

Исследование безопасности и эффективности химиотерапии доцетакселом перед радикальной простатэктомией у больных раком предстательной железы промежуточного и высокого риска (наблюдение в течение 11,4 года)

А.К. Носов¹, С.Б. Петров¹, С.А. Рева¹, Э.М. Мамижев¹, Р.В. Новиков¹, Е.И. Велиев², В.М. Моисеенко³

¹ Отделение онкоурологии ФГБУ «НИИ онкологии Н.Н. Петрова» Минздрава России; 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68;

² кафедра урологии и оперативной андрологии РМАПО Минздрава России; 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1;

³ ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)»; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68а

Контакты: Сергей Александрович Рева sgreva79@mail.ru

Цель исследования – оценка безопасности, частоты патоморфологических изменений и длительных онкологических результатов при проведении радикальной простатэктомии (РПЭ) после неoadъювантной химиотерапии (НХТ) у больных раком предстательной железы (РПЖ) промежуточного и высокого риска.

Материалы и методы. Нами проведен анализ результатов лечения 44 больных РПЖ, проводимого в период с 1998 по 2003 г. при средней длительности наблюдения 11,4 года. Мы оценили результаты РПЭ у больных РПЖ промежуточного и высокого риска (сT2c–T3a и/или уровень простатспецифического антигена (ПСА) ≥ 10 нг/мл и/или сумма баллов по шкале Глисона ≥ 7) после еженедельного введения доцетаксела (в дозе 36 мг/м², 6 циклов) и сравнили результаты с группой, в которой проводилось только хирургическое лечение (n = 23). Критерием эффективности лечения были безрецидивная выживаемость (БРВ), раковоспецифическая (скорректированная) выживаемость (РСВ) и общая выживаемость (ОВ) в течение периода наблюдения 11,4 года.

Результаты. Среди развившихся осложнений химиотерапии преобладала токсичность I–II степени, а частота III степени токсичности не превышала 10%. Статистически значимое более чем на 50% уменьшение уровня ПСА отмечено в 52,4% случаев. При наблюдении 11,4 года РСВ составила 90% в группе НХТ и 60,9% в группе хирургического лечения (p = 0,042). БРВ составила 68,5 и 37,7%, а ОВ – 75,5 и 54,6% в группах комбинированного лечения и только оперативного лечения соответственно. Однако в отличие от РСВ различия в БРВ (p = 0,25) и ОВ (p = 0,09) не были статистически достоверны.

Заключение. Использование НХТ представляет собой безопасный и эффективный метод лечения, приводящий к уменьшению объема предстательной железы и снижению уровня ПСА. НХТ с последующей РПЭ ассоциируется с более высокой БРВ и ОВ по сравнению с пациентами, перенесшими только хирургическое лечение. Отмечено статистически значимое улучшение РСВ в группе комбинированного лечения.

Ключевые слова: рак предстательной железы, неoadъювантная терапия, доцетаксел, радикальная простатэктомия, выживаемость

Results of a unicenter randomized study of the safety and efficiency of docetaxel chemotherapy before radical prostatectomy in patients with intermediate- and high-risk prostate cancer: An 11.4-year follow-up

A.K. Nosov¹, S.B. Petrov¹, S.A. Reva¹, E.M. Mamizhev¹, R.V. Novikov¹, E.I. Veliev², V.M. Moiseenko³

¹Department of Urologic Oncology, N.N. Petrov Research Institute of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68, Leningradskaya St., Pesochnyi Settlement, Saint Petersburg 197758;

²Department of Urology and Operative Andrology, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia; 2/1, Barrikadnaya St., Moscow 125993;

³Saint Petersburg Clinical Research-Practical Center for Specialized Medical (Oncology) Cares; 68a, Leningradskaya St., Pesochnyi Settlement, Saint Petersburg 197758, Russia

Objective. Our retrospective study is aimed to assess safety, pathological response rate, and long-term oncologic outcomes of radical prostatectomy after neoadjuvant chemotherapy for intermediate- to high-risk PCa.

Materials and methods. Forty-four patients were involved in this study, with a 11.4-year follow-up period, on average. We assessed the RPE results in patients with intermediate and high risk of prostate cancer (PSA > 10 ng/ml, Gleason score 7 and more, or clinical stage cT2c and more) after weekly treatment with docetaxel (36 mg/m² for up to 6 cycles, 21 patients) and compared them with those in the second cohort (23 patients) who met oncologic inclusion criteria but received radical prostatectomy only. The long-term oncologic outcomes in both groups of the patients are reported.

Results. Toxicity has been mostly grade 1-2 in intensity and grade 3 and more complication rate does not exceed 10%. A statistically significant of more than 50% reduction in PSA level (pre- vs. post-chemotherapy) was observed in 52.4% cases. During the 11.4-year follow-up period, improvement in cancer-specific survival (CSS) was noted in 90% of patients from the neoadjuvant chemotherapy group, as compared with 60.9% in radical prostatectomy only group. The biochemical recurrence-free survival (BCR) was 68.5 % and 37.7 %, and the overall survival (OS) was 75.5 % and 54.6 % in the combined treatment group and surgery only group, respectively. However, the differences in BCR and OS were not statistically significant.

Conclusion. The use of neoadjuvant chemotherapy represents a safe and practicable treatment strategy resulting in reduced prostate volume and PSA level. Neoadjuvant docetaxel chemotherapy followed by radical prostatectomy was associated with higher observed BCR and OS, as compared with a surgical treatment only group. A statistically significant improvement of CSS is found in the combined treatment group. Therefore, the benefits of this treatment modality need to be validated for feasible implementation in the modern standard practices of prostate cancer treatment.

Key words: prostate cancer, radical prostatectomy, neoadjuvant chemotherapy, docetaxel, survival

Введение

На сегодняшний день рак предстательной железы (РПЖ) является одной из наиболее социально значимых медицинских проблем среди мужского населения ввиду частой выявляемости и нерешенности вопросов лечебной тактики [1]. Заболеваемость варьирует от 4 до 15 % в структуре онкологической заболеваемости мужчин в развивающихся и развитых странах соответственно [2].

