

Местнораспространенный и локализованный рак предстательной железы группы высокого риска прогрессирования: стратегия лечения, обзор клинических исследований

Академик РАН В.А. Солодкий, профессор А.Ю. Павлов, к.м.н. Р.А. Гафанов, к.м.н. С.В. Гармаш, к.м.н. И.Б. Кравцов, к.м.н. С.В. Фастовец, А.К. Ивашин

ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

За последние несколько лет рекомендации по лечению пациентов с высоким риском прогрессирования неметастатического рака предстательной железы существенно изменились. В данной публикации рассматриваются клинические и патологические критерии оптимального лечения данной группы больных. Для определения оптимального метода лечения необходимо обследование с целью исключения метастатического поражения. Рекомендуемые методы обследования – магнитно-резонансная томография и остеосцинтиграфия. Определяющим фактором в выборе лечения является продолжительность жизни, а также сопутствующие заболевания. Высокие дозы лучевой терапии имеют значение для достижения лечебного эффекта, при этом добавление андрогендепривационной терапии (АДТ) статистически значимо повышает общую и канцероспецифическую выживаемость. Долгосрочное (2–3 года) назначение нео/адъювантной АДТ значительно повышает выживаемость по сравнению с краткосрочной АДТ (4–6 мес.). Радикальная простатэктомия с расширенной лимфодиссекцией считается допустимым методом лечения, а АДТ в монорежиме – неподходящим методом лечения данной группы пациентов.

Ключевые слова: рак предстательной железы, группы высокого риска прогрессирования, андрогендепривационная терапия, гормональная терапия, дистанционная лучевая терапия, радикальная простатэктомия.

Для цитирования: Солодкий В.А., Павлов А.Ю., Гафанов Р.А. и др. Местнораспространенный и локализованный рак предстательной железы группы высокого риска прогрессирования: стратегия лечения, обзор клинических исследований // РМЖ. 2017. № 27. С. 2015–2018.

ABSTRACT

Regional and localized prostate cancer in the high-risk group: treatment strategy, review of clinical trials

Solodkiy V.A., Pavlov A.Yu., Gafanov R.A., Garmash S.V., Kravtsov I.B., Fastovets S.V., Ivashin A.K.

Russian scientific center of radiology and nuclear medicine, Moscow

Over the past few years, recommendations for treating patients with high-risk nonmetastatic prostate cancer have changed significantly. This publication reviews the clinical and pathological criteria needed to determine the optimal treatment for this group of patients. To determine the optimal method of treatment, mandatory examination is necessary in order to exclude the metastatic lesions. Magnetic resonance imaging (MRI) and osteoscintigraphy are among the recommended methods of examination. The determining factor in the choice of treatment is life expectancy, and concomitant diseases. High radiation doses are essential to achieve the therapeutic effect, while the addition of androgen deprivation therapy (ADT) statistically significantly improves the overall and cancer-specific survival. The long-term appointment of neo / adjuvant ADT (2-3 years) significantly improves survival compared with short-term ADT (4-6 months). Radical prostatectomy with extended pelvic lymph node dissection is considered an acceptable method of treatment, and ADT alone is an inappropriate treatment option for treating this group of patients.

Key words: prostate cancer, high-risk cancer groups, androgen deprivation therapy, hormonal therapy, remote radiation therapy, radical prostatectomy.

For citation: Solodkiy V.A., Pavlov A.Yu., Gafanov R.A. et al. Regional and localized prostate cancer in the high-risk group: treatment strategy, review of clinical trials // RMJ. 2017. № 27. P. 2015–2018.

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) является наиболее часто диагностируемым заболеванием и занимает второе место по смертности среди мужчин пожилого возраста [1]. Смертность в большинстве случаев связана с местнораспространенным или метастатическим РПЖ [2]. На данный момент точное определение местнораспространенного неметастатического РПЖ не выработано. Так, например, в рекомендациях Национальной сети онкологических центров (NCCN) к высокому риску относится клиническая стадия Т3, в то время как в рекомендациях Европейской ассоциации урологов (EAU) и Европейской ассоциации ме-

дицинских онкологов (ESMO) – клиническая стадия Т2с [3–6].

