

Радикальная простатэктомия с расширенной тазовой лимфаденэктомией и адъювантная гормональная терапия у больных лимфогенно-диссеминированным раком предстательной железы

Б.Я. Алексеев, К.М. Нюшко
МНИОИ им. П.А. Герцена, Москва

Контакты: Борис Яковлевич Алексеев byalekseev@mail.ru

Основными методами радикального лечения больных раком предстательной железы (РПЖ) являются радикальная простатэктомия (РПЭ) и лучевая терапия (ЛТ). При этом тазовая лимфаденэктомия (ТЛАЭ) у больных РПЖ — важный диагностический этап как при выполнении хирургического, так и лучевого лечения. Основная цель ТЛАЭ заключается в оценке состояния тазовых лимфатических узлов (ЛУ). В статье приводятся данные ряда исследований, посвященных изучению эффективности РПЭ с расширенной ТЛАЭ и адъювантной гормональной терапии.

Ключевые слова: рак предстательной железы, радикальная простатэктомия, гормональная терапия, лимфатические узлы, выживаемость

Radical prostatectomy with extended pelvic lymphadenectomy and adjuvant hormonal therapy in patients with lymphogenic disseminated prostate cancer

B. Ya. Alekseev, K. M. Nyushko
P. A. Herzen Moscow Oncology Research Institute, Moscow

The main radical treatments for patients with prostate cancer (PC) are radical prostatectomy (RPE) and radiotherapy. At the same time pelvic lymphadenectomy (PLAE) in patients with PC is an important diagnostic step during both surgical and radiation treatments. The main goal of PLAE is to evaluate the pelvic lymph nodes. The paper gives the data of a number of trials of the efficiency of RPE with extended PLAE and adjuvant hormonal therapy.

Key words: prostate cancer, radical prostatectomy, hormonal therapy, lymph nodes, survival

Рак предстательной железы (РПЖ) является одной из наиболее актуальных проблем современной онкоурологии. Это связано прежде всего с тем, что заболеваемость данной патологией неуклонно возрастает во всем мире. Ежегодно в мире регистрируют более 600 тыс. новых случаев РПЖ. Именно по этой причине диагностике и лечению РПЖ в последнее время уделяется все больше внимания как за рубежом, так и в Российской Федерации. Наиболее высокие показатели заболеваемости злокачественными новообразованиями отмечены в США, Канаде и ряде стран Европы, где РПЖ занимает 1–2-е места в структуре онкологической патологии. В России заболеваемость РПЖ в последнее время также неуклонно возрастает. Так, в 2010 г. зарегистрировано 26 268 новых случаев РПЖ. В структуре онкологической заболеваемости мужского населения в России РПЖ вышел на 2-е место. Среднегодовой прирост заболеваемости составил 9,83%, что соответствует 1-му месту по темпам прироста данного показателя. Благодаря широкому внедрению ранней диагностики данной патологии на основе определения уровня простатспецифичес-

кого антигена (ПСА) заболеваемость запущенными формами РПЖ в России постепенно сокращается и возрастает число больных, у которых опухоль выявляют на стадии локализованного и местно-распространенного процесса. В 2010 г. РПЖ IV стадии, при которой уже невозможно проведение радикального лечения, верифицирован у 18,5% больных; III стадия РПЖ диагностирована у 34,9% больных, I–II — у 44,8%. Стадия заболевания не была установлена у 1,8% больных [1].

РПЖ — относительно медленно прогрессирующее заболевание. От момента возникновения клинически незначимого РПЖ до появления симптоматики заболевания может пройти 15–20 лет. На ранних этапах заболевание протекает бессимптомно, и очень часто больной обращается к врачу слишком поздно, когда проведение радикального лечения невозможно. Как показали данные ряда исследований, проведение скрининговых программ с целью выявления РПЖ на ранних стадиях и раннее начало лечения локализованных форм заболевания способствуют увеличению выживаемости больных и значительному снижению

смертности от РПЖ. Однако стоимость проведения скрининговых программ достаточно высока и доступна лишь ограниченному количеству клиник. Кроме того, несмотря на совершенствование методов диагностики и внедрение программ, направленных на активное выявление данного заболевания на ранних стадиях, число больных, страдающих запущенными формами РПЖ, остается высоким [2–5].

Основными методами радикального лечения больных РПЖ являются радикальная простатэктомия (РПЭ) и лучевая терапия (ЛТ). РПЭ — наиболее часто применяемый способ лечения локализованного РПЖ, тем не менее эффективность ЛТ сопоставима с результатами РПЭ при лечении больных ранними формами РПЖ (стадия T1b–T2cN0M0). Тазовая лимфаденэктомия (ТЛАЭ) у больных РПЖ считается важным диагностическим этапом как при выполнении хирургического, так и лучевого лечения. Основная цель ТЛАЭ заключается в оценке состояния тазовых лимфатических узлов (ЛУ). Метастатическое поражение ЛУ у больных РПЖ служит неблагоприятным прогностическим фактором, существенно сокращающим показатели безрецидивной и общей выживаемости пациентов. Нередко наличие метастазов в ЛУ, выявленных при плановом морфологическом исследовании после выполненной ТЛАЭ, является показанием к назначению гормональной терапии (ГТ) [6, 7].