Для улучшения результатов хирургического лечения, особенно в случаях РПЖ высокого риска, предлагалось использование различных вариантов гормональной поддержки [3]. В число наиболее распространенных методов входит неoadъювантная гормональная терапия (НГТ), привлекательность которой появилась с доказательством андрогенной зависимости клеток РПЖ. Первые попытки уменьшения размеров опухоли перед радикальной простатэктомией (РПЭ) описаны в 1944 г. в работах B.S. Vallett, в которых показано улучшение результатов хирургического лечения, особенно при местнораспространенном процессе, т.е. при высоком риске прогрессирования заболевания [4].

Интерес к НГТ повторно возник после внедрения скрининга РПЖ, развития системы стратификации заболевания на группы риска и появления данных о значительно худших онкологических результатах РПЭ в группе плохого прогноза [5]. Тем не менее анализ данных по применению неoadъювантной терапии показал, что несмотря на более благоприятные результаты по ряду показателей (меньше частота положительного хирургического края (ПХК), инвазии регионарных лимфатических узлов и выше выявляемость ограниченного железой опухолевого процесса), НГТ не показала улучшения общей выживаемости (ОВ) и раковоспецифической выживаемости (РСВ) [6]. В то же время в другом метаанализе показано значимое улучшение РСВ при применении антиандрогенной терапии перед РПЭ и отсутствие разницы в ОВ [7].

Кроме того, приблизительно в 15 % случаев РПЖ является изначально резистентным к гормональному

лечению [8]. Этот факт в совокупности с отсутствием данных об улучшении выживаемости привел к идее применения препаратов 2-й линии терапии (доцетаксел) для улучшения результатов РПЭ. Первые результаты были представлены в 2001 г. W.K. Oh и соавт., подтвердившими безопасность данной схемы лечения [9], а позднее была показана онкологическая эффективность [10].

Таким образом, на сегодняшний день нет единого мнения об эффективности и целесообразности проведения неoadъювантной терапии перед выполнением РПЭ. Еще меньше данных имеется об эффективности неoadъювантной химиотерапии (НХТ), которая, как и гормональная терапия, показала свою эффективность у пациентов с распространенным заболеванием в виде снижения ПСА, уменьшения выраженности симптомов и улучшения выживаемости [11]. Кроме того, НХТ показала свою эффективность в виде более выраженного снижения ПСА и уменьшения размеров как предстательной железы (ПЖ), так и опухоли [12]. Несмотря на то, что применение доцетаксела перед РПЭ привело к возрождению интереса к неoadъювантной терапии, многие вопросы остаются невыясненными, прежде всего из-за отсутствия отдаленных результатов.

Применение антиандрогенной терапии в период, предшествующий операции, не привело к существенному улучшению результатов. Появление публикаций о достаточно высокой противоопухолевой активности таксанов в отношении аденокарциномы ПЖ определило целесообразность выполнения данного рандомизированного одноцентрового исследования, посвященного клиническим и морфологическим эффектам применения доцетаксела в неoadъювантном режиме у больных РПЖ с высоким риском рецидива после операции.

Материалы и методы

Критерии включения и исключения, характеристика пациентов. Нами проведен анализ результатов лечения 44 больных РПЖ в период с 1998 по 2003 г., имеющих

Таблица 1. Предоперационная характеристика пациентов

Показатель	Группа РПЭ	Группа НХТ + РПЭ
Возраст пациентов (диапазон), лет	65,0 ± 3,9 (59–72)	64,22 ± 4,7 (54–72)
Объем ПЖ (диапазон), см ³	42,2 ± 17,54 (19–80)	48,9 ± 17,24 (20–98,5)
Предоперационная стадия заболевания, n (%):		
сT2a	1 (4,3)	2 (9,5)
сT2b	6 (26,1)	2 (9,5)
сT2c	6 (26,1)	7 (33,3)
сT3a	10 (43,5)	12 (57,2)
Средний уровень ПСА (диапазон), нг/мл	31,9 ± 28,39 (12–150)	28,5 ± 30,3 (10–150)
Индекс Глисона – биопсия	6,39 ± 0,84 (от 5 до 8)	6,4 ± 0,73 (от 5 до 8)
1-й грейд индексов Глисона – биопсия	3,17 ± 0,49 (от 2 до 4)	3,1 ± 0,47 (от 2 до 4)
2-й грейд индексов Глисона – биопсия	3,2 ± 0,52 (от 2 до 4)	3,2 ± 0,53 (от 2 до 4)

промежуточный и высокий риск развития рецидива после хирургического лечения. В 1-й группе (n = 23, средний возраст пациентов 65,8 года, диапазон 59–72 года), выполнялась РПЭ. Во 2-й группе (n = 21, средний возраст 64,5 года, диапазон 54–72 года) последовательно проводилась НХТ доцетакселом с последующим радикальным хирургическим лечением. В табл. 1 представлены демографические характеристики пациентов обеих групп.

Все пациенты имели гистологическое подтверждение аденокарциномы ПЖ и являлись кандидатами для выполнения РПЭ. Ожидаемая продолжительность жизни пациентов составляла не менее 10 лет. Предоперационное обследование проводилось согласно актуальным рекомендациям Европейской ассоциации урологов. Кроме того, всем пациентам выполнялось стандартное ультразвуковое исследование (УЗИ) с исследованием почек, мочевого пузыря, вычислением объема остаточной мочи и трансректальное УЗИ (ТРУЗИ) с измерением объема ПЖ, оценкой ее зон, состояния семенных пузырьков.

