

Роль гормонотерапии у больных локализованным и местно-распространенным раком предстательной железы при использовании радикальных методов лечения

В.Б. Матвеев, М.И. Волкова

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН

В 2002 г. в структуре онкозаболеваемости мужчин России рак предстательной железы (РПЖ) занимал 4-е место, или 15,5% и 1-е место по величине прироста. За последние годы отмечено снижение частоты местно-распространенных и диссеминированных опухолей и повышение доли клинически локализованного рака простаты [1].

Выбор метода лечения РПЖ определяется стадией опухолевого процесса. При локализованных формах заболевания используется два основных подхода, обеспечивающих сходные отдаленные результаты: радикальная простатэктомия и лучевая терапия. Методом выбора в лечении местно-распространенного рака простаты является облучение. Учитывая гормональную зависимость аденокарциномы предстательной железы, единственным эффективным видом лечебного воздействия при распространенных формах заболевания остается гормонотерапия, подразумевающая блокаду андрогенной стимуляции опухоли. Переход рака простаты в гормонально-резистентную фазу служит показанием к проведению химиотерапии.

Несмотря на кажущуюся простоту приведенного выше алгоритма, существует немало противоречий, касающихся выбора метода лечения практически всех стадий опухолевого процесса. Так, широко дискутируются вопросы о возможности динамического наблюдения локализованных и местно-распространенных форм заболевания без клинических проявлений, о показаниях к радикальному хирургическому вмешательству при раке простаты категории T₃, необходимости раннего проведения химио- и гормонохимиотерапии у больных группы высокого риска. Но наиболее интересным представляется вопрос о возможности улучшения результатов радикальных видов лечения путем применения неoadъювантной гормонотерапии одновременно с облучением и адъювантной гормонотерапией у пациентов с плохим прогнозом.

Аденокарцинома простаты — гормонально-зависимая опухоль, представленная тремя популяциями клеток: гормонально-чувствительными, гормонально-зависимыми и гормонально-нечувствительными. Эндокринная терапия (блокада андрогенной стимуляции опухоли) является эффективным методом лечения РПЖ. Хотя гормонотерапия

традиционно используется в качестве паллиативного подхода при распространенных формах заболевания, андрогенная блокада в сочетании с радикальными видами лечения, такими, как лучевая терапия и радикальная простатэктомия, привлекает все большее внимание исследователей.

Prayer-Galetti T. и соавт. [2] провели проспективное рандомизированное исследование, включавшее 201 больного раком простаты стадии C, и выявили, что адъювантная гормонотерапия с использованием агониста гонадотропин-рилизинг-гормона **гозерелина (золадекс)** в дозе 3,6 мг подкожно, каждые 28 дней после радикальной простатэктомии достоверно увеличивает безрецидивную выживаемость по сравнению с только хирургическим лечением у больных раком простаты из группы высокого риска.

В проспективном рандомизированном исследовании ECOG 7887 (1999), в котором участвовали 98 пациентов, продемонстрировано преимущество общей, специфической и безрецидивной выживаемости больных раком простаты T_{1–3} с регионарными метастазами (N₊), получавших длительную андрогенную абляцию (гозерелин или билатеральная орхэктомия) после радикальной простатэктомии по сравнению с пациентами, подвергнутыми только хирургическому вмешательству. Гормонотерапия у больных со стадией N₀ не приводила к улучшению результатов хирургического лечения [3].

Согласно данным 3 проспективных рандомизированных исследований, проведение неoadъювантной гормонотерапии перед радикальной простатэктомией не влияет на выживаемость. Однако использование андрогенной абляции до хирургического вмешательства при локализованных опухолях (T_{1–2}) позволяло снизить частоту позитивных краев резекции и уменьшить патологическую категорию T. Гормонотерапия у больных местно-распространенными формами заболевания (T₃) не снижала риск наличия опухолевых клеток по краю разреза [4–6].