К высокому риску неметастатического РПЖ относятся все случаи с начальным уровнем простатспецифического антигена (ПСА) более 20 нг/мл, или суммой индекса Глисона более 7, или стадией Т3 [5]. В эпоху ПСА-диагностики на долю местнораспространенного РПЖ приходится около 10–20% вновь диагностированных случаев РПЖ [7], тогда как около 20% случаев локализованного РПЖ имеет высокий риск прогрессирования [8]. Выжидательная тактика, дистанционная лучевая терапия (ДЛТ), радикальная простатэктомия (РПЭ) с лимфаденэктомией, андрогенде-

привационной терапией или без таковых, а также любое их сочетание применяются для лечения нематастатического РПЖ высокого риска прогрессирования.

Цель нашей работы: обобщить доступную информацию относительно выбора метода лечения пациентов данной группы.

Для определения оптимального метода лечения необходимо обследование с целью исключения метастатического поражения [3, 5, 9–10]. Для этого рекомендуются магнитно-резонансная томография (МРТ) и остеосцинтиграфия. Новые технологические достижения в области метаболической визуализации и нано-МРТ позволяют выявить распространение РПЖ на ранних стадиях [11–13]. Определяющим фактором в выборе лечения является продолжительность жизни, а также сопутствующие заболевания [14]. К неблагоприятным прогностическим факторам нематастатического РПЖ высокого риска прогрессирования, которые диктуют выбор метода лечения, относятся высокий индекс Глисона, высокий уровень инициального ПСА, экстракапсулярное распространение и/или положительный хирургический край, инвазия в семенные пузырьки и пораженные лимфоузлы [15].

АДТ в сочетании с ДЛТ или РПЭ с расширенной тазовой лимфодиссекцией являются методами выбора в лечении нематастатического РПЖ высокого риска прогрессирования у пациентов с ожидаемой продолжительностью жизни более 5 лет [5]. Хотя стоит отметить, что вопрос влияния продолжительности ожидаемой жизни на выбор метода лечения на данный момент остается дискуссионным [16–18].

Дистанционная лучевая терапия и нео/адъювантная андрогендепривационная терапия

Доказательство о предпочтении лучевой терапии с АДТ основано на нескольких рандомизированных клинических исследованиях (табл. 1). Сочетание ДЛТ с АДТ по сравне-

нию с ДЛТ без АДТ статистически значимо снижает риск биохимического рецидива, клинического прогрессирования, местного рецидива и отдаленных метастазов на 24%, 19%, 36% и 28% соответственно, без увеличения общих нежелательных явлений (относительный риск (ОР) 0,92; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,87–1,11), гениоуринарной токсичности (ОР 0,66; 95% ДИ 0,36–1,22), желудочно-кишечной токсичности (ОР 0,69; 95% ДИ 0,46–1,03) и смертности от сердечно-сосудистых осложнений (0,87 ОРА; 95% ДИ 0,70–1,09) [23]. В целом комбинация АДТ со стандартными дозами ДЛТ улучшают показатели общей и канцероспецифической выживаемости без существенного увеличения токсичности [24–27]. Следует отметить, что все эти исследования были проведены в эпоху субоптимальных доз ДЛТ, с самой высокой суммарной дозой 66 Гр, в то время как в современных условиях рекомендуемая суммарная доза составляет 76–78 Гр [4, 21]. В настоящее время нет никаких доказательств того, чтобы не использовать АДТ в сочетании с ДЛТ при лечении больных нематастатическим РПЖ высокого риска прогрессирования [28]. У пациентов с нематастатическим РПЖ высокого риска прогрессирования сочетание долгосрочной адъювантной АДТ и лучевой терапии показало статистически значимое увеличение общей выживаемости по сравнению с краткосрочной АДТ [28–29]. При этом стоит отметить, что применение краткосрочной АДТ в сочетании с ДЛТ не показало никакой эффективности у пациентов с низким риском прогрессирования, при этом отмечалось увеличение канцероспецифической и общей выживаемости у пациентов группы промежуточного риска прогрессирования. Что касается пациентов с высоким риском, сочетание долгосрочной АДТ и ДЛТ относится к стандартам лечения [21, 30].