Критериями включения в исследования были гистологически верифицированная аденокарцинома ПЖ промежуточного или высокого риска (ПСА > 10 нг/мл и/или стадия сT2b и более и/или сумма баллов по шкале Глисона ≥ 7 и более), без признаков

регионарных и отдаленных метастазов по данным компьютерной (КТ)/магнитно-резонансной томографии (МРТ) и остеосцинтиграфии, отсутствие предшествующей терапии (операции, гормонотерапия, лучевая терапия, химиотерапия – ХТ) по поводу данного заболевания, возраст < 75 лет, удовлетворительное общее состояние (статус Карновского > 70 %), удовлетворительные показатели периферической крови (содержание нейтрофилов > 1,5 × 10⁹/л, тромбоцитов > 100 × 10⁹/л) и нормальные показатели функций печени и почек. Не включались пациенты с некорригированной выраженной сопутствующей патологией, наличием активного конкурентного злокачественного заболевания и активного воспалительного процесса. Схема лечения была одобрена локальным этическим комитетом. Информированное согласие было получено от всех пациентов перед включением в исследование.

План лечения. Схема лечения представляла собой введение доцетаксела внутривенно капельно в дозе 36 мг/м² с интервалом 7 дней, стандартной премедикацией дексаметазоном 8 мг (рис. 1). Всем пациентам выполнено по 6 курсов введения доцетаксела, проводимых в амбулаторном режиме.

Перед каждым циклом пациенты подвергались обследованию, включавшему оценку нежелательных

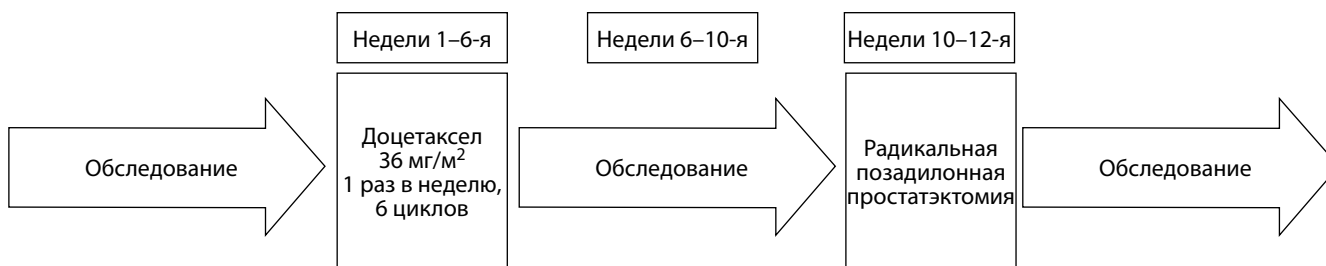


Рис. 1. Схема обследования и лечения

явлений, клинический анализ крови, панель биохимических показателей, включая ПСА. Оценка токсичности проводилась в день каждого введения доцетаксела с использованием общих критериев токсичности, предложенных Национальным институтом рака, США (Common Toxicity Criteria of the National Cancer Institute).

Повторная оценка пациентов на предмет выполнимости хирургического вмешательства проводилась после завершения ХТ. РПЭ выполнялась на 10–12-й неделе с момента включения пациентов в исследование при условии отсутствия нарушений/нормализации показателей периферической крови и отсутствия других значимых побочных эффектов химиопрепаратов. Всего во 2-й группе выполнено 126 введений доцетаксела. Этап хирургического лечения выполнялся при госпитализации пациентов в отделение онкоурологии НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург). Все операции выполнялись двумя хирургами, обладавшими на момент операции достаточным опытом подобных вмешательств. Показания, противопоказания и хирургическая техника были описаны ранее [13].

Оценка результатов лечения. Проявления токсичности ХТ оценивались после каждого введения доцетаксела.

Интраоперационные, ранние послеоперационные осложнения оценивались согласно модифицированной классификации Clavien–Dindo [14] и предоставлялись на основании критериев Martin [15]. Осложнения, развившиеся после выписки из стационара и/или в период 30–90 дней после операции, отнесены к поздним операционным.

После выполнения операции удаленные ПЖ были маркированы чернилами и фиксированы в 10 % растворе формалина не менее 24 ч; обработка и исследование макропрепарата проводились по общепринятой методике. У больных, получавших НХТ доцетакселом, проводилась оценка патоморфоза опухоли, для чего анализировали биопсийный и операционный материал. Патоморфоз оценивали по критериям тканевой и клеточной атипичности, а также сравнением дифференцировки по системе Глисона до и после ХТ.

Проводилась оценка динамики уровня сывороточного ПСА до начала лечения, через 1 мес после НХТ, через 1 мес после хирургического лечения, 1 раз в 3 мес в течение первого года после лечения и далее каждые 6 мес.

На момент проведения исследования не представлялось возможным адекватно оценить объем опухолевой ткани, поэтому эффект от проводимого неoadъювантного лечения основывался на изменении уровня ПСА и объема ПЖ.

Безрецидивная выживаемость (БРВ) оценивалась на основании развития биохимического рецидива (БХР) заболевания. БХР расценивался как повышение

ПСА > 0,2 нг/мл в 2 последовательных определениях. Во всех случаях БХР зафиксирован раньше, чем развитие клинических симптомов.

ОВ рассчитывалась из реальных данных о длительности жизни каждого больного. При расчете РСВ в категорию «умершие больные» были отнесены пациенты, причиной смерти которых явилось основное заболевание.

Статистическая обработка результатов лечения. Статистическая обработка данных выполнена по стандартным программам для персональных ЭВМ, использованы таблицы Excel и стандартный пакет Statistica 6.0 for Windows (StatSoft Inc., USA), которые обеспечили выполнение общепринятых математико-статистических методов: статистических группировок, статистического описания признаков, средних арифметических значений, средних квадратичных отклонений, средних квадратичных ошибок, средних значений, относительных величин частоты и распределения; графического представления данных, многофакторного линейного регрессионного анализа и логистической регрессии.

Оценка степени влияния различных факторов на результаты лечения в группах проведена с использованием t-критерия Стьюдента, критерия χ^2 Пирсона, кривых выживаемости Каплана–Майера.

Цензурирование пациентов при использовании метода Каплана–Майера в оценке БРВ после РПЭ проводилось среди тех пациентов, кто наблюдался более 60 мес, и тех, у кого срок наблюдения был менее 60 мес при безрецидивном течении.

