

## Адьювантная химиотерапия после радикальной простатэктомии у пациентов, страдающих раком предстательной железы III–IV стадии без отдаленных метастазов

С.Л. Поляков

ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»;  
Республика Беларусь, 223040 Минский район, агрогородок Лесной

Контакты: Сергей Львович Поляков s.polyakov@yahoo.com

**Цель исследования** – изучение клинической эффективности метода лечения с использованием полихимиотерапии по схеме доцетаксел + винорельбин у больных раком предстательной железы III–IV стадии без отдаленных метастазов.

**Материалы и методы.** В исследование вошли 112 пациентов, которым в период с 2006 по 2010 г. в РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова была выполнена радикальная простатэктомия по поводу аденокарциномы предстательной железы.

**Результаты.** Разработанная схема химиотерапии после проведения радикальной простатэктомии продемонстрировала свою эффективность у пациентов с распространением опухоли, характеризующейся критерием pT3b–4pN0 или pT3apN0 с суммой баллов по шкале Глисона (индекс Глисона)  $\leq 7$  и уровнем простатического специфического антигена до операции  $>20$  нг/мл. У пациентов с опухолью pT3aN0 с индексом Глисона  $\leq 7$  и уровнем простатического специфического антигена до операции  $<20$  нг/мл проведение адьювантной химиотерапии не оправдано.

**Ключевые слова:** рак предстательной железы, полихимиотерапия, радикальная простатэктомия

DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-4-79-84

### Adjuvant chemotherapy after radical prostatectomy in patients with stage III–IV prostate cancer without distant metastases

S.L. Polyakov

N.N. Alexandrov National Cancer Center of Belarus; Lesnoy, Minsk Region 223040, Republic of Belarus

**Objective** is study on the clinical efficacy of the treatment method using polychemotherapy in the docetaxel + vinorelbine regimen in patients with prostate cancer of stage III–IV without distant metastases.

**Materials and methods.** The study included 112 patients, who underwent radical prostatectomy on prostatic adenocarcinoma in the period 2006–2010 at N.N. Alexandrov National Cancer Center of Belarus.

**Results.** The developed scheme of chemotherapy after radical prostatectomy showed its effectiveness in patients with the spread of a tumor characterized by the criterion pT3b–4pN0 or pT3apN0 with Gleason sum  $\leq 7$  and prostatic specific antigen level before operation  $>20$  ng/ml. In patients with pT3aN0 tumor with a Gleason sum  $\leq 7$  and prostatic specific antigen level before surgery  $<20$  ng/ml, adjuvant chemotherapy is not justified.

**Key words:** prostate cancer, polychemotherapy, radical prostatectomy

### Введение

Заболеваемость раком предстательной железы (РПЖ) в Республике Беларусь характеризуется быстрыми темпами роста и в 2013 г. заняла 1-е место по темпам прироста среди всех злокачественных новообразований. По данным Белорусского канцер-регистра, за 10 лет интенсивные показатели заболеваемости увеличились с 37,3 в 2004 г. до 79,5 на 100 тыс. мужского населения в 2013 г. [1]. Внедрение скрининговых программ по раннему обнаружению РПЖ приводит к существенному изменению структуры распространенности злокачественного процесса у вновь

выявленных пациентов в пользу начальных стадий заболевания, тем не менее удельное число случаев местно-распространенного РПЖ остается достаточно большим. Местно-распространенный РПЖ характеризуется высокой (до 50–70 %) частотой развития биохимического рецидива (БХР) после выполнения радикальной простатэктомии (РПЭ), заключающегося в бессимптомном увеличении уровня простатического специфического антигена (ПСА). С учетом неблагоприятных результатов лечения указанной категории пациентов в настоящее время проводятся исследования по изучению применения противо-

опухолевой химиотерапии при гормоночувствительном РПЖ в качестве адьювантного воздействия [2–5], демонстрирующие противоречивые результаты.

**Цель исследования** – изучение клинической эффективности метода лечения с использованием полихимиотерапии по схеме доцетаксел + винорельбин у больных РПЖ III–IV стадии без отдаленных метастазов, которым выполнялась РПЭ.