Радикальная простатэктомия с расширенной лимфаденэктомией

Доказательства в пользу хирургического метода лече-

Таблица 1. Преимущества добавления нео/адъювантной АДТ к лучевой терапии

Исследование	Продолжительность нео/адъювантной АДТ	Количество пациентов	Классификация РПЖ	Доза лучевой терапии	Медиана наблюдения	10-летняя общая выживаемость
RTOG 8531 [18]	До прогрессирования	977	cT1–2N1M0 или cT3–4 N0–1 M0 или pT3 после РПЭ	44–46 Гр + 21–24 Гр на ложе ПЖ	7,6 года	49%
EORTC 22863 [19]	Гозерелин 3 года Ципротерон 1 мес.	415	T1–2 степень 3 M0 или T3–4 N0–1 M0	50 Гр + 20 Гр на ПЖ и СП	9,1 года	58%
EPSCP [20]	Нет данных	1370	T1–4 Nx-1 M0	64 Гр	7,2 года	Нет данных
TROG 9601 [21]	3–6 месяца	818	T2b–4 N0 M0	66 Гр на ПЖ и СП	5,9 года	Нет данных
RTOG 8610 [22]	2 месяца	456	T2–4 N0-X M0	44–46 Гр на малый таз + 21–24 Гр на ПЖ	12,6 года	43%
D'Amico et al. [23]	6 месяцев	206	T1b–2b N0 M0	Нет данных	7,6 года	~40%

ПЖ – предстательная железа. СП – семенные пузырьки

ния получены в нескольких крупных ретроспективных многоцентровых исследованиях. Потенциальное преимущество операции в качестве монотерапии или в качестве первого шага при мультимодальном подходе заключается в том, чтобы точно стадировать онкологический процесс, а также определить необходимость назначения адъювантной терапии. Расширенная тазовая лимфодиссекция, удаление семенных пузырьков, апикальная диссекция, удаление сосудисто-нервного пучка на участке, примыкающем непосредственно к опухоли, а также резекция шейки мочевого пузыря, когда опухоль находится у основания, являются обязательными мерами для достижения адекватного локального контроля [31].

Ретроспективные данные показывают хорошие онкологические результаты, при этом 10-летняя канцероспецифическая выживаемость у мужчин с высоким риском нематастатического РПЖ колеблется от 60% до 92% [21, 31–33]. В этих исследованиях была показана закономерность между канцероспецифической выживаемостью и количеством первоначальных неблагоприятных факторов (ПСА выше 20 нг/мл, индекс Глисона выше 8, клиническая стадия Т3 и выше, инвазия в семенные пузырьки).

Отдаленные результаты рандомизированного исследования EORTC 229111 по изучению послеоперационной лучевой терапии после РПЭ продемонстрировали увеличение биохимической безрецидивной выживаемости в группе больных моложе 70 лет с положительным хирургическим краем. При этом у пациентов старше 70 лет послеоперационная адъювантная ДЛТ вызвала увеличение частоты генитоуринарных осложнений [34].

Улучшение биохимической безрецидивной выживаемости также было продемонстрировано в исследовании ARO 96-02, где оценивалась ранняя ДЛТ после РПЭ при стадии рТ3 и с положительным хирургическим краем, по сравнению с наблюдением (56% против 35%; $p < 0,001$) [35, 36]. Обновленные данные исследования SWOG 8794 также показали увеличение общей выживаемости (медиана 15,2 года по сравнению с 13,5 года; $p = 0,031$), что указывает на однозначную пользу адъювантной лучевой терапии по сравнению с наблюдением [37]. Систематический обзор и метаанализ этих трех рандомизированных клинических исследований продемонстрировал увеличение выживаемости без прогрессирования при адъювантной лучевой терапии по сравнению с наблюдением (ОР 0,48; 95% ДИ 0,42–0,55) [38]. Тем не менее на практике изо дня в день врачи часто предпочитают спасительную лучевую терапию для пациентов с биохимическим рецидивом, нежели проведение ранней адъювантной лучевой терапии. Последние ретроспективные данные продемонстрировали, что 5-летние показатели выживаемости без метастазов достигают 94% среди пациентов, получавших спасительную лучевую терапию [39]. Перспективными и интересными будут результаты III фазы исследования, сравнивающей раннюю спасительную лучевую терапию после РПЭ и классическую адъювантную лучевую терапию (ClinicalTrials.gov идентификатор: NCT00860652). Тем не менее при отсутствии на данный момент результатов рандомизированных проспективных клинических исследований, сравнивающих адъювантную и спасительную лучевую терапию, необходимо серьезно рассматривать преимущества и недостатки каждого подхода и моделировать решение, принимая во внимание основные характеристики онкологического заболевания и сопут-

