

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ ГОРМОНОРЕЗИСТЕНТНОГО И МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

КАПРИН А. Д., ГАФАНОВ Р. А., ШАИПОВ М. Х., ШЕСТАКОВ А. В., МЕСКИХ А. В.

ФГУ «Российский научный центр рентгенорадиологии Росздрава»,
Москва

Каприн А. Д., Гафанов Р. А., Шаипов М. Х., Шестаков А. В., Меских А. В. Актуальные вопросы медикаментозной терапии гормонорезистентного и метастатического рака предстательной железы // Мед. акад. журн. 2010. Т. 10. № 1. С. 77–85. ФГУ «Российский научный центр рентгенорадиологии Росздрава», Москва, 117997.

Рак простаты (РП) – гетерогенное заболевание, требующее применения различных методов лечения. В настоящее время антиандрогенная терапия (ААТ) применяется при всех стадиях РП, однако такое лечение сопряжено с определенной токсичностью и побочными эффектами, которые ограничивают ее использование, особенно у пациентов с бессимптомным течением болезни, а также при выраженной сопутствующей патологии. Ресурс ААТ у больных РП ограничен и составляет около 18–24 мес, после чего болезнь прогрессирует и принимает генерализованную и/или гормонорезистентную форму. В связи с этим разрабатываются различные режимы ААТ, такие, как интермиттирующая гормонотерапия (ИГТ), которая исследуется как альтернатива непрерывной ГТ. Испытания 2 фазы продемонстрировали эффективность ИГТ, улучшение качества жизни. Отмечено что ИГТ не имеет отрицательного эффекта на время развития прогрессирующего и/или на выживаемость.

Несмотря на преимущество доцетаксела в лечении пациентов генерализованной формы РП, медиана выживаемости составляет около 2,4 мес, а проведение лечения сопряжено с высокой токсичностью. Низкая эффективность существующих препаратов также является существенной проблемой, ограничивающей эффективность лечения пациентов ГРП местнораспространенной и метастатической форм.

Ключевые слова: рак простаты (РП), генерализованная форма РП, антиандрогенная и интермиттирующая гормонотерапия.

Kaprin A. D., Gafanov R. A., Shaipov M. Kh., Shestakov A. V., Meskich A. V. Actual questions of medicine therapy of hormone-resistant and metastatic prostate cancer // Med. Acad. Journ. 2010. Vol. 10. № 1. P. 77–85. Federal State Institution the Russian Scientific Center of Rentgenoradiology. Moscva, 117997.

Prostate cancer (PC) is a heterogeneous disease with several different stages necessitating a broad range of therapies to treat patients diagnosed at different points in the disease course. Androgen deprivation therapy (ADT) is commonly used to treat all stages of prostate cancer but is associated with toxicities that limit its use, particularly in patients with asymptomatic disease or existing comorbidities for whom such toxicity is not justified. ADT resource at patients with PC is limited and makes about 18–24 months then illness progresses and accepts generalised and/or hormone-resistant form. In this connection the factor develops various regimens ADT such as – an intermittent hormone therapy (IHT) which is investigated as alternative continuous HT. Study of 2 phases have shown efficiency IHT, improvement of quality of a life. It is noted that IHT has no negative effect for the period of development of advance and/or on survival rate.

Despite advantage of a docetaxel in treatment of patients of generalised form PC, survival rate medians makes about 2,4 months, and treatment carrying out is interfaced to high toxicity. Low efficiency of existing drugs – also is a vital issue limiting efficiency of treatment of patients with hormone-resistant and metastatic forms of PC.

Key words: prostate cancer (PC), generalised PC form, androgen deprivation and intermittent hormone therapy.

Для корреспонденции: Шаипов Марат Хусаинович; 117997, Москва, ул. Профсоюзная, д. 86; тел.: 333-70-62; e-mail: mar_shal@list.ru.

ВВЕДЕНИЕ

Рак простаты (РП) является актуальной проблемой мужского населения пожилого возраста. Количество впервые выявленных случаев рака предстательной железы (РПЖ) с каждым годом увеличивается. В мире ежегодно выявляется до 396 тыс. случаев РПЖ, что составляет около 9% общей онкологической заболеваемости мужчин [1]. В структуре онкологических заболеваний во многих развитых странах РПЖ стабильно занимает 1–3 место.