**Материалы и методы**

В исследование вошли 112 пациентов, которым в период с 2006 по 2010 г. в РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова была выполнена РПЭ по поводу аденокарциномы предстательной железы. Критериями включения явились гистологически верифицированный рак (аденокарцинома) в стадии pT3–4N0M0 или pT2–4N1M0, общее состояние по шкале Карновского 100–70, РПЭ с тазовой лимфаденэктомией, выполненной не ранее чем за 3 мес до исследования. При выявлении метастазов в тазовые лимфатические узлы (ЛУ)

после проведения РПЭ (pN1) должна быть выполнена хирургическая либо медикаментозная кастрация.

Всем пациентам на 1-м этапе выполняли РПЭ. После этого осуществляли рандомизацию в 2 равные группы путем стратификации в зависимости от состояния тазовых ЛУ (N0, N1). У пациентов 1-й группы (контрольной) проводили наблюдение, 2-й группы (основной) – полихимиотерапию по разработанной схеме. Все пациенты дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Химиотерапию начинали после нормализации общего состояния пациента, через 3–6 нед после операции. Всего выполняли 4 курса полихимиотерапии по схеме: доцетаксел в дозе 70 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в виде 60-минутной инфузии 1 раз в 21 день в сочетании с винорельбином в дозе 20 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 1 раз в 21 день. Перед введением доцетаксела назначали премедикацию дексаметазоном в дозе 8 мг за 12, 6 и 1 ч до химиотерапии; в последующем дексаметазон в дозе 8 мг вводили пациенту каждые 12 ч в течение 2 сут.

*Общая характеристика пациентов*

*Patients' characteristics*

Показатель Characteristic	Значение Value		P
	Контрольная группа Control group	Исследуемая группа Treatment group	
Число пациентов, n Number of patients, n	59	53	
Средний возраст, лет Mean age, years	65,5 ± 5,8	64,3 ± 6,9	0,8
Медиана уровня простатического специфического антигена, нг/мл Median prostate-specific antigen level, ng/ml	18,3	16,0	0,45
Местная распространенность процесса, n (%): Local advancement, n (%):			
pT2c	4 (6,8)	1 (1,2)	0,2
pT3a	23 (39,0)	18 (34,0)	
pT3b	32 (54,2)	32 (60,4)	
pT4a	0	2 (3,8)	
Степень дифференцировки опухоли (сумма баллов по шкале Глисона), n (%): Tumor differentiation score (total Gleason score), n (%):			
≤6	33 (55,9)	27 (51,9)	0,3
7	15 (25,4)	16 (30,8)	
≥8	10 (16,9)	9 (17,3)	
Состояние регионарных лимфатических узлов, n (%): State of regional lymph nodes, n (%):			
N0	30 (69,5)	36 (67,9)	0,1
N1	18 (30,5)	17 (32,1)	
R1, n (%)	1 (1,7)	0	0,9
Стадия заболевания, n (%): Disease stage, n (%):			
III	30 (69,5)	36 (67,9)	0,2
IV	18 (30,5)	17 (32,1)	

Общая характеристика пациентов представлена в таблице.

Во 2-й группе 17 (32,1 %) пациентов применяли гормональное лечение в виде хирургической кастрации, показанием к которой стало выявленное при послеоперационном гистологическом исследовании метастатическое поражение тазовых ЛУ. В 1-й группе данный показатель практически не отличался и составил 30,5 %.

Первичной конечной точкой исследования явилась оценка выживаемости, свободной от БХР, который констатировали при повышении уровня ПСА ( $>0,2$  нг/мл), отмеченном не менее чем при 2 последовательных анализах крови. За начало наблюдения принимали дату хирургического лечения, датой завершения исследования считали 1 марта 2017 г.

Для оценки выживаемости использовали метод Каплана–Майера. Рассчитывали точечные и интервальные оценки выживаемости без БХР в разные контрольные сроки. Статистическую значимость различий определяли с помощью *log-rank*-теста. Статистический анализ выполняли с применением программы Statistica.

### Результаты

Выполнение адъювантной полихимиотерапии после РПЭ по разработанной схеме доцетаксел + винорельбин характеризовалось удовлетворительной переносимостью (запланированное число курсов проведено в 79 % случаев). Только в 2 из 187 курсов полихимиотерапии развились тяжелые осложнения IV степени токсичности, потребовавшие отказа от продолжения лечения, летальных осложнений не зарегистрировано.