Облучение — оптимальный метод лечения местно-распространенного РПЖ. В нескольких работах указано на повышение эффективности лучевой терапии по мере увеличения дозы облучения. Так, при аденокарциноме простаты T_{1–2} с уровнем ПСА < 10 нг/мл 4-летняя безрецидивная выживаемость при облучении в суммарной очаговой дозе

(СОД) 70 Гр составила 55%, что ниже, чем после лучевой терапии в дозе < 78 Гр (93%) [7]. В исследовании Zelefsky M. и соавт. [8] использование СОД, превышающей 75,6 Гр, при раке простаты умеренного и высокого риска позволило увеличить 5-летнюю выживаемость без признаков биохимического рецидива. Конформное облучение создает оптимальные условия для лучевого воздействия и использования более высоких доз, обеспечивает повышение частоты полных ремиссий без увеличения риска острых и отсроченных лучевых реакций [9]. Однако в большинстве завершенных исследований, посвященных лучевой терапии при РПЖ, исторически использовалась конвенционная методика облучения, в связи с чем применяли относительно низкие дозы.

Одним из важных аргументов в пользу сочетанного использования облучения и эндокринной терапии является возможность симультанного повреждения гормонально-зависимых и гормонально-независимых опухолевых клеток. В то же время медицинские радиологи полагают, что блокада деления клеток аденокарциномы снижает чувствительность опухоли к повреждающему лучевому воздействию [9].

Использование гормонального лечения перед лучевой терапией предполагает реализацию его циторедуктивного эффекта. Уменьшение объема опухолевых масс в результате гормонального воздействия, возможно, способно привести к достижению полного контроля над опухолью с помощью облучения. Было продемонстрировано, что одновременное применение гормонотерапии и лучевого лечения приводит к потенцированию противоопухолевого эффекта облучения за счет активации апоптоза. Использование гормональной терапии после курса лучевой терапии обеспечивает адъювантный эффект [10].

Для решения вопроса о сроках начала гормонального лечения и его продолжительности при облучении по поводу рака простаты проводилось несколько крупных рандомизированных исследований.

Granfors T. и соавт. изучали значение ранней гормональной терапии у больных РПЖ $T_{1-4}N_{0-3}M_0$, подвергнутых облучению. В исследование вошел 91 пациент. Всем больным выполнялась стадирующая тазовая лимфаденэктомия. Пациенты были рандомизированы на лучевую терапию (СОД 65 Гр) или облучение с предшествующей хирургической кастрацией. При этом у больных с регионарными метастазами, получавших комбинированное лечение, отмечено достоверное снижение частоты прогрессирования (с 84 до 44%) и летальности, обусловленной основным заболеванием. Статистически значимых различий результатов у пациентов с негативными лимфатическими узлами, получавших разные виды лечения, не выявлено. Авторы сделали вывод о необходимости раннего начала андрогенной депривации

у больных раком простаты с регионарными метастазами [11].

Протокол RTOG (Radiation Therapy Oncology Group — Группа лучевой терапии в онкологии) 86—10 посвящен сравнению комбинации неoadъювантной андрогенной блокады с последующей лучевой терапией и только облучения. В исследование включено 456 больных раком простаты T_{2-4} . Максимальная андрогенная блокада проводилась гозерелином (золадекс) в сочетании с нестероидным антиандрогеном флутамидом. Гормонотерапию назначали за 2 мес до лучевой терапии и отменяли после завершения облучения. Неoadъювантная андрогенная блокада обеспечила повышение частоты полных ремиссий после завершения лучевого лечения, снижение риска появления отдаленных метастазов, а также увеличение 8-летней выживаемости без признаков прогрессирования (включая ПСА > 4 нг/мл как признак рецидива) [12].

В исследование EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer — Европейская организация по исследованию и лечению рака) включено 415 больных раком простаты $T_{1-4}N_{0-1}M_0$. Пациенты рандомизированы на облучение по радикальной программе или лучевую терапию в сочетании с неoadъювантной одновременно с облучением и адъювантной гормонотерапией. Всем пациентам проводилось конвенционное облучение малого таза до СОД 50 Гр в течение 5 нед с последующей лучевой терапией на область простаты до СОД 20 Гр в течение 2 нед. В группе, рандомизированной на комбинированное лечение, андрогенная блокада достигалась путем сочетанного назначения золадекса с 1-го дня облучения в течение 3 лет и стероидного антиандрогена ципротерона ацетата за 1 нед до облучения в течение 1 мес. Средний срок наблюдения за пациентами составил 66 мес. При этом 5-летняя безрецидивная выживаемость достигала 40% в группе, получавшей только лучевую терапию, что достоверно меньше, чем 74% у больных, подвергнутых комбинированному лечению. Отмечено также значимое преимущество 5-летней общей (78 и 62% соответственно) и специфической выживаемости (94 и 79% соответственно) в группе пациентов, получавших гормонолучевую терапию по сравнению с теми, кто получал только облучение [9].