Алгоритм анализа данных времени жизни включал анализ времени БРВ в одной группе, сравнение БРВ в 2 или более группах, оценку влияния различных факторов на время БРВ объектов.

Результаты

Средний период наблюдения за пациентами составил $137,0 \pm 35,4$ мес (110,5–150,4 мес). При этом 5 больных (2 в 1-й группе и 3 во 2-й) оказались недоступны для дальнейшего наблюдения по различным причинам (основные причины – отсутствие связи с больными и родственниками и нежелание проходить дальнейшее наблюдение), при том что им был проведен весь комплекс лечебных мероприятий согласно плану лечения. Среди оставшихся 39 больных 13 умерли в период наблюдения, из них 9 в группе только хирургического лечения (в том числе 7 – от РПЖ) и 4 в группе комбинированного лечения (2 – от РПЖ).

Оценка результатов ХТ. Всего пациентам 2-й группы выполнено 126 введений доцетаксела. Гематологические осложнения встречались не более чем в 50 % введений, преобладали нарушения I и II степени; IV степень нейтропении была только у 1 пациента на фоне 6-го введения препарата; нейтропении не потребовала дополнительных назначений и купирова-

Таблица 2. Гематологические и негематологические (общие, гастроинтестинальные и эндокринные) осложнения НХТ доцетакселом

Осложнение	Степень выраженности	Частота выявления, %
Нейтропения	I	2,4
	II	4,0
	IV	0,8
Анемия	I	5,6
Тромбоцитопения	I	34,9
Утомление	I	11,1
Тошнота	I	7,9
Стоматит	I	0,8
Флебит в месте введения препарата	I	1,6
Алопеция	I	5,6
	III	2,4
Гиперкреатининемия	I	7,1
Гипергликемия	I	9,5
	II	1,6
	III	1,6
Повышение уровня аспаргатаминотрансферазы	I	7,9
Повышение уровня аланинаминотрансферазы	I	15,1
	II	8,7
Повышение уровня щелочной фосфатазы	I	7,9
	IV	0,8

лась самостоятельно. Ни в одном случае не было выявлено фебрильной нейтропении и угрожающих жизни кровотечений. Частота негематологических осложнений не превышала 10 %. Алопеция III степени развилась у 1 пациента в период 4–6-го введений; после завершения лечения рост волос восстановился. Отдельно выделены гастроинтестинальные осложнения, среди которых также преобладала I степень выраженности нарушений; III степень гипергликемии выявлена у 1 пациента, страдающего сахарным диабетом, нормализация уровня глюкозы в крови достигнута путем коррекции дозы гипогликемических препаратов. Повышение уровня щелочной фосфатазы сыворотки крови IV степени встретилось у 1 пациента на фоне последнего введения доцетаксела и не потребовало дополнительного лечения (табл. 2).

После НХТ у 20 больных отмечено достоверное снижение уровня ПСА. Уменьшение показателя более

чем на 50 % зафиксировано у 11 из 21 (52,4 %) пациента; у 9 (42,9 %) выявлено уменьшение уровня маркера менее чем на 50 %. В 1 случае на фоне ХТ отмечено повышение уровня ПСА с 27 до 64 нг/мл. Среднее значение уровня ПСА до НХТ составило $28,5 \pm 30,3$ нг/мл, после проведенной ХТ доцетакселом среднее значение маркера снизилось до $13,4 \pm 13,1$ нг/мл. Уменьшение уровня ПСА носило статистически достоверный характер ($p = 0,035$).

По данным УЗИ и КТ было зафиксировано статистически значимое уменьшение объема ПЖ. Его среднее значение до НХТ равнялось $48,9 \pm 17,24$ см³, а при измерении после окончания НХТ $44,5 \pm 19,1$ см³. В течение месяца до РПЭ продолжалось прогрессивное уменьшение объема ПЖ; его среднее значение по данным оценки операционного материала составило $41,95 \pm 18,4$ см³.

Интраоперационные показатели и ранний послеоперационный период

Продолжительность операции в 1-й группе составила $164,5 \pm 37,76$ (120–265) мин и не отличалась по длительности от 2-й группы – $167,2 \pm 9,9$ (130–240) мин.

Средняя кровопотеря в ходе операции среди пациентов, получавших и не получавших доцетаксел, была выше в группе комбинированного лечения – $705,0 \pm 330,8$ (250–1500) мл по сравнению с $590,0 \pm 272,22$ (250–1400) мл среди больных в группе комбинированного лечения, однако разница не была статистически достоверна ($p = 0,8$). Проведение гемотрансфузии понадобилось 2 (8,7 %) пациентам 1-й группы и 2 (9,5 %) больным 2-й группы. Интраоперационных летальных исходов в обеих группах не зарегистрировано.

Сроки до удаления дренажей, уретрального катетера и частота ранних послеоперационных осложнений также не различались в обеих группах; основные показатели, отражающие течение раннего послеоперационного периода, и их статистическая достоверность приведены в табл. 3.

В целом частота хирургических осложнений любой степени составила 26,1 % в 1-й группе и 28,6 % во 2-й группе (по 6 в каждой группе), при этом осложнения III–V степени и выше составили 13 и 9,5 % соответственно.

Среди ранних послеоперационных осложнений отмечено повреждение прямой кишки у 1 (4,4 %) пациента, дефект был ушит интраоперационно без наложения колостомы; у 4 пациентов наблюдалась длительная лимфорей, купировавшаяся самостоятельно. Повторные оперативные вмешательства потребовались 2 пациентам (по 1 в каждой группе, ревизия малого таза) с паравезикальной гематомой.

Средний койко-день составил 10,6 и 11,9 дня в 1-й и 2-й группах соответственно и не различался статистически.

