании продолжительной андрогенной депривации [15]. Исходя из вышеописанного, можно утверждать, что неoadъювантная гормональная терапия способствует снижению частоты выполнения нерадикальных операций.

Четыре исследования, вошедшие в мета-анализ и включившие в общей сложности 1865 больных, изучали роль НГТ перед применением дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) [26-29]. У всех пациентов

наблюдался локализованный или местно-распространенный РПЖ (Т1-Т4) с или без поражения лимфоузлов, с умеренной или высокой оценкой по Глисон (7 или выше).

J.W. Denham et al. [29] при лечении 712 пациентов сравнивали результаты комбинированного применения НГТ одновременно с ДЛТ в течение 3 и 6 месяцев с результатами использования только лучевой терапии, J.Laverdiere et al. [27] – НГТ в течение 3-х месяцев перед ДЛТ, а M.V. Pilepich et al. [26] – НГТ в течение 2-х месяцев перед и затем во время ДЛТ (456 больных). В дополнение, исследование J. Crook et al. [28] сравнило результаты 3-х и 8-и месячных курсов НГТ перед ДЛТ (402 пациента). В работе Pilepich не было получено значимого улучшения общей 8-летней выживаемости между НГТ и контрольной группами: 53 vs 44% ( $p = 0,10$ ). Однако J.W. Denham et al. сообщили, что 10-летняя общая выживаемость в группе получавшей НГТ была выше (43 vs 34%), хотя указанные различия и оказались статистически незначимыми ( $p = 0,12$ ).

Тем не менее, при исследовании биохимической безрецидивной выживаемости J.W. Denham et al. продемонстрировали улучшение 5-летнего показателя для пациентов, получавших 3-месячную андрогенную депривацию, по сравнению с группой без гормонотерапии [29]. В работе J. Laverdiere et al. 7-летний показатель биохимической безрецидивной выживаемости составил 42% для контрольной группы и 66% – для группы с НГТ ( $p = 0,009$ ). Всего под наблюдением автора было 303 пациента [27]. Аналогично, в исследовании M.V. Pilepich 8-летний показатель биохимической безрецидивной выживаемости достиг 24% в группе НГТ и 10% – в контрольной группе ( $p < 0,0001$ ). Также было получено статистически значимое улучшение 8-летней клинической безрецидивной выживаемости в группе НГТ (33 vs 21%,  $p = 0,004$ ) [26].

Обобщая представленные данные, можно утверждать, что гормональное лечение перед лучевой терапией значительно улучшает показатели клинической и биохимической безрецидивной выживаемости.

Несмотря на то что в России радикальную простатэктомию выполняют уже не первое десятилетие, работ, в которых была бы проведена комплексная оценка ближайших и отдаленных результатов у больных как локализованным, так и местно-распространенным РПЖ, немного. Имеются данные, опубликованные Б.Я. Алексеевым (2006 г.), который не обнаружил статистически значимого улучшения в показателях частоты экстракапсулярной инвазии и положительного хирургического края в группе больных, получающих комбинированное лечение с использованием НГТ и РПЭ [4]. Кроме того, выявлено достоверное увеличение числа рецидивов и частоты развития клинического прогрессирования в группе предоперационной гормональной терапии. Автор объясняет подобное преимущество хирургического лечения перед комбинированным тем, что НГТ проводилась больным с неблагоприятными факторами прогноза, а также неоднородностью этой группы по методам и режимам эндокринной терапии [4].

Необходимо отметить, что в большинстве публикаций о результатах неoadъювантной гормональной терапии анализируются данные о лечении сравнительно небольшого числа пациентов с местно-распространенными стадиями РПЖ. Кроме того, пациенты делились на когорты по методу лечения (ДЛТ, РПЭ и НГТ), при этом сформированные группы не являлись однородными, так как в каждой из них присутствовали больные разной степени риска прогрессирования опухоли.