Основной проблемой лечения местно-распространенного и лимфогенно-диссеминированного РПЖ (стадии T3a–T3bN0–1M0) считается увеличение вероятности локорегионарного рецидива или появления отдаленных метастазов. 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. Тем не менее ряд исследований показал обнадеживающие результаты при применении РПЭ у больных местно-распространенным процессом [8, 9].

Лечебное значение РПЭ и ТЛАЭ при наличии метастазов в ЛУ до недавнего времени отвергалось большинством урологов ввиду крайне негативного влияния лимфогенных метастазов на выживаемость больных РПЖ. По этой причине у больных с наличием метастазов в ЛУ, верифицированных до операции, РПЭ не является методом выбора. Также до недавнего времени при обнаружении суспензионных ЛУ интраоперационно и при верификации метастатического поражения удаленного ЛУ многие хирурги отказывались от завершения РПЭ, поскольку данных пациентов считали «генерализованными» больными с неблагоприятным прогнозом, которым нецелесообразно проводить радикальное лечение ввиду высокого риска наличия латентных субклинических отдаленных метастазов [10]. Поэтому данным пациентам назначали

ГТ и/или ЛТ. Тем не менее в последние годы появились работы, свидетельствующие об улучшении показателей выживаемости у больных лимфогенно-диссеминированным РПЖ, которым выполнена РПЭ, несмотря на наличие метастазов в ЛУ. Этот факт можно объяснить тем, что не все больные с наличием метастазов в ЛУ имеют одинаковый риск смерти от РПЖ. Так, у пациентов с наличием микрометастазов в ЛУ или с минимальной плотностью метастатического поражения (< 15%) выполнение РПЭ и расширенной ТЛАЭ может способствовать увеличению показателей выживаемости [11–15]. Также имеются данные о том, что даже у пациентов с макрометастатическим поражением ЛУ в случае выполнения РПЭ с расширенной ТЛАЭ и последующим назначением ГТ показатели выживаемости значительно лучше, чем при отказе от операции и проведении только гормонального лечения [16].

Одной из первых работ, посвященных оценке эффективности РПЭ и адьювантной ГТ, стало исследование Е.М. Messing и соавт., выполненное на базе 36 клиник США и включившее 98 больных лимфогенно-диссеминированным РПЖ, которым выполнена РПЭ по поводу клинически локализованного процесса [17]. В 1-й группе больных ($n = 47$) проводили немедленную ГТ (70% получали золадекс 3,6 мг каждые 4 нед, 27% больным выполнена билатеральная орхиэктомия), в контрольной группе за пациентами ($n = 51$) проводили тщательное динамическое наблюдение и назначали ГТ только после возникновения биохимического или клинического прогрессирования. Группы больных были сопоставимы по основным предоперационным прогностическим факторам (дифференцировке опухоли по шкале Глисона, уровню ПСА и стадии процесса). За всеми больными проводили динамическое наблюдение каждые 3 мес на протяжении первого года, затем — каждые 6 мес. Медиана наблюдения составила 11,9 (9,7–14,5) года. Общая (отношение рисков — ОР — 1,84; 95% доверительный интервал — ДИ — 1,01–3,35; $p = 0,04$), опухолевоспецифическая (ОР 4,09; 95% ДИ 1,76–9,49; $p = 0,0004$), а также безрецидивная (ОР 3,42; 95% ДИ 1,96–5,98; $p < 0,0001$) выживаемость больных в группе немедленной ГТ были достоверно выше, чем в контрольной группе. Так, в группе немедленной ГТ ОВ больных составила 72,4%, а в группе отсроченного лечения — только 49%, опухолевоспецифическая выживаемость — 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 Mayo, также продемонстрировано преимущество комбинированного лечения у больных с метастатиче-

ским поражением ЛУ, перенесших РПЭ и ТЛАЭ [18]. Результаты проведенного анализа показали, что показатели выживаемости больных РПЖ с наличием лимфогенных метастазов были значительно выше при выполнении хирургического лечения с последующим назначением ГТ, чем у пациентов, которым проводилась только гормональное лечение. Так, 10-летняя ОВ в группе пациентов с метастазами в ЛУ, перенесших РПЭ и ТЛАЭ с последующим назначением ГТ, составила 65%, в то время как в группе больных, которым РПЭ не выполнялась, а проводилось только гормональное лечение 10-летняя ОВ не превышала 30% ($p < 0,005$) при сопоставимых предоперационных факторах прогноза в обеих группах (уровень ПСА, клиническая стадия, а также количество метастатических ЛУ).