В России в 2006 г. зарегистрировано 18 092 новых случаев РПЖ, причем заболеваемость составила 21,4 на 100 тыс. мужского населения. На долю опухолей предстательной железы приходится 8,2% всех злокачественных новообразований у мужчин, занимая 3-е место после рака легкого, желудка. По величине прироста показателя заболеваемости в России за период 1996–2006 гг. РПЖ занял 1-е место (128,26%). Смертность от РПЖ составила 10,08 на 100 тыс. мужского населения. Столь широкое распро-

странение РПЖ ставит это заболевание в ряд наиболее важных социальных проблем современности [2].

Локализованная форма РПЖ встречается в 37,6% случаев, местнораспространенная форма – в 38,2% случаев, метастатический рак выявляется в 24,2%. Таким образом, приблизительно четверти пациентам в качестве основного лечения может быть предложена гормоно- или химиотерапия.

Рак простаты – гетерогенное заболевание, требующее всестороннего подхода и применения различных методов лечения. К сожалению, не все пациенты могут быть пролечены доступными в настоящее время препаратами в связи с их токсичностью и доступностью.

Ресурс антиандрогенной терапии (ААТ) у больных метастатическим раком простаты ограничен по времени и составляет около 18–24 мес. В настоящее время гормональная терапия (ГТ) в большинстве случаев используется для лечения пациентов с различными стадиями рака предстательной железы (РПЖ). Эффективность гормонотерапии доказана, и в большинстве случаев она является эталоном лечения, за что и была признана основным видом лечения рака простаты, в особенности с метастатическим поражением, на протяжении многих лет [26]. Цель ГТ у пациентов с метастатическим РП состоит в том, чтобы уменьшить риск осложнений, а также распространения болезни и по возможности улучшить показатель общей выживаемости [26]. ГТ также все чаще проводится в более ранних стадиях РПЖ, к примеру перед радикальной терапией, у пациентов с локализованным и местнораспространенным РПЖ, при биохимическом рецидиве (уровень ПСА) после предшествующего радикального лечения, однако все еще остается неясным целесообразность и длительность ГТ в этих клинических случаях [26, 27].

Общепринятым является проведение ГТ до развития прогрессирования болезни или смерти пациента. В результате чего большинство пациентов длительное время получают гормонотерапию, ценой которой могут стать побочные эффекты проводимого лечения. Первоначально проведение ГТ связано с развитием приливов, слабости, потери либидо и усталостью [28–30]. Более длительное использование ГТ может привести к деминерализации костей, анемии, уменьшению мышечной массы, нарушению жирового обмена – ожирению, изменению настроения и снижению конгестивной функции. Также может возрастать риск заболеваемости сердечно-сосудистой системы и смертность от нее [31–33]. При долгосрочной терапии побочные эффекты возникают чаще, что оказывает отрицательное воздействие на качество жизни пациентов. Хотя у ГТ есть побочные эффекты, большинство из них обратимы после отмены терапии [30, 34]. Другой аспект непрерывной ГТ

– развитие гормональной резистентности. Крупными рандомизированными мультицентровыми плацебо контролируемые исследования продемонстрировано, что у большинства пациентов с метастатическим РП, непрерывно получающих ГТ, гормональная резистентность рака простаты (ГРРП) развивалась в пределах 1,5–2,5 года [34, 35]. Кроме того, доклинические исследования показали, что возобновление антиандрогенной терапии усиливало процесс апоптоза андрогензависимых опухолевых клеток, которые выжили при ГТ, и задерживало развитие андрогенной резистентности [36–39]. При интермиттирующей гормональной терапии (ИГТ) опухолей, андрогензависимые карциномы и рак простаты, время до развития гормонорезистентности увеличивалось в 3 раза. ИГТ может вызвать многократное снижение апоптоза в этих опухолях [36, 40–42]. Преимущества и недостатки непрерывной ГТ должны быть тщательно проанализированы. ИГТ исследуется как альтернатива непрерывной ГТ, с целью уменьшения побочных эффектов, для поддержания или улучшения качества жизни и продления периода до развития ГРРП. Кроме того, ИГТ дополнительно подразумевает сокращение затрат на лечение [28].

В случае прогрессирования болезни большинство пациентов получает вторую линию гормональной терапии, несмотря на сопутствующую патологию, токсичность и отсутствие данных, подтверждающих ее эффективность. Существующие методы химиотерапии заставляют врачей, занимающихся этой непростой проблемой, постоянно выбирать между токсичностью и необходимостью терапии. Имеются определенные успехи лечения РП на стадии локализованного процесса, в руках опытного хирурга радикальная простатэктомия является «золотым стандартом» лечения. На современном этапе требуются альтернативные способы терапии при распространенной и метастатической стадиях рака простаты. Большинство больных РП начинают прогрессировать на фоне антиандрогенного лечения, их заболевание с течением времени принимает гормонорезистентную форму. Определение простатспецифического антигена (ПСА) выявило множество пациентов, у которых отмечалось бессимптомное течение гормонорезистентного рака простаты (ГРРП).