В протокол RTOG 92—02, изучавший значение продолжительности адъювантной гормональной терапии после неoadъювантной андрогенной блокады с последующим облучением, вошло 1554 больных РПЖ T_2 (поражение обеих долей), T_{3-4} , отсутствием поражения общих подвздошных и нерегионарных лимфатических узлов, категорией M_0 и уровнем ПСА до начала лечения < 15 нг/мл. Всем больным проводилась гормонолучевая терапия. За 2 мес до начала и в течение 2 мес во время облучения назна-

чали андрогенную блокаду гозерелином в сочетании с флутамидом. Лучевая терапия на область предстательной железы проводилась до СОД 65—70 Гр, на лимфатические узлы таза — 44—50 Гр. После окончания облучения, согласно результатам рандомизации, пациентам назначали дополнительную терапию гозерелином в течение 24 мес или динамическое наблюдение. При среднем сроке наблюдения 5,8 года отмечено преимущество 5-летней безрецидивной выживаемости, повышение частоты полных ремиссий, времени до появления отдаленных метастазов и биохимического рецидива у больных, получавших длительную гормонотерапию, по сравнению с группой пациентов, которым назначали кратковременную андрогенную блокаду. Специфическая выживаемость была выше после продолжительного эндокринного лечения лишь у пациентов с суммой баллов по шкале Глисона 8—10 [13].

Токсичность длительной андрогенной блокады может быть весьма выраженной, особенно у больных пожилого и старческого возраста [14]. В связи с этим D'Amico A.V. и соавт. провели проспективное рандомизированное исследование, направленное на изучение возможности сокращения продолжительности андрогенной блокады в комбинации с облучением до 6 мес без снижения эффективности лечения и выживаемости больных. В протокол включено 206 пациентов, страдающих клинически локализованным РПЖ, рандомизированных на проведение конформной лучевой терапии в монорежиме или в сочетании с андрогенной блокадой (агонист гонадотропин-рилизинг-гормона гозерелин или леупролид в сочетании с флутамидом) в течение 6 мес с момента начала облучения. При среднем сроке наблюдения 4,5 года выявлены достоверное преимущество выживаемости и снижение летальности, ассоциированной с РПЖ у пациентов, получавших комбинированное лечение, по сравнению с больными, которым проводилась только лучевая терапия. Токсичность гормонального лечения была незначительной, ее проявления купировались самостоятельно после прекращения андрогенной блокады [15].

Во всех протоколах, приведенных выше, длительность гормонотерапии выбиралась эмпирически. Хотя доказана необходимость длительной андрогенной блокады, вопрос об оптимальной продолжительности эндокринного лечения остается открытым.

В исследовании RTOG 75—06, включившем 566 мужчин с местно-распространенным и локализованным раком предстательной железы, адъювантная гормонотерапия после радикального облучения позволила увеличить частоту полных ремиссий и улучшить безрецидивную выживаемость по сравнению с лучевой терапией в монорежиме только при аденокарциноме высокой степени дифференцировки [16].

Недавно завершенный протокол RTOG 85—31 направлен на изучение адъювантного эффекта гормонотерапии с включением гозерелина у больных группы высокого риска, получавших радикальную лучевую терапию по поводу РПЖ. В исследование включено 977 пациентов. Критериями включения являлись стадии $T_{1-2}N_+$ и $T_3N_0-N_1$, а также гистологически верифицированная стадия pT_3 , положительный край резекции и инвазия в семенные пузырьки после радикальной простатэктомии. Пациентов рандомизировали на проведение облучения в сочетании с гормонотерапией гозерелином или только лучевой терапии с последующим назначением гозерелина только после регистрации рецидива. С целью исключения потенцирующего действия андрогенной депривации гормонотерапию назначали начиная с последней недели курса лучевого лечения и продолжали неопределенно долго или до появления признаков прогрессирования [10]. В инициальном анализе RTOG 85—31, результаты которого были опубликованы в 1997 г., андрогенная блокада после лучевой терапии обеспечивала достоверное повышение частоты полных ремиссий, снижение риска появления отдаленных метастазов, а также повышение безрецидивной выживаемости по сравнению с динамическим наблюдением. У больных аденокарциномой с суммой баллов по шкале Глисона 8—10 отмечено достоверное преимущество 5-летней выживаемости после адъювантной гормонотерапии по сравнению с таковой после только облучения [17]. В окончательном анализе RTOG 85—31 (2005) при среднем сроке наблюдения 7,6 года выявлено достоверное снижение частоты неполных ремиссий с 38 до 23% у больных, получавших адъювантную гормонотерапию, по сравнению с пациентами, подвергнутыми только облучению. Отмечено снижение риска появления отдаленных метастазов с 39 до 24%. Выявлено достоверное снижение опухоль-ассоциированной летальности с 22 до 16% у пациентов, получавших комбинированную терапию, по сравнению с больными, которым проводили только облучение. Кроме того, адъювантная гормонотерапия позволила достоверно увеличить общую 10-летнюю выживаемость с 39 до 49%, а безрецидивную — с 23 до 38%.