В ретроспективном исследовании, проведенном группой авторов из Германии, также сделан сравнительный анализ выживаемости больных лимфогенно-диссеминированным РПЖ. Ретроспективный анализ охватил данные 35 629 больных, которым выполнена РПЭ. Метастазы в ЛУ верифицированы у 1413 (10,2%) пациентов, из которых РПЭ выполнена у 957 (67,7%), а у 456 (32,3%) больных РПЭ не выполняли по причине верификации метастатического поражения ЛУ интраоперационно. Всем больным с наличием метастатического поражения ЛУ, как в группе с выполненной РПЭ, так и при отказе от операции, проводили ГТ. Проведенный сравнительный анализ выживаемости показал, что за период наблюдения с медианой 5,6 года показатели 5- и 10-летней ОВ составили соответственно 84 и 64% в группе больных, перенесших РПЭ и ТЛАЭ, и только 60 и 28% в группе больных, которым хирургическое лечение не было проведено, а назначена только ГТ. Выполненное хирургическое лечение при мультивариантном анализе являлось независимым и наиболее значимым предиктором лучшей выживаемости (ОР 2,04; 95% ДИ 1,59–2,63; $p < 0,0001$). Авторы делают вывод о необходимости проведения хирургического лечения всем больным РПЖ, которым планировалось выполнение РПЭ, даже несмотря на наличие метастазов в ЛУ, выявленных интраоперационно [16].

В последнее время концепция выполнения РПЭ и расширенной ТЛАЭ приобретает все больше сторонников, а необходимость проведения адьювантной ГТ в случае обширного метастатического поражения ЛУ не вызывает сомнений. Это связано с тем, что адьювантная ГТ после хирургического лечения у больных с наличием метастазов в ЛУ существенно увеличивает показатели ОВ и безрецидивной выживаемости, а выполнение расширенной ТЛАЭ способствует улучшению не только диагностических, но, по мнению ряда авторов, и лечебных результатов РПЭ. Так, по мнению P. Bader и соавт., выполнение рутинной расширенной ТЛАЭ показано не только больным с промежуточным и высоким риском наличия лимфогенных метастазов, но также всем пациентам, которым планируется проведение хирургического лечения. Это объясняется тем фактом, что даже у больных РПЖ низкого риска вероятность метастатического поражения ЛУ может достигать 10–15% [19, 20]. Кроме того, у пациентов, перенесших РПЭ и расширенную ТЛАЭ, с наличием микрометастазов в ЛУ и плотностью метастатического поражения ЛУ $< 15\%$ могут быть отмечены удовлетворительные показатели выживаемости даже при отсутствии адьювантного гормонального лечения [13].

Таким образом, выполнение расширенной ТЛАЭ у больных РПЖ при РПЭ является оправданным вмешательством, позволяющим существенно повысить диагностические, а в ряде случаев и лечебные результаты операции. Наиболее точное установление критерия N у больных РПЖ при проведении хирургического лечения позволяет адекватно планировать дальнейшую терапевтическую тактику и в случае необходимости назначить адьювантную ГТ. Отказ от завершения РПЭ у больных с выявленным метастатическим поражением ЛУ во время операции не является рациональной тактикой у пациентов с лимфогенно-диссеминированным РПЖ, поскольку это может существенно сократить общую и безрецидивную выживаемость больных. В то же время выполнение РПЭ и расширенной ТЛАЭ у больных клинически локализованным, а также местно-распространенным РПЖ с последующим назначением адьювантной ГТ при выявлении метастатического поражения ЛУ с неблагоприятным прогнозом (плотность метастатического поражения ЛУ $> 15\%$, поражение ≥ 2 ЛУ, распространение опухоли за пределы капсулы ЛУ) позволяет рассчитывать на удовлетворительные результаты лечения. При выявлении микрометастатического поражения ЛУ вопрос о необходимости назначения адьювантной ГТ является дискуссионным. По этой причине существует необходимость проведения рандомизированных исследований, посвященных решению данной проблемы.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Чиссов В.И., Старинский В.В. (ред.) Состояние онкологической помощи населению России в 2010 году. М., 2011.
2. Ilic D., O'Connor D., Green S., Wilt T. Screening for prostate cancer: a Cochrane

- systematic review. *Cancer Causes Control* 2007;18(3):279–85.
3. Bartsch G., Horninger W., Klocker H. et al. Tyrol Prostate Cancer Screening Group. Prostate cancer mortality after introduction

- of prostate specific antigen mass screening in the Federal State of Tyrol, Austria. *Urology* 2001;58(3):417–24.
4. Andriole G.L., Crawford E.D., Grubb R.L. 3rd, et al. PLCO Project Team. Mortality results from