В настоящее время нет стандартов терапии при метастатическом ГРРП, при этом во многих странах мира доцетаксел принят на вооружение именно при этой стадии РП. Многие считают, что наблюдаемое увеличение общей выживаемости (2,4 мес) является максимальным, а проведение такого лечения сопряжено с высокой токсичностью. Неясными остаются также вопросы относительно времени начала и продолжительности терапии доцетакселом. Очевидно, что необходима разработка новых, хорошо переносимых

симых, эффективных методов лечения для лечения ГРПП. В настоящее время ведутся исследования в этом направлении.

ОГРАНИЧЕНИЯ ТЕРАПИИ

Существует несколько методик ААТ: двусторонняя орхидэктомия, химическая кастрация аналогами ЛГРГ, стероидная или нестероидная блокада андрогенов [3]. Руководство Американского общества клинических онкологов (ASCO) рекомендует ААТ как терапию первой линии при метастатической болезни, и это также широко используется при других стадиях рака простаты [3, 4]. Несмотря на пользу, проведение ААТ связано с множеством побочных эффектов: приливы, эректильная дисфункция, снижение плотности костной ткани, метаболический синдром и сердечно-сосудистые заболевания. Эти побочные эффекты вместе с проявлениями болезни и ее прогрессированием усложняют назначение ААТ всем больным. Варианты дальнейшей терапии могут широко варьировать в зависимости от опыта, знания и предпочтений врача [9].

Некоторые врачи склонны к проведению динамического наблюдения пациентов с бессимптомной, неметастатической болезнью [10]. В связи с этим было проведено множество рандомизированных исследований. Так, Европейская организация по исследованию и лечению рака (EORTC) 30891 и SAKK 08/88 изучили 2 группы пациентов. В первой группе пациенты получали незамедлительную ААТ, во второй – отсроченную. В первой группе по сравнению со второй отмечалось увеличение показателя выживаемости без симптомов прогрессирования. При этом медиана времени до появления первых признаков метастазов в группе получающих незамедлительную ААТ была выше. Однако гинекомастия развивалась в группе с незамедлительной ААТ в 68,8%, против 7,6% в группе с отсроченной ААТ, боль в груди – соответственно в 73,6% против 7,6%. Был также проведен метаанализ этих и многих других исследований MRC [11], VACURG [12], EORTC 30846 [13], ESOG [14]. Выявлено, что незамедлительная ААТ пациентов после установки диагноза не подразумевает существенного преимущества выживаемости относительно группы, в которой ААТ проводилась при появлении первых симптомов [3]. Важно, что ни одно из испытаний не включало прогностических факторов, которые ныне используются при принятии решения. Наиболее значимым из них является время удвоения ПСА (PSA DT), хотя PSA DT показывает общую выживаемость, специфическую выживаемость и время до развития метастатического поражения [15, 16].

ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ГОРМОНОРЕЗИСТЕНТНЫМ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ БЕЗ МЕТАСТАЗОВ

Медиана эффективности ААТ составляет 18–24 мес, а болезнь пациентов переходит в гормонорезистентную форму. Сегодня гормонорезистентность устанавливается при повышении уровня ПСА во время или после ААТ при кастрационном уровне сывороточного тестостерона. В результате более раннего обнаружения мы имеем несколько форм ГРПП. Методы лечения, используемые для лечения метастатической болезни, не совсем подходят для лечения пациентов, которые имеют бессимптомное течение заболевания. Здесь также нет никаких общепринятых стандартов лечения бессимптомного ГРПП, а существующее ныне лечение значительно отличается среди больниц, врачей-специалистов и пациентов.

Отдельно хотелось бы остановиться на одном из режимов ААТ – интермиттирующей гормональной терапии и показаниях к назначению. ИГТ – циклическая терапия, состоящая из периодов лечения, сопровождаемых перерывами [28]. Цикл лечения должен длиться до максимальной индукции гормонотерапевтического апоптоза и должен быть остановлен до периода перехода опухолевого процесса в стабильную фазу. Лечение длится от 6–9 мес, по некоторым данным от 2–3 мес. Некоторые авторы предлагают длительность лечения напрямую связывать с достижением низшей точки ПСА (<4 нг/мл).