ствующую патологию.

Недавно были опубликованы данные исследования RTOG 9601, которые показали, что добавление в течение 24 мес. бикалутамида 150 мг к спасительной лучевой терапии после РПЭ для пациентов с рТ2N0 и рТ3N0 снижает риск смерти на 23% по сравнению с монотерапией, не вызывая при этом чрезмерную токсичность, за исключением гинекомастии [20, 40].

Системная терапия для пациентов с нематастатическим раком предстательной железы группы высокого риска прогрессирования

АДТ в монорежиме является неподходящим вариантом лечения при высоком риске прогрессирования нематастатического РПЖ. В настоящее время нет убедительных данных, свидетельствующих о том, что АДТ непосредственно увеличивает общую выживаемость по сравнению с динамическим наблюдением [20, 41].

Скандинавское многоцентровое рандомизированное исследование (SPCG-7/SFUO-3) показало пользу добавления нео/адъювантной трехмерной конформной лучевой терапии к АДТ у больных РПЖ стадии Т3N0M0. Авторы показали улучшение общей и канцероспецифической выживаемости, при этом было отмечено увеличение частоты генитоуринарных нежелательных реакций [42]. В многоцентровом рандомизированном исследовании (PR/PR07) получены данные об увеличении частоты поздних токсических осложнений со стороны ЖКТ при добавлении лучевой терапии (65–69 Гр на предстательную железу и семенные пузырьки с добавлением 45 Гр на тазовые лимфатические узлы или без такового) по сравнению с АДТ. При этом общая и канцероспецифическая выживаемость были значительно выше в группе с лучевой терапией и АДТ нежели в группе с АДТ в монорежиме [43]. Систематический обзор 10 рандомизированных исследований, сравнивающих нео/адъювантную АДТ до РПЭ, с одной стороны, и РПЭ в качестве монотерапии – с другой, продемонстрировал аналогичные общую и канцероспецифическую выживаемость, но было отмечено, что АДТ значительно снижала риск положительного хирургического края (ОР 0,49; 95% ДИ 0,42–0,56; $p < 0,00001$) и поражения лимфатических узлов (ОР 0,49; 95% ДИ 0,42–0,56; $p < 0,02$) [25].

В соответствии с рекомендациями EAU адъювантная АДТ является стандартом лечения у пациентов с поражением лимфатических узлов, и не существует никаких данных о преимуществах добавления АДТ к РПЭ у пациентов с инвазией в семенные пузырьки [4]. В ретроспективном исследовании пациентов с рТ2-4pN1, перенесших РПЭ с расширенной тазовой лимфодиссекцией, назначение адъювантной АДТ с лучевой терапией показало лучшие результаты по сравнению с АДТ в монорежиме. Для подтверждения этих данных необходимо дальнейшее проведение рандомизированных клинических исследований [44].

У пациентов с ожидаемой продолжительностью жизни менее 5 лет ни РПЭ, ни АДТ не применяются. Сочетание ДЛТ и АДТ рекомендуется для лечения пациентов с индексом Глисона 8 или выше в сочетании с клинической стадией Т3 и уровнем ПСА выше 20 нг/мл. Если по той или иной причине у таких пациентов ДЛТ невозможна, то АДТ в монорежиме может быть предложена как альтернатива [5].