Таблица 3. Сравнительная оценка результатов оперативного вмешательства в группах хирургического и комбинированного лечения

Параметр	Группа РПЭ	Группа НХТ + РПЭ	p	
			t-критерий Стьюдента	Критерий χ^2
Длительность операции, мин	164,5 ± 37,76	167,19 ± 29,93	0,31	–
Длительность послеоперационного дренирования, сут	5,2 ± 2,19	4,95 ± 2,4	0,698	–
Длительность уретрального дренирования, сут	14,64 ± 1,96	15,3 ± 3,69	0,0059	–
Койко-день	10,6 ± 3,23	11,9 ± 4,3	0,1998	–
Объем кровопотери, мл	590,0 ± 272,2	742,9 ± 366,16	0,202	–
Ранение прямой кишки, n (%)	1 (4,4)	0	–	0,33
Лимфорея (> 7 дней), n (%)	2 (8,3)	2 (9,5)	–	0,92
Паравезикальная гематома, n (%)	1 (4,4)	1 (4,8)	–	0,95

Таблица 4. Поздние осложнения РПЭ в группах хирургического и комбинированного лечения

Параметр	Группа РПЭ, n (%)	Группа НХТ + РПЭ, n (%)	p по критерию χ^2
Недержание мочи	4 (17,4)	2 (9,5)	0,27
Нарушение эрекции	21 (91,3)	20 (95,2)	0,60
Стриктуры анастомоза	1 (4,4)	1 (4,8)	0,95

Частота встречаемости поздних осложнений также статистически значимо не различалась в обеих группах (табл. 4). Хирургическое лечение потребовалось обоим больным со стриктурой везикоуретрального анастомоза, которым выполнена трансуретральная резекция рубцовых тканей, благодаря чему мочеиспускание было восстановлено.

Патоморфологические изменения. Результаты патоморфологического исследования в обеих группах представлены в табл. 5.

В группе РПЭ определение степени распространения опухолевого процесса до и после операции совпало у 18 (78,3 %) больных. Завышения стадии заболевания перед операцией не отмечено, а недооценка распространения опухоли за капсулу ПЖ встретилась в 5 (21,7 %) случаях. В группе комбинированного лечения данные о степени распространения опухоли до и после операции совпали у 13 (61,9 %) больных. Гиперстадирования заболевания перед операцией не отмечено, в то время как недооценка распространения опухоли за капсулу ПЖ имела место в 8 (38,1 %) случаях.

Таким образом, в группе комбинированного лечения стадия Т была менее благоприятной и локализо-

Таблица 5. Распределение больных по стадиям РПЖ до и после хирургического лечения

Стадия заболевания	Группа РПЭ		Группа РПЭ + НХТ	
	cT, n (%)	pT, n (%)	cT, n (%)	pT, n (%)
T0	0	0	0	0
T2a	1 (4,4)	1 (4,4)	2 (9,5)	1 (4,8)
T2b	6 (26,1)	1 (4,4)	1 (4,8)	0
T2c	6 (26,1)	6 (26,1)	7 (33,3)	2 (9,5)
T3a	10 (43,5)	7 (30,4)	11 (52,4)	12 (57,1)
T3b	0	7 (30,4)	0	4 (19,0)
T4a	0	1 (4,3)	0	2 (9,1)
N+	0	2 (8,7)	0	0

ванные стадии РПЖ выявлены у 3 (14,3 %) больных, местно-распространенные – у 18 (85,7 %). Также чаще определялся ПХК (52,2 % в 1-й группе и 81,0 % во 2-й группе, $p = 0,044$). Отмечена достоверная разница в частоте экстракапсулярного распространения (65,2 % в 1-й группе против 81,0 % во 2-й). Частота инвазии опухоли в семенные пузырьки достоверно не различалась – 30,4 и 19,0 % в 1-й и 2-й группах соответственно ($p = 0,66$) (см. табл. 5). В то же время в 1-й группе поражение лимфатических узлов зафиксировано у 2 (8,7 %) пациентов, оба имели двустороннее поражение, тогда как во 2-й группе больных со стадией pN+ не было ($p > 0,05$).

Средний объем опухоли в группе РПЭ составил $17,7 \pm 14,17 \text{ см}^3$, в группе комбинированного лечения – $18,6 \pm 13,8 \text{ см}^3$; статистически значимых различий этих показателей не выявлено ($p = 0,91$). Также не отмечено различий при сравнении отношения объ-

Таблица 6. Результаты патоморфологического исследования

Параметр	Группа РПЭ	Группа НХТ + РПЭ	p	
			t-критерий Стьюдента	Критерий χ^2
Средний объем опухоли, см ³	17,7 ± 14,17	18,6 ± 13,8	0,91	—
Отношение объема опухоли к объему ПЖ, %	43,5 ± 25,16	48,2 ± 28,35	0,58	—
ПХК, n (%)	12 (52,2)	17 (81)	—	0,044

Таблица 7. Распределение пациентов в зависимости от причины летального исхода

Заболевание	Группа РПЭ, n (%)	Группа НХТ + РПЭ, n (%)
Острое нарушение мозгового кровообращения	1 (4,3)	—
Сердечно-сосудистые нарушения	1 (4,3)	2 (9,5)
Прогрессирование РПЖ	7 (30,4)	2 (9,5)

ема зоны поражения к объему ПЖ. У пациентов, перенесших только РПЭ, объем опухоли в среднем составил 43,5 ± 25,16 % всего объема ПЖ; в группе комбинированного лечения (НХТ + РПЭ) — 48,2 ± 28,35 % ($p = 0,58$) (табл. 6).