Период без ГТ является переменным, и его продолжительность определяется уровнем ПСА пациента. Если повышение уровня ПСА наблюдается во время перерыва, начинают следующий цикл терапии. В настоящее время проводятся исследования для установки порогового уровня ПСА для повторной терапии, основанные на продолжающихся испытаниях 3-й фазы клинических исследований. Так, у пациентов с локализованными формами уровень ПСА составляет 6–15 нг/мл, тогда как у пациентов с метастатическим процессом пороговый уровень составляет 10–20 нг/мл. У пациентов с локализованными формами РП с биохимическим рецидивом после радикальной простатэктомии или лучевой терапии пороговый уровень ПСА составляет более 3 нг/мл и более 6–10 нг/мл у пациентов с генерализованными формами РП [28]. ИГТ можно назначать пациентам, которые отвечают на ГТ снижением уровня ПСА до нормальных значений [28]. У нелеченых пациентов нормальным значением считают уровень ПСА менее 4 нг/мл, для пациентов, у которых был рецидив после радикальной простатэктомии или лучевой терапии, порог уровня ПСА считается менее 0,5 нг/мл [28, 35].

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНТЕРМИТТИРУЮЩЕЙ ГОРМОНОТЕРАПИИ

(анализ II фазы клинических исследований)

В мире проведено более 20 клинических исследований II фазы, которые включили в себя лечение около 2000 пациентов, в них оценивалась целесообразность, эффективность и безопасность ИГТ [28, 35]. В эти исследования были рандомизированы пациенты с различными стадиями заболевания: с локализованными, местнораспространенными и генерализованными формами РП, биохимическим рецидивом после радикальных методов лечения [28, 35, 42]. В большинстве исследований, оценивающих ИГТ, применяли максимальную андрогенную блокаду (МАБ) – комбинацию аналога лютеинизирующего гормона рилизинг гормона (ЛГРГ) и антиандрогена. В некоторых исследованиях использовали монотерапию аналогами ЛГРГ или монотерапию антиандрогенами. При метаанализе 10 испытаний II фазы, которые включали данные по 1446 пациентам, было установлено, что пациенты всех этих исследований в среднем около 39% времени провели без терапии. Анализ показал, что инициальный уровень ПСА и низшая точка ПСА были важными прогностическими признаками клинического результата пациентов с РП, получающих ИГТ [17].

В целом испытания II фазы продемонстрировали, что проведение ИГТ перспективно. Пациенты имели лучшие показатели качества жизни как во время периодов вне ГТ, так и во время ГТ. Кроме того, испытания II фазы показали, что ИГТ уменьшала общее количество побочных эффектов и осложнений, удлиняла период стабилизации и повышала показатели выживаемости. Однако из-за того, что эти исследования проводились в различных условиях, в небольших и гетерогенных популяциях, эти результаты должны быть подтверждены в хорошо разработанных клинических исследованиях III фазы. III фаза исследований должна дать ответ на основные вопросы об эффективности ИГТ: о влиянии на время до развития ГРПП и на общую выживаемость пациентов [28].

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ III ФАЗЫ

В настоящее время в Соединенных Штатах, Канаде, Японии и Европе проходят несколько рандомизированных исследований III фазы по оценке ИГТ. В них участвуют пациенты с местнораспространенным или метастатическим РП и пациенты с рецидивом уровня ПСА после радикальной простатэктомии и лучевой терапии (табл. 1).

Клинические исследования III фазы у пациентов с местнораспространенным и метастатическим раком простаты. Три испытания, которые завершились, оценивали ИГТ у пациентов с местнораспространенным и метастатическим РП: SWOG 9346, AP 17/95 и SEUG.

Исследование SWOG 9346 включало 1395 пациентов с метастатическим РП [43]. Все пациенты на начальном этапе получали МАБ до 7 мес как индукционную терапию. После снижения уровня ПСА менее 4 нг/мл пациенты были рандомизированы и их лечение зависело от дальнейшей клинической картины заболевания, проводилась гормонотерапия в режиме МАБ либо ИГТ. Пациентам без клинических признаков прогрессирования заболевания и без повышения уровня ПСА гормональная терапия не проводилась [28]. При повышении уровня ПСА более 20 нг/мл или при клинических признаках прогрессирования болезни пациентам возобновляли гормонотерапию в режиме МАБ. Пациентам, у которых уровень ПСА нормализовался после 8 мес терапии, МАБ останавливали. Пациентам, у которых уровни ПСА не нормализовывались после 8 мес, продолжали терапию МАБ. Согласно данным исследования SWOG 9346, после 7 мес индукционной терапии в режиме МАБ у 965 пациентов (69%) был достигнут уровень ПСА менее 4 нг/мл, у 604 пациентов (43%) – менее 0,2 нг/мл. Медиана выживаемости составила 13 мес у пациентов с уровнем ПСА более 4 нг/мл, 44 мес – у пациентов с уровнем ПСА 0,2–4 нг/мл и 75 мес – для пациентов с уровнем ПСА менее 0,2 нг/мл. Отмечено, что уровень ПСА менее 4 нг/мл