По предварительным результатам данного исследования (1997), преимущество в общей выживаемости у больных, получавших адъювантную гормонотерапию, было достоверным только при сумме баллов по шкале Глисона 8—10. В недавно завершенном исследовании (2005) доказано значимое улучшение результатов лечения за счет использования андрогенной блокады при сумме баллов по шкале Глисона > 6 . Аналогичная зависимость выживаемости от степени дифференцировки железистых

структур опухоли была подтверждена в исследовании RTOG 92—02, направленном на сравнение результатов краткосрочного и долговременного применения андрогенной абляции в сочетании с облучением при раке простаты. Напротив, в исследовании EORTC III фазы зависимость результатов лечения РПЖ от суммы баллов по шкале Глисона не подтверждена. Однако существенные различия в дизайне исследований RTOG и EORTC делают сравнение результатов протоколов затруднительным.

Существенным недостатком всех описанных исследований является отсутствие группы контроля, получавшей только эндокринное лечение, что позволило бы определить место собственно гормонотерапии при локализованном и местно-распространенном раке простаты. Ответ на данный вопрос может дать незавершенный в настоящее время протокол National Cancer Institute of Canada (Национального института рака Канады), направленный на сравнение только эндокринного лечения и максимальной андрогенной блокады в сочетании с облучением у больных РПЖ T_{3—4}N₀M₀.

Таким образом, на основании результатов 10 проспективных рандомизированных исследований можно заключить, что у отобранных групп пациентов гормонотерапия с включением агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (гозерелин) позволяет улучшить результаты радикального лечения локализованного и местно-распространенного РПЖ.

Адювантное гормональное лечение после радикальной простатэктомии показано больным группы высокого риска, у которых:

- концентрация ПСА до лечения > 10 нг/мл, сумма баллов по шкале Глисона ≥ 7;
- сумма баллов по шкале Глисона 8—10 независимо от категории Т и концентрации ПСА;
- концентрация ПСА > 20 нг/мл независимо от категории Т и суммы баллов по шкале Глисона;
- стадия T_{2c}—T₄, N₀—N₊.

Адювантная гормонотерапия у данной категории пациентов позволяет увеличить безрецидивную выживаемость [2].

Адювантная гормонотерапия должна являться стандартом лечения всех больных после

радикальной простатэктомии, с морфологически верифицированными регионарными метастазами. Проведение гормонотерапии после хирургического вмешательства при pN₊ дает преимущество в общей, специфической и безрецидивной выживаемости [3].

Неоадъювантная андрогенная блокада позволяет снизить частоту позитивных краев резекции, не увеличивая выживаемость оперированных больных со стадиями T_{1—2}. Проведение предоперационной гормонотерапии у пациентов с местно-распространенными опухолями не влияет на результаты лечения. Учитывая высокую частоту ошибок клинического стадирования ранних форм РПЖ, необходимость рутинного использования неоадъювантной гормонотерапии перед радикальной простатэктомией представляется сомнительной [4—6].

Адювантная гормонотерапия показана больным после радикального облучения при РПЖ T_{1—2}N₊ и T₃N₀—N₁, а также pT₃, положительных краях резекции и инвазии в семенные пузырьки после радикальной простатэктомии с суммой баллов по шкале Глисона > 6. У данной категории пациентов андрогенная блокада после лучевой терапии обеспечивает преимущество общей и безрецидивной выживаемости [10,13].