Медиана наблюдения составила 81,7 мес (3,0–117,1 мес). За указанный период БХР был зафиксирован у 40 (36,0 %) пациентов: у 15 (28,3 %) в основной группе и 25 (42,4 %) в контрольной.

При сравнении показателей выживаемости до развития БХР в группах в зависимости от метода лечения (рис. 1) были получены статистически значимые различия за счет увеличения выживаемости в основной группе. У всех пациентов медиана выживаемости не достигнута, 9-летняя выживаемость без БХР составила  $70,3 \pm 6,5$  и  $56,7 \pm 6,6$  % в основной и контрольной группах соответственно ( $p = 0,041$ ).

Таким образом, применение химиотерапии по схеме доцетаксел + винорельбин позволило статистически значимо увеличить на 13,6 % выживаемость без БХР по сравнению с контролем.

В целях выделения подгрупп пациентов, у которых наиболее оправдано применение адъювантной химиотерапии в изолированном виде, был проведен анализ показателей выживаемости, свободной от БХР, в зависимости от степени местного распространения злокачественного процесса (pT2c–3a по сравнению

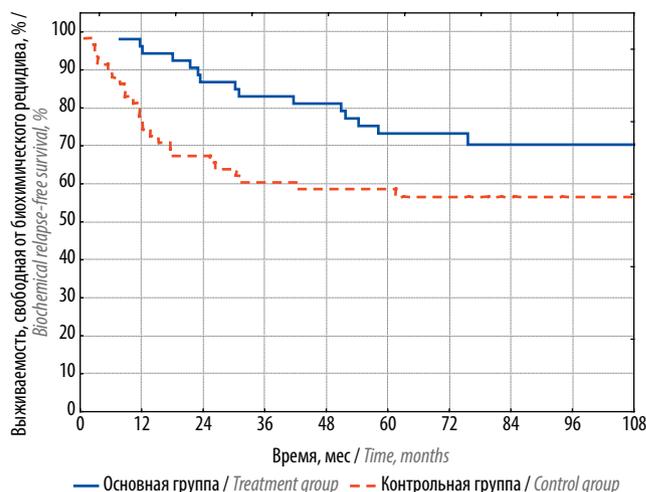


Рис. 1. Выживаемость, свободная от биохимического рецидива, в группах в зависимости от методов лечения

Fig. 1. Biochemical relapse-free survival in the groups depending on treatment method

с pT3b–4), дооперационного уровня ПСА ( $\leq 20$  нг/мл по сравнению с  $>20$  нг/мл), степени злокачественности (индекс Глисона  $\leq 7$  по сравнению с 8–10) и состояния тазовых ЛУ (pN0 по сравнению с pN1).

Выявлено, что у пациентов с низкодифференцированной аденокарциномой (индекс Глисона 8–10) показатели выживаемости для основной и контрольной групп статистически значимо не различались: 5-летняя выживаемость без БХР составила  $66,7 \pm 15,7$  и  $60,0 \pm 15,1$  % соответственно ( $p = 0,9$ ). Напротив, у пациентов с индексом Глисона  $\leq 7$  получены существенные различия в показателях выживаемости в пользу комбинированного метода лечения: 5-летняя выживаемость без БХР у пациентов основной и контрольной групп составила  $76,4 \pm 6,5$  и  $57,5 \pm 7,2$  % соответственно (медиана выживаемости в обеих группах не достигнута;  $p = 0,015$ ) (рис. 2).

При анализе показателей выживаемости у пациентов со степенью местной распространенности опухолевого процесса, соответствующей pT2c–3a, установлено, что применение химиотерапии не оказывало статистически значимого влияния на результаты лечения: 5-летняя выживаемость без БХР у пациентов основной и контрольной групп составила  $73,7 \pm 10,1$  и  $66,2 \pm 9,2$  % соответственно ( $p = 0,5$ ). В то же время показатели выживаемости пациентов контрольной группы с pT3b–4 имели статистически значимую ( $p = 0,03$ ) тенденцию к демонстрации более низких значений по сравнению с основной группой: 5-летняя выживаемость без БХР составила  $48,7 \pm 9,0$  и  $73,0 \pm 7,7$  % соответственно. Медиана выживаемости в основной группе не достигнута, в контрольной – 42,4 мес.