Таблица 1

Клинические исследования III фазы интермиттирующего ГТ при РП

Исследование	Пациенты	n
NCIC/PR7	Биохимический рецидив после ЛТ	1340
EC 507	Биохимический рецидив после РПЭ	201
ICELAND	Биохимический рецидив при местнораспространенном РП	700
SEUG	Диссеминированный РП	766
Japan	Местнораспространенный РП	300
AP 17/95	Диссеминированный РП и РП с метастазами	325
SWOG 9346	M + РП (ПСА > 5 нг/мл)	1500
EC 210	M + РП (ПСА > 20 нг/мл)	387

после 7 мес терапии МАБ является точным показателем выживаемости. Пациенты с уровнем ПСА менее 0,2 нг/мл имели наибольшее преимущество для выживаемости [43].

Мультицентровое, рандомизированное исследование III фазы AP 17/95 изучало МАБ в интермиттирующем режиме против непрерывной МАБ у пациентов с местнораспространенным или метастатическим РП [19]. В это исследование было включено 335 пациентов, на начальном этапе всем пациентам была проведена индукционная терапия в режиме МАБ в течение 6 мес. Пациенты, у которых было отмечено снижение уровня ПСА менее 4 нг/мл или снижение уровня ПСА на 90% от исходного уровня, были рандомизированы на две группы. Первая группа получала лечение в режиме ИГТ, вторая группа получала непрерывную ГТ. В группе с ИГТ периоды лечения продолжались в течение 6 мес, после чего наступал период вне лечения, возобновлялось лечение при повышении уровня ПСА выше 10 нг/мл. Две трети пациентов, получающих ИГТ и непрерывную ГТ, имели клиническое и/или биохимическое прогрессирование. Статистически существенных различий не отмечалось между группами по медиане до прогрессирования болезни и смертности (табл. 2). В общей сложности 88% пациентов, получающих ИГТ, более 50% времени не получали гормонотерапии. Отмечено также, что общее состояние и сексуальная активность были выше у пациентов в группе ИГТ по сравнению с группой, в которой проводилась непрерывная ГТ. Так же по результатам исследования было показано, что ИГТ является эффективным и безопасным методом ГТ у пациентов с местнораспространенным РП.

В клиническом исследовании SEUG III фазы сравнивалась ИГТ с непрерывной МАБ у пациентов РП с местнораспространенным и генерализованным процессом без предшествующей терапии [45]. Всем 626 пациентам первоначально проводилась индукционная терапия в течение 3 мес. Пациенты, у которых отмечено снижение уровня ПСА менее 4 нг/мл или на 80% ниже их начального значения, были рандомизированы на две группы, первая группа получала лечение в режиме ИГТ, вторая группа получала непрерывную ГТ [34, 45]. Из 314 пациентов, получающих ИГТ, 50% времени не получали ГТ более 12 мес, 29% – более 36 мес. Статистически не было никаких существенных различий между группами по пока-

зателю полной выживаемости или субъективных/объективных признаков прогрессирования. Нужно подчеркнуть, что во время этого исследования 54,4% всех рандомизированных пациентов уже умерли. Уровень 5-летней выживаемости составил 53,8% в группе ИГТ и 51,0% в группе с непрерывной ГТ. Преимущество ИГТ перед непрерывной ГТ заключается в меньшем количестве побочных эффектов и лучшей сексуальной активности [45]. Предварительный анализ показал, что у пациентов с местнораспространенным и метастатическим РП может быть лучший уровень выживаемости при ИГТ по сравнению с непрерывной ГТ, однако заключительные результаты этого исследования все еще ожидаются. Недавние результаты исследования Finn Prostate VII показали, какие пациенты могли бы иметь преимущество при проведении ИГТ [46]. Пациенты с высоким уровнем ПСА до лечения, с высокой клинической стадией, а также с множественным метастатическим поражением не показали адекватного биохимического ответа уровня ПСА при ГТ и, возможно, поэтому не подходили в качестве кандидатов на ИГТ.

Испытания интермиттирующей антиандрогенной терапии III фазы у пациентов с биохимическим рецидивом после локальной терапии. Национальный институт рака Канады (NCIC) в настоящее время проводит клиническое исследование III фазы – PR7. В Европе проводится III фаза исследования EC507. В эти исследования были рандомизированы пациенты с биохимическим рецидивом после радикальной простатэктомии и лучевой терапии.