Нерешенными остаются во- ■

просы об использовании аналогов ГнРГ как единственного агента или их комбинации с антиандрогенами, а также о длительности гормональной терапии. Другая важная область текущих клинических исследований включает определение роли НГТ при брахитерапии и дистанционной лучевой терапии, а также режимов андрогенной депривации в комбинации с современной химиотерапией.

Таким образом, изучение представленных публикаций позволило нам сделать следующие выводы.

1. Определение роли неoadъювантной терапии при лечении локализованного и местно-распространенного рака предстательной железы является актуальным для современной онкоурологии.

2. Комбинация НГТ с простатэктомией не обеспечивает статистически значимого преимущества в выживаемости по сравнению с оперативным лечением РПЖ, однако позволяет уменьшить показатель частоты опухолевого роста по линии резекции и способствует снижению количества нерадикальных операций.

3. Гормональное лечение перед лучевой терапией РПЖ значительно улучшает показатели клинической и биохимической безрецидивной выживаемости.

4. Учитывая спорные и неоднозначные данные перечисленных публикаций, имеется необходимость в проведении исследований, объединяющих репрезентативные когорты больных, применяющих стратификацию пациентов и включающих анализ данных в соответствии с группами опухолевого риска, режимами и методами применяемой гормональной терапии. ■