Неоадъювантная гормонотерапия перед облучением по радикальной программе может быть рекомендована больным локализованным и местно-распространенным раком простаты высокой степени дифференцировки (сумма баллов по шкале Глисона 2—6). В этой группе пациентов андрогенная блокада, предшествующая облучению, позволяет увеличить выживаемость без признаков прогрессирования [12].

Во всех цитируемых протоколах продемонстрирована эффективность гозерелина (золадекс) как препарата для нео- и адъювантной гормонотерапии при использовании радикальных методов лечения рака простаты.

Рекомендуемая длительность проведения гормонотерапии — 24—36 мес. Определение оптимальной продолжительности андрогенной блокады — цель дальнейших исследований.

Литература

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2002 г. — М., 2004. — С. 110—167.
2. Prayer-Galetti T., Zattoni F., Capizzi A. et al. Disease free survival in patients with pathological C stage prostate cancer at radical reropubic prostatectomy submitted to adjuvant hormonal treatment //Eur.Urol. — 2000. — V. 38. — Abstr. 48.
3. Messing E.M., Manola J., Sarosdy M. et al. Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node-positive prostate cancer //N.Engl.J.Med. — 1999. — V. 341, № 9. — P. 1781—1788.
4. Soloway M.S., Sharifi R., Wajzman Z. et al. Randomized prospective study comparing radical prostatectomy alone versus radical prostatectomy preceded by androgen blockade in clinical stage B2 (T2bNxM0) prostate cancer // J. Urol. — 1995. — V. 154. — P. 424—428.
5. Goldenberg S.L., Klotz L.H., Jewett M.A.S. et al. Randomized controlled study of neoadjuvant reversible androgen withdrawal therapy with cyproteron acetate in the surgical management of localized prostate cancer // J. Urol. — 1995. — V. 153. — Abstr. 254A.
6. Van Poppel H., Ridder D.D., Elgamal A.A. et al. Neoadjuvant hormonal therapy

before radical prostatectomy decreases the number of positive surgical margins in stage T2 prostate cancer: interim results of a prospective randomized study // J. Urol. — 1995. — V. 154. — P. 429—434.

7. Pollack A., Zagars G.K., Smith L.G. et al. Preliminary results of a randomized dose-escalation study comparing 70 Gy to 78 Gy for the treatment of prostate cancer // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. — 1999. — V. 45. — P. 146.

8. Zelefsky M.J., Leibel S.A., Gaudin P.B. et al. Dose escalation with three-dimensional conformal radiation therapy affects the outcome in prostate cancer // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. — 1998. — V. 41. — P. 491—500.

9. 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 randomized trial // Lancet. — 2002. — V. 360, № 13. — P. 103—108.

10. Pilepich M., 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. — V. 61(5). — P. 1285—1290.

11. Granfors T., Modig H., Damber J.-E. et al. Combined orchiectomy and external radiotherapy versus radiotherapy alone for nonmetastatic prostate cancer with or without pelvic lymph node involvement: a prospective randomized study // J. Urol. — 1998. — V. 159(6). — P. 2030—2034.

12. Shipley W., Lu J.D., Pilepich M.V. et al. Effect of a short course of neoadjuvant hormonal therapy on the response to subsequent androgen suppression in prostate cancer patients with relapse after radiotherapy: a secondary analysis of the randomized protocol RTOG 86—10 // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. — 2002. — V. 54(5). — P. 1302—1310.

13. 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. — V. 21(21). — P. 3972—3978.

14. Holzbeierlein J.M., McLaughlin M.D., Thrasher J.B. Complications of androgen deprivation therapy for prostate cancer // Curr. Opin. Urol. — 2004. — V. 14(3). — P. 177—183.

15. D'Amico A.V., Manola J., Loffredo M. et al. 6-month androgen suppression plus radiation therapy vs radiation therapy alone for patients with clinically localized prostate cancer: a randomized controlled trial // JAMA. — 2004. — V. 292(7). — P. 821—827.

16. Hanks G.E., Buzdykowski J., Sause W.T. et al. Ten-year outcomes for pathologic node-positive patients treated in RTOG 75—06. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. — 1998. — V. 40(4). — P. 765—768.

17. Lawton C.A., Winter K., Byhardt R. et al. Androgen suppression plus radiation versus radiation alone for patients with D1 (pN+) adenocarcinoma of the prostate (results based on a national prospective randomized trial, RTOG 85-31). Radiation Therapy Oncology Group // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. — 1997. — V. 38(5). — P. 931—939.