Выявлены статистически значимые различия в выживаемости, свободной от БХР, у пациентов

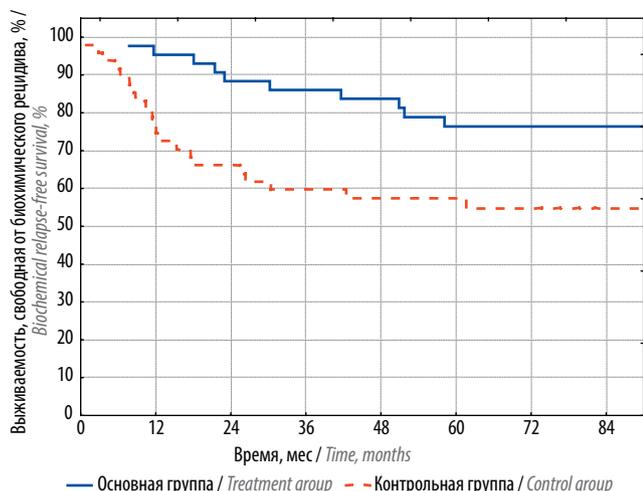


Рис. 2. Выживаемость, свободная от биохимического рецидива, в группах при сумме баллов по шкале Глисона  $\leq 7$

Fig. 2. Biochemical relapse-free survival in the groups for total Gleason score  $\leq 7$

с высоким ( $>20,0$  нг/мл) дооперационным уровнем ПСА в изучаемых группах ( $p = 0,01$ ) (рис. 3).

Медиана выживаемости в основной группе не достигнута, 5-летняя выживаемость без БХР составила  $82,1 \pm 8,1$  %. Напротив, у пациентов контрольной группы показатель выживаемости без БХР был всего  $50,0 \pm 9,4$  % (медиана 31,2 мес). У пациентов с уровнем ПСА  $\leq 20$  нг/мл различий в показателях выживаемости не получено: 5-летняя выживаемость без БХР в контрольной и основной группах составила  $66,6 \pm 8,6$  и  $69,0 \pm 8,6$  % соответственно, медиана не достигнута ( $p = 0,6$ ).

В контрольной и основной группах 5-летняя выживаемость без БХР у пациентов с pN0 составила

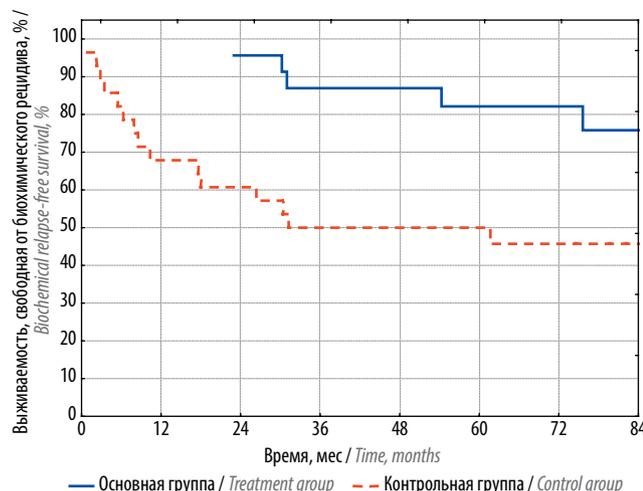


Рис. 3. Выживаемость, свободная от биохимического рецидива, в группах при уровне простатического специфического антигена  $>20$  нг/мл

Fig. 3. Biochemical relapse-free survival in the groups for prostate-specific antigen level  $>20$  ng/ml

$53,7 \pm 7,8$  и  $69,0 \pm 7,8$  % соответственно, медиана не достигнута ( $p = 0,067$ ), при наличии нодального поражения –  $70,8 \pm 11,0$  и  $82,4 \pm 9,2$  % соответственно ( $p = 0,4$ ). Полученное различие в показателях выживаемости между пациентами с интактными и пораженными ЛУ возможно объяснить влиянием на риск развития БХР длительной андрогенной депривации в группе pN1, что делает затруднительной оценку влияния адъювантной химиотерапии на отдаленные результаты лечения у таких пациентов.