В 1-й группе суммы баллов по шкале Глисона (индекс Глисона) до операции (6,39 ± 0,84) и после ее выполнения (5,96 ± 0,97) статистически значимо не различались ($p = 0,057$). Также не выявлено различий при сравнении средних значений 1-го, наиболее значимого грейда индексов Глисона — до операции 3,17 ± 0,49, после операции 3,04 ± 0,47 ($p = 0,27$) и 2-го грейда индексов Глисона — до операции 3,2 ± 0,52 и после операции 2,91 ± 0,73 ($p = 0,11$). В 43,5 % индекс Глисона совпал в пред- и послеоперационном материале; в 17,4 % случаев в материале биопсии этот показатель был ниже, а в 39,1 % — выше послеоперационного. Среднее значение индекса Глисона до НХТ составило 6,4 ± 0,73 и достоверно снизилось после комбинированного лечения до 6,0 ± 1,22 ($p = 0,13$). В 33,3 % индекс Глисон совпал в препаратах до и после комбинированного лечения. В 23,8 % случаев в заключении по материалу биопсии индекс Глисона была ниже, а в 42,9 % — выше значения по материалу операции. При оценке первого грейда индексов Глисона получено статистически значимое снижение его среднего значения с 3,14 ± 0,49 до 2,8 ± 0,6 в результате НХТ ($p = 0,031$). Различия среднего значения 2-го грейда индексов Глисона были статистически незначимы и составили в материале биопсии 3,2 ± 0,54, а после комбинированной терапии 3,1 ± 0,91 ($p = 0,61$). Достоверных отличий уровня ошибки в определении индекса Глисона до и после операции в обеих группах не выявлено. Ошибка в определении степени дифференцировки опухоли до операции составила 56,5 %

Таблица 8. Показатели выживаемости в группах за период 11,4 года

Параметр	Группа РПЭ, %	Группа НХТ + РПЭ, %	p
ОВ	54,6	75,5	0,09
PCB	60,9	90,0	0,042
БРВ	37,7	58,5	0,25

(группа РПЭ) и 66,7 % (группа НХТ + РПЭ). При изучении ткани опухоли по микропрепаратам, окрашенным гематоксилином-эозином, признаков терапевтического патоморфоза в результате НХТ доцетакселом не выявлено.

Онкологические результаты. Медиана наблюдения варьировалась в зависимости от проведенного лечения незначительно и составила в 1-й группе 128,4 (83,6–155,5) мес и во 2-й группе — 141,6 (121,4–146,4) мес.

За весь период наблюдения умерли 9 пациентов в группе РПЭ и 4 в группе комбинированного лечения (табл. 7). Всего 5 пациентов (2 из 1-й и 3 из 2-й группы) выбыли из исследования по причине утери контакта.

От прогрессирования РПЖ погибли 7 больных в группе РПЭ и 2 больных в группе НХТ + РПЭ. Длительность наблюдения позволила рассчитать ОВ, PCB и БРВ за 11,4 года. При оценке за период, превышающий 60 мес, отмечено статистически достоверное различие между группами по PCB ($p = 0,042$) (табл. 8, рис. 2).

Кривые ОВ и БРВ в группах хирургического и комбинированного лечения отличались, однако статистически значимых различий не выявлено (рис. 3, 4).

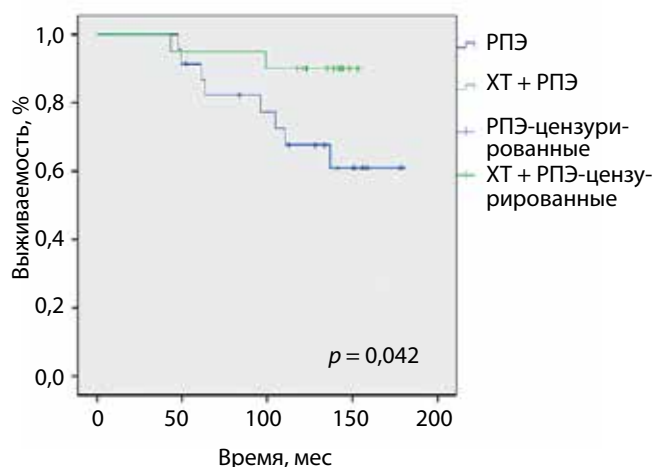


Рис. 2. PCV в группах

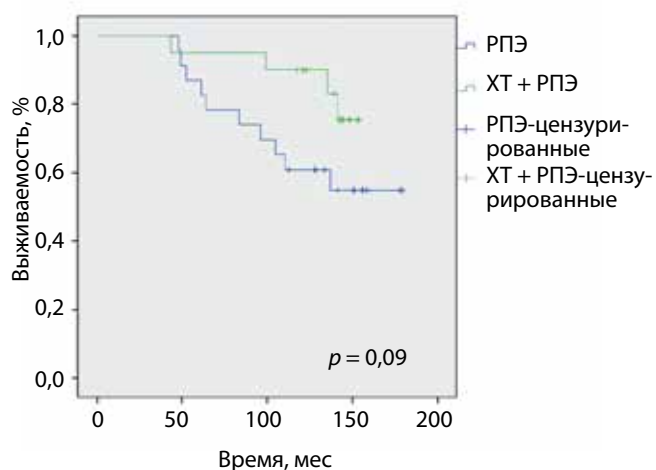


Рис. 3. OV в группах

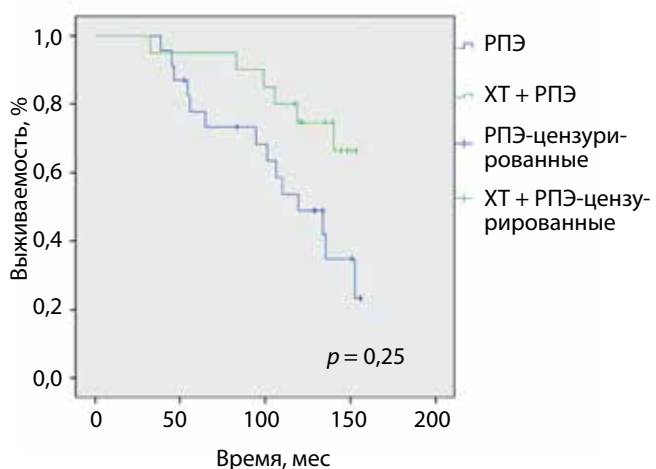


Рис. 4. BPV в группах

Обсуждение

В 1986 г. из биомассы игл европейского тиса *Taxus baccata* был получен алкалоид баккатин, который по-

служил основой для химического синтеза 2-го таксанового производного — доцетаксела [16]. В терапии кастрационно-резистентного РПЖ препарат используется более 15 лет и за это время стал стандартом лечения при прогрессировании на фоне проведения гормональной терапии [17].