NCIC-PR7 – рандомизированное, мультицентровое исследование. Всего в исследование было включено приблизительно 1500 пациентов с биохимическим рецидивом уровня ПСА после радикальной лучевой терапии без признаков отдаленного метастазирования [28]. Это исследование началось в январе 1999 г. и закрылось в ноябре 2005 г. Пациенты были рандомизированы на две группы, первая получала ИГТ, вторая – непрерывную ГТ в режиме МАБ. В группе ИГТ гормонотерапия продолжалась в течение 8 мес и возобновлялась при повышении уровня ПСА более 10 нг/мл. Заключительные результаты этого испытания ожидаются в конце 2009 г.

Рандомизированное мультицентровое исследование III фазы EC507 оценивало эффективность ИГТ у пациентов РП с биохимическим рецидивом после радикальной простатэктомии [28, 34, 47]. Па-

Таблица 2

Результаты клинического исследования AP 17/95

	Интермиттирующая гормонотерапия	Длительная гормонотерапия	P
Медиана до прогрессирования, мес	16,6	11,5	0,18
Медиана смертности, мес	51,4	53,8	0,66

циенты получали индукционную терапию в режиме МАБ в течение 6 мес. Те пациенты, у которых было отмечено падение ПСА менее 0,5 нг/мл, были рандомизированы в две группы: группу ИГТ ($n = 84$) и группу непрерывной ГТ ($n = 83$). Период терапии состоял из 6 мес ГТ в режиме МАБ и прекращался, если уровень ПСА снижался менее 0,5 нг/мл и при этом отсутствовали клинические признаки прогрессии. Терапия возобновлялась при увеличении уровня ПСА более 3 нг/мл. Двухлетние данные были представлены в 2007 г. на Конгрессе Американской урологической ассоциации (AUA) [48]. Медиана процентной продолжительности лечения первого и второго циклов ИГТ составляла 57% и 53% полной продолжительности цикла лечения (6 мес). Не было отмечено никакого статистически существенного различия по времени до развития ГРПП между этими двумя группами ($p = 0,883$). Пациенты в группе ИГТ отмечали меньшее количество побочных эффектов (приливы), чем пациенты в группе непрерывной ГТ. Исследование заключило, что ИГТ – оптимальный метод лечения при биохимическом рецидиве уровня ПСА.

Однако некоторые врачи рекомендуют проводить выжидательную тактику, особенно пожилым пациентам, что зачастую объясняют наличием сопутствующей патологии и низкой эффективностью существующих методов лечения, а также низким риском развития метастазов РП [9]. Иногда такая тактика неприемлема из-за беспокойности пациента «бездействием», и лечение проводится, несмотря на потенциальные побочные эффекты и ограниченную эффективность.

Вторая линия гормональной терапии широко используется для лечения пациентов с локализованным ГРПП [17–20]. Она проводится пациентам, которым ранее не проводилась максимальная андрогенная блокада (МАБ), с использованием комбинации агонистов ЛГРГ и антиандрогенов [21]. И лишь малая часть пациентов имела небольшое преимущество по показателю выживаемости при высокой стоимости лечения, токсичности. При отсутствии эффективности антиандрогенной блокады проводят эстрогенотерапию, терапию супрессорами надпочечников или кортикостероидами. Показано, что эстрогены (диэтилстильбэстрол) снижают уровень ПСА, секрецию ЛГРГ и, таким образом, снижают уровень тестостерона. Снижение ПСА отмечено на 43–80%. Однако терапия эстрогенами связана с существенной токсичностью, оказываемой на сердечно-сосудистую систему, вплоть до инфаркта миокарда и эмболии легочных артерий. Супрессоры надпочечников могут использоваться для контроля секреции стероидных гормонов в яичках и надпочечниках. Так, кетоканазол и аминоглутетимид в комбинации с кортикосте-

роидами и прекращением антиандрогенной терапии продемонстрировали снижение уровня ПСА при высокой токсичности и побочных явлениях в виде желудочно-кишечных нарушений, слабости и нарушениях функции печени.

Пациенты, получающие преднизон или дексаметазон, также отмечали снижение уровня ПСА и уменьшение проявлений заболевания [24]. При развитии серьезных побочных эффектов (Аддисоновый криз) лечение кортикостероидами прекращалось.