### Обсуждение

Конечной точкой настоящего исследования явилась выживаемость, свободная от БХР заболевания. Выбор данного показателя в качестве критерия эффективности терапии обусловлен тем, что измерение уровня ПСА после радикального хирургического лечения, заключающегося в полном удалении всех источников выработки этого антигена, считается эффективным способом диагностики прогрессирования заболевания. Для местно-распространенного РПЖ появление определяемого уровня ПСА в плазме крови через временной промежуток после достижения надпороговых значений свидетельствует о возврате болезни (местном или системном прогрессировании). Согласно решению международного консенсуса [6, 7] значение уровня ПСА  $>0,2$  нг/мл, подтвержденное не менее чем в 2 последовательных анализах крови, свидетельствует о наличии БХР заболевания. С учетом того, что при возникновении БХР всегда выполняется так называемое спасительное лечение (лучевая, гормональная терапия или их сочетание), которое может значительно продлить жизнь пациентам и в ряде случаев излечить их, оценка опухолевоспецифической выживаемости должна проводиться через 15–20 лет после установки диагноза. В связи с этим выживаемость, свободная от БХР, является важным и точным критерием эффективности выполняемого лечения.

Раннее назначение системной химиотерапии обосновано предполагаемым воздействием на микрометастазы, причем в данном исследовании системное воздействие в большинстве случаев (при pN0) не сочеталось с андрогенной депривацией. Возможность избежать кастрации в течение максимально длительного периода времени снижает вероятность развития побочных эффектов и осложнений гормональной терапии, а также развития гормональной резистентности.

Разработанная схема химиотерапии доцетаксел + винорельбин, применяемая после РПЭ у пациентов с местно-распространенным РПЖ, позволила статистически значимо увеличить на  $13,6$  % 9-летнюю выживаемость без БХР.

Результаты многих исследований показали, что предоперационный уровень ПСА является важным предиктором выживаемости до развития БХР.

В частности, в исследовании Р. Kupelian и соавт., в которое были включены 337 пациентов с клинически локализованным РПЖ, перенесших РПЭ в период с 1987 по 1993 г., при медиане наблюдения 36 мес 5-летняя выживаемость до БХР составила 89, 62, 56 и 26 % у пациентов с предоперационным уровнем ПСА <4, 4–10, 10–20 и >20 нг/мл соответственно [8].

По данным настоящего исследования установлено, что у пациентов с высоким (>20 нг/мл) дооперационным уровнем ПСА обосновано назначение химиотерапии после проведения РПЭ.

В ряде исследований, кроме предоперационного уровня ПСА, в качестве предиктора выживаемости до развития БХР после проведения РПЭ выступал также индекс Глисона в биопсийном материале [9–11]. Так, в исследовании G. D. Grossfeld и соавт., в которое были включены 547 пациентов, многофакторный анализ показал, что только предоперационный уровень ПСА на момент постановки диагноза и индекс Глисона по данным биопсии были значимыми независимыми предикторами возникновения БХР. Пациенты с индексом Глисона 8–10 и уровнем ПСА ≤10 нг/мл имели 5-летнюю выживаемость до БХР выше, чем пациенты с ПСА >10 нг/мл (47 % против 19 %;  $p < 0,05$ ), а пациенты с индексом Глисона <8 и предоперационным уровнем ПСА ≥20 нг/мл – выше, чем пациенты с индексом Глисона ≥8 (45 % против 0 %;  $p < 0,05$ ) [9].

Согласно полученным нами данным наиболее эффективной адъювантная химиотерапия была в группе пациентов с индексом Глисона ≤7.

Также применение адъювантной химиотерапии по разработанной схеме обосновано для пациентов

со степенью местного распространения опухоли, соответствующей рТ3b–4.

Пациенты с поражением регионарных ЛУ (с IV стадией заболевания) заведомо относятся к наиболее прогностически неблагоприятной группе [12]. При проведении подгруппового анализа установлено, что как при интактных, так и при метастатически пораженных ЛУ применение адъювантной химиотерапии не продемонстрировало статистически значимого увеличения показателей выживаемости. Это может быть связано с тем, что всем пациентам с наличием метастазов в регионарные ЛУ выполнялась хирургическая кастрация, приводившая к долговременному биохимическому контролю.

### Заключение

Таким образом, разработанная схема химиотерапии доцетаксел + винорельбин после проведения РПЭ может быть рекомендована пациентам, страдающим РПЖ III–IV стадии без отдаленных метастазов, при распространении опухоли, характеризующейся критерием рТ3b–4pN0 или рТ3apN0 с индексом Глисона ≤7 и уровнем ПСА до операции >20 нг/мл. Пациентов с опухолью рТ3aN0 с индексом Глисона ≤7 и уровнем ПСА до операции <20 нг/мл можно наблюдать до повышения уровня ПСА >0,2 нг/мл.