**Ключевые слова:** рак предстательной железы, агонисты ГнРГ, люкрин-депо, неoadъювантная гормональная терапия, радикальная простатэктомия, лучевая терапия.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аксель Е.М. Рак предстательной железы / Е.М. Аксель. М. 2002. С. 11-20.
2. Матвеев Б.П. Рак предстательной железы / Б.П. Матвеев, Б.В. Бухаркин, В.Б. Матвеев. М. 1999. 145 с.
3. Злокачественные новообразования в России в 2008 г. (заболеваемость и смертность) / Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М. ФГУ «МНИОИ им П.А. Герцена Росмедтехнологий». 2010. 256 с.
4. Алексеев Б.Я. Лечение локализованного и местно-распространенного рака предстательной железы. Дис. д-ра. мед. наук. М. 2006. 304 с.
5. Vallet B.B. Radical perineal prostatectomy subsequent to bilateral orchidectomy / B.B. Vallet // Del Me J. 1944. Vol. 16. P. 18-20.
6. Scott W.W. An evaluation of endocrine therapy plus radical prostatectomy in the treatment of advanced carcinoma of the prostate / W.W. Scott // J Urol. 1964. Vol.91. P. 97-102.
7. Fradet Y. Role of radical prostatectomy in high-risk prostate cancer / Y. Fradet // Can. J. Urol. 2002. Vol. 9 (Suppl.1). P. 8-13.
8. Endocrine-dependent rat mammary tumor regression: Use of gonadotropin-releasing hormone analog / E. Johnson // Science. 1976. Vol. 194. P. 329-330.
9. O'Brien A. Experience with leuprorelin acetate as a depot formulation for prostate cancer in a long-term follow-up study; in Jakse G, Wolff J (eds): Endokrine Therapie des fortgeschrittenen Prostatakarzi-noms / A. O'Brien, R. Grainger, M.R. Butler. Berlin, Springer, 1992. P. 73-89.
10. Fomara P. Multicenter-Studie mil Enamone' Monats-Depot – Langzeitverlaufskontrolle: in Jakse G, Wolff J (eds): Endokrine Therapie des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms / P. Fomara. Berlin. Springer. 1992. P. 91-99.
11. Experience with leuprorelin acetate depot in the treatment of fibroids: A German multicentre study / U. Cirkel [et al.] // Int J Drug Ther. 1992. Vol. 14 (supplA). P. 37-50.
12. Treatment of endometriosis with leuprorelin acetate depot: A German multicentre study / I. Gerhard [et al.] // Int J Drug Ther. 1992. Vol. 14 (suppl A). P. 3-16.
13. Clinical and endocrine effects of leuprorelin acetate in pre- and postmenopausal patients with advanced breast cancer / M. Dowsett [et al.] // Int J Drug Ther. 1992. Vol. 14 (suppl A). P. 97-103.
14. Kienle E. Efficacy and Safety of Leuprorelin Acetate Depot for Prostate Cancer / E. Kienle, G. Lübben // Urol. Int. 1996. Vol. 56 (suppl. 1). P. 23-30.
15. A systematic review and meta-analysis of randomised trials of neo-adjutant hormone therapy for localised and locally advanced prostate carcinoma / M.D. Shelley [et al.] // Cancer Treatment Reviews. 2009. Vol. 35. P. 9-17.
16. 4-year follow-up results of a European prospective randomised trial on neoadjuvant hormonal therapy prior to radical prostatectomy in T2-2N0M0 prostate cancer / C.C. Schulman [et al.] // Eur Urol. 2000. Vol. 38. P. 706-713.
17. Long-term followup of a randomised trial of 0 versus 3 months of neoadjuvant androgen ablation before radical prostatectomy / L.H. Klotz [et al.] // J Urol. 2003. Vol. 170. P. 784-91.
18. Three-month neoadjuvant hormone therapy before radical prostatectomy: a 7-year follow up of a randomised trial / G. Aus [et al.] // BJU Int. 2002. Vol. 90. P. 561-566.
19. On behalf of the neoadjuvant study group. Neoadjuvant hormone treatment with leuprolide acetate depot 3 75 mg and cyproterone acetate, before radical prostatectomy: a randomised study / D. Prezioso [et al.] // Urol Int. 2004. Vol. 72. P. 189-195.
20. Neoadjuvant androgen ablation before radical prostatectomy in cT2bNxMo prostate cancer 5-year results / M. Soloway [et al.] // J Urol. 2002. Vol. 167. P. 112-116.
21. Randomised study of neoadjuvant testicular androgen ablation therapy before radical prostatectomy in T2-2NOMO prostate cancer / B. Dalkin [et al.] // J Urol. 1996. Vol. 155. P. 1357-1360.
22. Neoadjuvant hormonal therapy: the Canadian experience / F. Labrie [et al.] // Urol. 1997. Vol. 49. P. 56-64.
23. Effects of complete androgen blockade for 12 and 24 weeks on the pathological stage and resection margin status of prostate cancer / C. Selli [et al.] // J Clin Pathol. 2002. Vol. 55. P. 508-513.
24. Prolonged neoadjuvant combined androgen blockade leads to a further reduction of prostatic tumour volume: three versus six months of endocrine therapy / T. Van Der Kwast [et al.] // Urol. 1999. Vol. 53. P. 523-529.
25. Randomised comparative study of 3 versus 8-month neoadjuvant hormone therapy before radical prostatectomy: biochemical and pathological effects / M.E. Gleave [et al.] // J Urol. 2001. Vol. 166. P. 500-507.
26. Phase III radiation oncology group (RTOG) trial 86-10 of androgen deprivation adjuvant to definitive radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate / M.V. Pilepich [et al.] // Int J Rad Oncol Biol Phys. 2001. Vol. 50. P. 1243-1252.
27. The efficacy and sequencing of a short course of androgen suppression on freedom from biochemical failure when administered with radiation therapy for T2-T3 prostate cancer / J. Laverdiere [et al.] // J Urol. 2004. Vol. 171. P. 11137-11140.
28. Report of a multicentre Canadian Phase III randomised trial of 3 months vs 8 months neoadjuvant androgen deprivation before standard-dose radiotherapy for localised prostate cancer / J. Crook [et al.] // Int J Rad Oncol Biol Phys. 2004. Vol. 60. P. 15-23.
29. Short-term androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: results from the Trans-Tasman radiation oncology group 96 01 randomised controlled trial / J.W. Denham [et al.] // Lancet Oncol. 2005. Vol. 6. P. 841-850.