В неoadъювантном режиме доцетаксел применяется немногим более 10 лет, однако отдаленные результаты лечения на сегодняшний день отсутствуют. Первые публикации об эффективности такого комбинированного подхода относятся к 2004 г., когда R. Dreiser и соавт. представили результаты II фазы исследования по неoadъювантному применению доцетаксела перед простатэктомией при местно-распространенном РПЖ [18]. В еще одном исследовании II фазы по изучению НХТ доцетакселем перед РПЭ у 19 пациентов показано уменьшение уровня ПСА на 50 % и более у 58 % больных и уменьшение объема опухоли не менее чем на 50 % у 21 % при оценке с помощью эндоректальной МРТ [19]. Несмотря на небольшое число больных в этих исследованиях, результаты явились основой для проведения продолжающейся в настоящее время III фазы исследования по сравнению эффективности комбинации НХТ с простатэктомией и только простатэктомии, инициированной Cancer and Leukemia Group B [20].

В современной онкоурологии основными объективными критериями оценки эффективности комбинированного лечения РПЖ с неoadъювантной терапией считаются динамика ПСА, изменение объема органа и массивности его поражения. При сравнении объема ПЖ до начала лечения с патоморфологическими данными показано его уменьшение с 48,9 до 44,5 см³ (в среднем на 9 % от исходного). Это совпадает с имеющимися результатами исследований, которые ставили своей целью оценить эффект ХТ на объем ПЖ [12]. Несмотря на то, что сегодня динамика изменения объема органа оценивается посредством МРТ с эндоректальной катушкой или без нее, ТРУЗИ также показало свою эффективность [21].

В ряде исследований показано уменьшение объема опухолевой ткани в ПЖ, также определяемое с помощью МРТ до и после НХТ. Такой метод оценки эффективности медикаментозной терапии остается спорным, хотя эти изменения и совпадают с уменьшением патоморфологической стадии по сравнению с клинической [12]. Мы провели косвенное сравнение влияния НХТ на объем поражения (клинически определялся по количеству и локализации биоптатов с опухолевой тканью) и не выявили уменьшения стадии при проведении терапии доцетакселем до РПЭ. Стоит отметить, что в нашем исследовании группы были несопоставимы по стадии T, и отсутствие разницы в объеме опухолевой ткани при РПЭ и в группе комбинированного лечения косвенно может свидетельствовать об эффективности НХТ.

Влияние медикаментозной терапии на степень дифференцировки опухоли является наиболее спорным аспектом патоморфоза. Изменение структуры опухоли обуславливает «увеличение» индекса Глисона в послеоперационном материале по сравнению с предоперационным исследованием материала биопсии [22, 23]. Некоторые авторы связывают этот феномен с избирательным апоптозом наиболее гормонально-зависимых (хорошо дифференцированных) клеток, в результате чего в ткани опухоли начинают преобладать низкодифференцированные клетки [24].

Для оценки неoadъювантной терапии интерес представляет «феномен исчезающей карциномы» — отсутствие элементов опухоли в послеоперационном материале. В современной литературе описано повышение выявления стадии pT0 с 0,5–1,5 % у больных после РПЭ без неoadъювантной терапии [25, 26] до 16 % при проведении НГТ в течение 6 мес [27]. Данные о влиянии неoadъювантного применения доцетаксела на патоморфоз опухоли и ПЖ в целом в современной литературе скудные. В нашем исследовании по данным оценки патоморфологической стадии РПЖ признаков снижения стадии заболевания (down stage) в результате НХТ доцетакселом в дозе 36 мг/м² не выявлено.

Одним из наиболее важных объективных показателей эффективности неoadъювантной терапии остается ПСА. Полученные нами результаты, как и данные литературы, показали высокую частоту ответа по этому показателю; снижение уровня ПСА на 50 % и более отмечено нами у 52,4 % пациентов, еще у 42,9 % больных уровень ПСА уменьшился менее чем на 50 % и только у 1 больного снижения не отмечено, что было расценено как прогрессирование нечувствительного к доцетакселсодержащей ХТ РПЖ.

В современных исследованиях ранее было показано, что НГТ не повышает сложность операции и частоту интраоперационных осложнений [28]. Аналогичных убедительных данных по сравнению РПЭ с НХТ и без нее нет. В нашем исследовании при операции после терапии доцетакселом и при простатэктомии без предварительного лечения были сопоставимы как общая частота осложнений, так и grade 3 и более.

Таким образом, при большем количестве местно-распространенных форм и, как следствие, более частом выявлении ПЖК пациенты группы комбинированного лечения продемонстрировали тенденцию к более высокой 10-летней БРВ.

Недостатками нашего исследования явились небольшая группа пациентов, отсутствие адекватной оценки изменения размеров ПЖ/опухоли (наиболее достоверным инструментом для этого на сегодняшний день считается МРТ), отсутствие прямого сравнения результатов (как онкологических, так и функциональных) при проведении и непроведении НХТ отдельно при РПЖ промежуточного и высокого риска (в этом случае число пациентов в обеих группах оказывалось недостаточным для статистической оценки). Кроме того, на момент проведения исследования (как и сегодня) отсутствуют стандартные схемы проведения НХТ. Согласно протоколу исследования мы проводили 6 еженедельных инстилляций доцетаксела в дозе 36 мг/м²; в более поздних работах используются схемы с введением 70 и 75 мг/м² 1 раз в 3 нед. Возможно, стандартизация схемы приведет к истинному пониманию эффективности и целесообразности НХТ.

Выводы

В результате применения неoadъювантной терапии доцетакселом достигнуто статистически достоверное снижение уровня сывороточного ПСА, уменьшение объема ПЖ. При этом НХТ в дозе 36 мг/м² еженедельно в течение 6 нед продемонстрировала приемлемый профиль токсичности, не оказала влияния на технические особенности РПЭ и не изменила характера интра- и послеоперационных осложнений.