- a randomized prostate-cancer screening trial. N Engl J Med 2009 Mar 26;360(13):1310–9.
5. Schröder F.H., Hugosson J., Roobol M.J. et al. ERSPC Investigators. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. N Engl J Med 2009; 360(13):1320–8.
6. Briganti A., Chun F.K., Salonia A. et al. Critical assessment of ideal nodal yield at pelvic lymphadenectomy to accurately diagnose prostate cancer nodal metastasis in patients undergoing radical retropubic prostatectomy. Urology 2007;69(1):147–51.
7. Malmström P.U. Lymph node staging in prostatic carcinoma revisited. Acta Oncol 2005; 44(6):593–8.
8. Hsu C.-Y., Joniau S., Oyen R. et al. Outcome of surgery for clinical unilateral T3a prostate cancer: a single institutional experience. Eur Urol 2007;51:121–9.
9. Freedland S.J., Partin A.W., Humphreys E.B. et al. Radical prostatectomy for clinical stage T3a disease. Cancer 2007;109:1273–8.
10. Schroder F.H., Kurth K.H., Fossa S.D. et al. Early versus delayed endocrine treatment of pN1-3 M0 prostate cancer without local treatment of the primary tumor: results of European Organization for the Research and Treatment of Cancer 30846 — a phase III study. J Urol 2004;172:923–7.
11. Schumacher M.C., Burkhard F.C., Thalmann G.N. et al. Good outcome for patients with few lymph node metastases after radical retropubic prostatectomy. Eur Urol 2008; 54:344–52.
12. Cheng L., Zincke H., Blute M.L. et al. Risk of prostate carcinoma death in patients with lymph node metastases. Cancer 2001;91:66–73.
13. Bader P., Burkhard F.C., Markwalder R. et al. Disease progression and survival of patients with positive lymph nodes after radical prostatectomy. Is there a chance of cure? J Urol 2003;169:849–54.
14. Briganti A., Capitanio U., Chun F.K.-H. et al. Impact of surgical volume on the rate of lymph node metastases in patients undergoing radical prostatectomy and extended pelvic lymph node dissection for clinically localized prostate cancer. Eur Urol 2008; 54:794–804.
15. Daneshmand S., Quek M.L., Stein J.P. et al. Prognosis of patients with lymph node positive prostate cancer following radical prostatectomy: long-term results. J Urol 2004;172:2252–5.
16. Engel J., Bastian P.J., Baur H. et al. Survival benefit of radical prostatectomy in lymph node-positive patients with prostate cancer. Eur Urol 2010;57:754–761.
17. 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.
18. 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.
19. Burkhard F.C., Schumacher M.C., Studer U.E. An extended pelvic lymph-node dissection should be performed in most patients if radical prostatectomy is truly indicated. Nat Clin Pract Urol 2006;3(9):454–5.
20. Schumacher M.C., Burkhard F.C., Thalmann G.N. et al. Is pelvic lymph node dissection necessary in patients with a serum PSA<10ng/ml undergoing radical prostatectomy for prostate cancer? Eur Urol 2006;50(2):272–9.

Использование технологии автоматизированной оценки качества жизни больных в клинической практике онкоурологического отделения

В.И. Широкопад¹, Ю.И. Штевнина², С.Л. Швырев², А.Н. Махсон¹, Д.В. Долгих¹

¹Московская городская онкологическая больница № 62;

²кафедра медицинской кибернетики и информатики ГОУ ВПО РГМУ Росздрава, Москва

Контакты: Валерий Иванович Широкопад Shirokorad@bk.ru

Цели исследования — разработка и внедрение автоматизированной оценки качества жизни (КЖ) больных онкоурологического профиля в клиническую практику.

Материалы и методы. Для оценки КЖ был выбран общий опросник EORTC QLQ-C30 и дополнительные модули (QLQ-PR25 и QLQ-VLM30). Разработка проводилась с помощью программных средств госпитальной информационной системы. Было обследовано 236 пациентов онкоурологического профиля.

Результаты. Для визуализации результатов были созданы бланки однократного и динамического исследований, а для комплексного анализа данных — интерактивные модули. Получены первые данные по оценке КЖ. Наиболее высокие значения отмечались по шкалам ролевой и социальной функций (медианы по 100 баллов). Больше всего пациентов беспокоили усталость, боль и бессонница (медианы — 33,3; 16,7 и 33,3 балла соответственно). Медиана шкалы общего статуса здоровья невысока — 50 баллов. При сравнении 3 нозологических групп пациентов (рак мочевого пузыря — РМП, рак почки и рак предстательной железы) выявлено, что самые низкие показатели по функциональным шкалам были у больных РМП, и достоверно чаще эти пациенты жаловались на диспноэ.