Пациентам с поражением регионарных ЛУ и/или опухолью с индексом Глисона ≥8 после выполнения РПЭ показана андрогенная депривация, проведение адъювантной химиотерапии этим пациентам возможно в рамках продолжающихся клинических исследований.

**Финансирование.** Исследование проводилось без спонсорской поддержки.  
**Financing.** The study was performed without external funding.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Океанов А.Е., Моисеев П.И., Левин Л.Ф. Статистика онкологических заболеваний в Республике Беларусь (2004–2013). Под ред. О.Г. Суконко. Минск: РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова, 2014. С. 171–177. [Океанов А.Е., Moiseev P.I., Levin L.F. Statistics of oncologic diseases in the Republic of Belarus (2004–2013). Ed. O.G. Sukonko. Minsk: N.N. Alexandrov RNPTS OMR, 2014. Pp. 171–177 (In Russ.)].
2. Pettaway C.A., Pisters L.L., Troncoso P. et al. Neoadjuvant chemotherapy and hormonal therapy followed by radical prostatectomy: feasibility and preliminary results. *J Clin Oncol* 2000;18(5):1050–7. DOI: 10.1200/JCO.2000.18.5.1050. PMID: 10694556.
3. Clark P.E., Peereboom D.M., Dreicer R. et al. Phase II trial of neoadjuvant estramustine and etoposide plus radical prostatectomy for locally advanced prostate cancer. *Urology* 2001;57(2):281–5. PMID: 11182337.
4. Oh W.K., George D.J., Kaufman D.S., Moss K. et al. Neoadjuvant docetaxel followed by radical prostatectomy in patients with high-risk localized prostate cancer: a preliminary report. *Semin Oncol* 2001;28(4 Suppl 15):40–4. PMID: 11685727.
5. Dreicer R., Klein E.A. Preliminary observations of singleagent docetaxel as neoadjuvant therapy for locally advanced prostate cancer. *Semin Oncol* 2001;28(4 Suppl 15):45–8. PMID: 11685728.
6. Boccon-Gibod L., Djavan W.B., Hammerer P. et al. Management of prostate specific antigen relapse in prostate cancer:

- a European Consensus. *Int J Clin Pract* 2004;58(4):382–90. PMID: 15161124.
7. Moul J.W. Prostate specific antigen only progression of prostate cancer. *J Urol* 2000;163(6):1632–42. PMID: 10799151.
8. Kupelian P., Katcher J., Levin H. et al. Correlation of clinical and pathologic factors with rising prostate-specific antigen profiles after radical prostatectomy alone for clinically localized prostate cancer. *Urology* 1996;48(2):249–60. PMID: 8753737.
9. Grossfeld G.D., Latini D.M., Lubeck D.P. et al. Predicting recurrence after radical prostatectomy for patients with high risk prostate cancer. *J Urol* 2003;169(1): 157–63. DOI: 10.1097/01.ju.0000036470.57520.a0. PMID: 12478126.
10. Freedland S.J., Terris M.K., Csathy G.S. et al. Preoperative model for predicting prostate specific antigen recurrence after radical prostatectomy using percent of biopsy tissue with cancer, biopsy Gleason grade and serum prostate specific antigen. *J Urol* 2004;171(6 Pt 1):2215–20. PMID: 15126788.
11. Демешко П.Д., Красный С.А. Биохимический рецидив рака предстательной железы после радикальной простатэктомии. Минск: Принтхаус, 2015. 160 с. [Demeshko P.D., Krasny S.A. Biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy. Minsk: Print-house, 2015. 160 p (In Russ.)].
12. Демешко П.Д. Сравнительный анализ отдаленных результатов радикальной простатэктомии и дистанционной лучевой терапии у пациентов, страдающих раком предстательной железы с высоким онкологическим риском. *Онкоурология* 2015;12(2):61–8. [Demeshko P.D. Radical prostatectomy versus external beam radiotherapy for high risk prostate cancer: comparison of treatment outcomes. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2015;12(2):61–8 (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2015-11-2-61-68.

Статья поступила: 09.10.2017. Принята в печать: 25.12.2017.

Article received: 09.10.2017. Accepted for publication: 25.12.2017.