Использование неoadъювантного лекарственного лечения у пациентов, имеющих и без того низкий риск развития рецидива, нецелесообразно из-за удлинения времени до хирургического вмешательства, возможного развития побочных эффектов и повышения стоимости терапии. Улучшение локального контроля и воздействие на микрометастазы путем применения лекарственных средств перед хирургическим лечением оправдано у пациентов, имеющих высокий риск развития рецидива опухоли.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Heidenreich A., Bastian P.J., Bellmunt J. et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2014;65(2):467–79.
2. Siegel R., Ma J., Zou Z., Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014;64(1):9–29.
3. Алексеев Б.Я., Нюшко К.М. Адьювантная гормональная терапия как метод радикального лечения у больных местно-распространенным раком предстательной железы. *Онкоурология* 2007;2: 61–3.
4. Vallett B.S. Radical perineal prostatectomy subsequent to bilateral orchiectomy. *Delaware Med J* 1944;16:19–20.
5. Dorff T.B., Glode L.M. Current role of neoadjuvant and adjuvant systemic therapy for high-risk localized prostate cancer. *Curr Opin Urol* 2013;23(4):366–71.
6. Shelley M.D., Kumar S., Wilt T. et al. A systematic review and meta-analysis of randomised trials of neoadjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate carcinoma. *Cancer Treat Rev* 2009;35(1):9–17.
7. McLeod D.G., Iversen P., See W.A. et al. Casodex Early Prostate Cancer Trialists'

- Group. Bicalutamide 150 mg plus standard care vs standard care alone for early prostate cancer. *BJU Int* 2006;97(2):247–54.
8. Mcleod D.G. Hormonal therapy: historical perspective to future directions. *Urology* 2003;61:3–7.
9. Oh W.K., George D.J., Kaufman D.S. et al. Neoadjuvant docetaxel followed by radical prostatectomy in patients with high-risk localized prostate cancer: a preliminary report. *Semin Oncol* 2001;28:40–4.
10. Berger A.P., Niescher M., Fischer-Colbrie R. et al. Single-agent chemotherapy with docetaxel significantly reduces PSA levels in patients with high-grade localized prostate cancers. *Urol Int* 2004;73(2):110–2.
11. D'Amico A.V., Chen M.H., Roehl K.A., Catalona W.J. Preoperative PSA velocity and the risk of death from prostate cancer after radical prostatectomy. *The New England Journal of Medicine* 2004;351:125–35.
12. Ross R.W., Galsky M.D., Febbo P. et al. Phase II study of neoadjuvant chemotherapy with docetaxel and bevacizumab in patients with high-risk localized prostate cancer: a prostate cancer clinical trials consortium trial. *Cancer* 2012;118(19):4777–84.
13. Петров С.Б. Хирургия предстательной железы. СПб.: Издательство Сергея Ходова, 2004; с. 179–192.
14. Dindo D., Demartines N., Clavien P.A. Classification of surgical complications. A new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004;240:205–13.
15. Martin II R.C., Brennan M.F., Jaques D.P. Quality of complication reporting in the surgical literature. *Ann Surg* 2002;235:803–13.
16. Ringel I., Horwitz S.B. Effect of alkaline pH on taxol-microtubule interactions. *J Pharmacol Exp Ther* 1991;259(2):855–60.
17. Алексеев Б.Я., Ньюшко К.М. Комбинированное лечение рака предстательной железы: клинические наблюдения. *Онкоурология* 2012;4:77–87.
18. Dreicer R., Magi-Galluzzi C., Zhou M. et al. Phase II of neoadjuvant docetaxel before radical prostatectomy for locally advanced prostate cancer. *Urology* 2004;63:1138–42.
19. Febbo P.G., Richie J.P., George D.J. et al. Neoadjuvant docetaxel before radical prostatectomy in patients with high-risk localized prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2005;11:5233–40.
20. Eastham J.A., Kelly W.K., Grossfeld G.D., Small E.J. Cancer and Leukemia Group B (CALGB) 90203: a randomized phase 3 study of radical prostatectomy alone versus estramustine and docetaxel before radical prostatectomy for patients with high-risk localized disease. *Urology* 2003;62:55–62.
21. Azulay D.O., Murphy P., Graham J. The accuracy of prostate volume measurement from ultrasound images: a quasi-Monte Carlo simulation study using magnetic resonance imaging. *Comput Med Imaging Graph* 2013;7–8:628–35.
22. Civantos F., Marcial M.A., Banks E.R. et al. Pathology of androgen deprivation therapy in prostate carcinoma. A comparative study of 173 patients. *Cancer* 1995;75(7):1634–41.
23. Bullock M.J., Srigley J.R., Klotz L.H., Goldenberg S.L. Pathologic effects of neoadjuvant cyproterone acetate on nonneoplastic prostate, prostatic intraepithelial neoplasia, and adenocarcinoma: a detailed analysis of radical prostatectomy specimens from a randomized trial. *Am J Surg Pathol* 2002;26(11):1400–13.
24. Smith D.M., Murphy W.M. Histologic changes in prostate carcinomas treated with leuprolide (luteinizing hormone-releasing hormone effect). Distinction from poor tumor differentiation. *Cancer* 1994;73(5):1472–7.
25. Herkommer K., Kuefer R., Gschwend J.E. et al. Pathological T0 prostate cancer without neoadjuvant therapy: clinical presentation and follow-up. *Eur Urol* 2004;45:36–41.
26. Soloway M.S. Role of induction androgen deprivation before radical prostatectomy. *Semin Urol* 1995;13(2):142–7.
27. Köllermann J., Feek U., Müller H. et al. Nondetected tumor (pT0) after prolonged, neoadjuvant treatment of localized prostatic carcinoma. *Eur Urol* 2000;38:714–20.
28. Maldonado-Valadez R., Teber D., Erdogru T. et al. The impact of neoadjuvant hormonal therapy on the outcome of laparoscopic radical prostatectomy: a matched pair analysis. *J Urol* 2006;175(6):2092–6.