Несколько исследований III фазы изучают влияние химиотерапии в неoadъювантном и адъювантном режиме при РПЖ в комбинации с гормональной терапией или без

нее. Потребуется длительное время, чтобы оценить результаты лечения таких больных, хотя известно, что лишь немногие из этих исследований завершили плановыми наборами. Использование неoadъювантной химиотерапии было оценено при РПЖ высокого риска. Сочетание гормональной терапии и химиотерапии доцетакселом, по-видимому, приводит к уменьшению распространенности опухолевого процесса при удовлетворительных показателях общей токсичности. Было проведено несколько исследований III фазы, оценивающих преимущество химиотерапии перед операцией на фоне АДТ, но в настоящее время результаты этих испытаний еще не опубликованы [45].

В настоящее время проводится III фаза рандомизированного исследования (CALGB 90203), которая оценивает неoadъювантную химиотерапию и АДТ перед РПЭ по сравнению с непосредственной РПЭ у пациентов с высоким риском локализованного и местнораспространенного РПЖ (стадия T1-3aN0M0). Всего в исследовании проведено лечение 750 пациентов, в основной группе больным проводилось мультимодальное лечение, которое включало 6 циклов неoadъювантной химиотерапии таксанами на фоне АДТ с последующей радикальной простатэктомией, в контрольной группе выполнялась только РПЭ. Первичной конечной точкой исследования будет оцениваться выживаемость без прогрессирования в течение 5 лет [46].

GETUG 12 – это французское рандомизированное исследование III фазы, в котором сравнивали четыре цикла неoadъювантной терапии доцетакселом и эстрамустином до местной терапии, плюс АДТ в течение 3-х лет против местной терапии в комбинации с 3-летней АДТ. В этот протокол было рандомизировано 413 пациентов с местнораспространенным или локализованным РПЖ высокого риска, большинству из которых (87%) была проведена дистанционная лучевая терапия. Данные этого исследования достоверно продемонстрировали значимое улучшение выживаемости без прогрессирования в группе комбинированной терапии по сравнению с группой только АДТ (ОР 0,75; 95% ДИ 0,55–1,01; $p=0,06$). Также было показано преимущество ПСА-ответа, который был значимо выше у пациентов, получавших химиотерапию, чем у пациентов, получавших только АДТ. Анализ нежелательных явлений показал, что сочетание доцетаксела с эстрамустином имеет приемлемый профиль токсичности [47].

Исследование III фазы RTOG 0521 было разработано для оценки эффективности адъювантной химиотерапии доцетакселом в сочетании с АДТ и дистанционной лучевой терапией. Это исследование включило больных РПЖ высокого риска, получающих АДТ в течение 2-х лет в комбинации с лучевой терапией с адъювантной химиотерапией доцетакселом или без таковой в течение 6 циклов. Первичной конечной точкой определена общая выживаемость. На ASCO 2015 были представлены данные исследования RTOG 0521. Так, 5-летняя выживаемость без прогрессии составила 66% для АДТ+ДЛТ и 73% для АДТ+ДЛТ+химиотерапия ($p=0,05$; ОР 0,76; 95% ДИ: 0,57–1,00), 4-летняя общая выживаемость в группе химиотерапии составила 93% против 89% соответственно. Токсичность была приемлемой [48].

Исследование III фазы TAX 3501 оценивало адъювантную терапию в сравнении с активным наблюдением при регистрации биохимического прогрессирования. Пациенты высокого риска были рандомизированы на 2 группы, первой группе проводилась АДТ аналогами ЛГРГ в течение 18 мес., во второй группе пациенты получали аналоги ЛГРГ

в сочетании с химиотерапией таксанами в течение 6 циклов. Первичной конечной точкой была определена выживаемость без прогрессирования. Это исследование было преждевременно закрыто из-за трудностей набора пациентов, а полученные результаты были недостаточны для определения значимых различий в выживаемости без прогрессирования заболевания [49]. Кроме того, не показала эффективности адъювантная химиотерапия после РПЭ. В III фазе исследования SPCG12 сравнивали действие адъювантной химиотерапии доцетакселом и динамическое наблюдение пациентов, перенесших РПЭ по поводу высокого риска прогрессирования РПЖ. При многофакторном анализе группа лечения не показала лучших результатов. При этом частота летальных исходов была больше в группе адъювантной химиотерапии по сравнению с таковой в группе наблюдения [50].