Крупные, рандомизированные испытания обязаны объяснять необходимость проведения второй линии гормонотерапии при местнораспространенном раке простаты. Все эти методы лечения связаны с токсичностью, которая ограничивает их потенциал. Очевидно, что требуются новые методы лечения пациентов с нематастатическим ГРПП, с бессимптомным течением, которые будут доступны для лечения с минимальным воздействием на качество жизни.

ЛЕЧЕНИЕ ГОРМОНОРЕЗИСТЕНТНОГО РАКА ПРОСТАТЫ С МЕТАСТАЗАМИ

Несмотря на нехватку рандомизированных исследований, антиандрогенная терапия является стандартом лечения пациентов с метастатическим ГРПП до развития гормонорезистентности. Два главных рандомизированных исследования, TAX 327 и SWOG 99-16, продемонстрировали увеличение выживаемости пациентов с метастатическим ГРПП, получающих лечение доцетакселом [22, 23]. Таким образом, химиотерапию можно теперь рассматривать как терапию первой линии после развития гормонорезистентности в случаях, где соматическое состояние пациента позволяет ее проводить. Исследование TAX 327 продемонстрировало, что лечение доцетакселом с периодичностью в 21 день имеет преимущество перед митоксантроном. Кроме того, было продемонстрировано улучшение качества жизни пациентов с метастатическим ГРПП. Результаты этих исследований привели к одобрению лечения метастатического ГРПП схемой доцетаксел + преднизон во многих странах.

Несмотря на всеобщее признание схемы лечения доцетакселом, увеличение показателя медианы общей выживаемости составило только 2,4 мес, которое некоторые специалисты считают недостаточным. К минусам терапии относится необходимость посещения больницы, что увеличивает стоимость лечения, хотя это может быть оправдано высокой токсичностью лечения. Два ключевых вопроса в схеме лечения с использованием таксотера остаются без ответа. Во-первых, время начала химиотерапии. В настоящее время мало данных терапевтической эффективности ранней терапии, проводимой до-

цетакселом, т. е. после повышения уровня ПСА, но до появления метастатических очагов. Во-вторых, длительность терапии доцетакселом, учитывая ограниченную переносимость терапии. Дальнейшие исследования направлены на решение этих важных вопросов.

Существует также паллиативная терапия, направленная на облегчение симптомов ГРПП. В основном боль при раке простаты исходит из костей, где формирование метастазов приводит к существенному дискомфорту. Бисфосфонаты, включая золедроновую кислоту, продемонстрировали существенное уменьшение интенсивности боли в костях и предотвращение костных осложнений (патологические переломы и т.п.) у пациентов с метастатическим ГРПП. Дистанционная лучевая терапия также может обеспечить снижение болевого синдрома, но требуются повторные курсы при системном распространении болезни. Другой вид симптоматической терапии при ГРПП – системная лучевая терапия (радиоизотопная). Стронций-89 хлорид является радиоизотопом бета-излучения, который может уменьшить боль в костях у 70% пациентов. Но раннее использование может повлиять на возможность последующей химиотерапии, в связи с возможной миелосуппрессией [25].

В настоящее время проводятся исследования для разработки нового режима лечения доцетакселом в комбинации с другими агентами при метастатическом ГРПП. Изучаются следующие методы лечения: иммунотерапия, антиандрогены повышенной активности, а также развивается таргетная терапия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время лечение больных раком простаты сложно и весьма неоднозначно. Что касается антиандрогенной гормонотерапии, то агонисты ЛГРГ доказали свою эффективность в лечении РП [1]. Хотя при ГТ имеются побочные эффекты, большинство из них обратимы после прекращения терапии [30, 34]. За прошедшие годы ИГТ была оценена в нескольких клинических исследованиях II фазы. Эти испытания показали возможности ИГТ и ее преимущество по показателям качества жизни и уменьшению побочных эффектов. Испытания III фазы продолжаются в настоящее время. Предварительные результаты показывают, что ИГТ не имеет негативного воздействия на общую выживаемость или выживаемость без прогрессирования по сравнению с непрерывной ГТ. Эти исследования подтвердили преимущество качества жизни у пациентов, получающих ГТ в интермиттирующем режиме, и низкое количество побочных явлений, связанных с терапией. Однако не было продемонстрировано, что ИГТ продлевает время до развития ГРПП. Поскольку исследования III фазы еще не окончательные, заключительные данные относи-

тельно выживаемости, времени до развития ГРПП и качества жизни ожидаются. Необходима разработка руководства по использованию ИГТ в клинической практике, определяющего время для остановки и начала терапии, а также различные режимы терапии. Предварительные пороги прекращения и возобновления ГТ базируются только на продолжающихся в настоящее время испытаниях III фазы. Руководство Европейской ассоциации урологов в 2008 г. предлагает проведение ИГТ избирательно, ранее не леченым пациентам, при этом минимальный период индукционной терапии должен составлять 7 мес, снижение уровня ПСА должно быть менее 4 нг/мл [26].