Выводы

Варианты лечения пациентов с высоким риском неметастатического РПЖ всегда должны обсуждаться в многопрофильной команде врачей. Беседа с пациентом, выявление клинических и патологических признаков болезни играют важнейшую роль в выборе стратегии лечения. Клиницисты должны помнить, что АДТ в монорежиме является неподходящим вариантом лечения пациентов с высоким риском неметастатического РПЖ. При этом необходимо тщательное обследование пациентов в целях исключения отдаленных метастазов и адекватной оценки соматического статуса пациента.

Литература

- Humphrey P.A. Cancers of the male reproductive organs. In: World Cancer Report, Stewart B.W., Wild C.P., editors. (eds). Lyon: World Health Organization. 2014.
- Ries L.A.G., Melbert D., Krapcho M. et al., editors. (eds). SEER cancer statistics review, 1975–2004. Bethesda, MD: National Cancer Institute, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2004/ (2007, accessed 16 October 2009).
- Horwich A., Parker C., de Reijke T. et al. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // *Ann Oncol.* 2013. Vol. 24(Suppl. 6). P.vi106–vi114.
- Aus G., Abbot C.C., Bolla M. et al. EAU guidelines on prostate cancer // *Eur Urol.* 2005. Vol. 48. P.546–551.
- National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp (accessed 01 April 2014).
- D'Amico A.V., Whittington R., Malkowicz S.B. et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer // *JAMA.* 1998. Vol. 280. P.969–974.
- Edge S.B. et al. American Joint. Committee on Cancer. Prostate. AJCC cancer staging manual. New York: Springer. 2010. P.457.
- Sundi D., Ross A.E., Humphreys E.B. et al. African American men with very low-risk prostate cancer exhibit adverse oncologic outcomes after radical prostatectomy: should active surveillance still be an option for them? // *J Clin Oncol.* 2013. Vol. 31. P.2991–2997.
- Каприн А.Д., Гафанов Р.А. и др. Диагностика рака предстательной железы // *Вопросы онкологии.* 1999. Т.45. №1. С.20–25 [Каприн А.Д., Гафанов Р.А. и др. Диагностика рака предстательной железы // *Вопросы онкологии.* 1999. Т.45. №1. С.20–25 (in Russian)].
- Каприн А.Д., Фарзат М.Ф., Гафанов Р.А., Костин А.А. Диагностика и лечение ранних форм рака предстательной железы // *Вопросы онкологии.* 2009. Т.55. №3. С.382–385 [Каприн А.Д., Фарзат М.Ф., Гафанов Р.А., Костин А.А. Диагностика и лечение ранних форм рака предстательной железы // *Вопросы онкологии.* 2009. Т.55. №3. С.382–385 (in Russian)].
- Pablico-Lansigan M.H., Hickling W.J., Japp E.A. et al. Magnetic nanobeads as potential contrast agents for magnetic resonance imaging // *ACS Nano.* 2013. Vol. 7. P.9040–9048.
- Schreiter V., Reimann C., Geisel D. et al. Nuclear medicine imaging of prostate cancer // *Rofo.* 2016. Vol. 188. P.1037–1044.
- Pyka T., Okamoto S., Dahlbender M. et al. Comparison of bone scintigraphy and (68)Ga-PSMA PET for skeletal staging in prostate cancer // *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2016. Vol. 43. P.2114–2121.
- Wahlgren T., Levitt S., Kowalski J. et al. Use of the Charlson combined comorbidity index to predict postradiotherapy quality of life for prostate cancer patients // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011. Vol. 81. P.997–1004.
- Buhmeida A., Pyrhnen S., Laato M. et al. Prognostic factors in prostate cancer // *Diagn Pathol.* 2006. Vol. 1. P.4.