Недостаточная ясность наиболее эффективного метода лечения для каждой стадии болезни доказывает лишь то, что в настоящее время нет единых стандартов лечения. Нехватка предсказуемости результатов лечения означает, что пациентам дают множество вариантов лечения, но не дают рекомендаций, какой метод будет самым эффективным. Сталкивающиеся с этой дилеммой пациенты зачастую принимают более агрессивный вариант терапии для того, чтобы чувствовать, что они «делают что-то» для борьбы с заболеванием. Врачи должны информировать и поддерживать своих пациентов при принятии решения.

Существующие методы терапии ограничены доступностью, недостаточной эффективностью и токсичностью. Отсутствие обоснованности лечения может повлиять на уверенность клиницистов в их необходимости и адекватности. При ГРПП недостаточно ясности в вопросах выбора, начала и продолжительности химиотерапии. Низкая эффективность существующих препаратов также является существенной проблемой, ограничивающей эффективность лечения ГРПП. Хотя доцетаксел является общепринятым препаратом в лечении метастатического РПЖ, ведутся споры о недостаточном повышении показателя общей выживаемости. Наконец, токсичность – главная проблема, связанная со всеми существующими методиками лечения рака простаты, особенно в этой непростой группе больных. Необходим дальнейший поиск новых методов лечения с лучшей переносимостью, с минимальным воздействием на качество жизни больных ГРПП и пациентов с метастазами в костях.

Литература

1. Бухаркин Б.В. Гормональное лечение местнораспространенного и диссеминированного РПЖ // Клиническая онкоурология / под. ред. проф. Б. П. Матвеева. М., 2003. С. 560–563.
2. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2006 г. М., 2006. С. 7–10, 100–102.

3. Huggins C., Hodges C.V. Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate // *Cancer Res.* 1941. № 1. P. 293–297.
4. Loblaw D.A., Virgo K.S., Nam R. et al. Initial hormonal management of androgen-sensitive metastatic, recurrent, or progressive prostate cancer: 2007 update of an American Society of Clinical Oncology practice guideline // *J. Clin. Oncol.* 2007. № 25. P. 1596–1605.
5. Basch E.M., Somerfield M.R., Beer T.M. et al. American Society of Clinical Oncology endorsement of the Cancer Care Ontario practice guideline on nonhormonal therapy for men with metastatic hormone-refractory (castration-resistant) prostate cancer // *J. Clin. Oncol.* 2007. № 25. P. 5313–5318.
6. Saigal C.S., Gore J.L., Krupski T.L. et al. Androgen deprivation therapy increases cardiovascular morbidity in men with prostate cancer // *Cancer.* 2007. № 110. P. 1493–1500.
7. Bylow K., Mohile S.G., Stadler W.M. et al. Does androgen-deprivation therapy accelerate the development of frailty in older men with prostate cancer?: a conceptual review // *Cancer.* 2007. № 110. P. 2604–2613.
8. Higano C.S. Androgen-deprivation-therapy-induced fractures in men with nonmetastatic prostate cancer: what do we really know? // *Nat. Clin. Pract. Urol.* 2008. № 5. P. 24–34.
9. Cooperberg M.R., Grossfeld G.D., Lubeck D.P., Carroll P.R. National practice patterns and time trends in androgen ablation for localized prostate cancer // *J. Natl. Cancer Inst.* 2003. № 95. P. 981–989.
10. Holmberg L., Bill-Axelsson A., Helgesen F. et al. A randomized trial comparing radical prostatectomy with watchful waiting in early prostate cancer // *N. Engl. J. Med.* 2002. № 47. P. 781–789.
11. Kirk D. Timing and choice of androgen ablation // *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2004. № 7. P. 217–222.
12. Byar D.P. Proceedings: The Veterans Administration Cooperative Urological Research Group's studies of cancer of the prostate // *Cancer.* 1973. № 32. P. 1126–1130.
13. 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 Organisation for the Research and Treatment of Cancer 30846 – a phase III study // *J. Urol.* 2004. № 72. P. 923–927.
14. Messing E.M., Manola J., Sarosdy M. et al. Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node-positive prostate cancer // *N. Engl. J. Med.* 1999. № 341. P. 1781–1788.
15. Maffezzini M., Bossi A., Collette L. Implications of prostate-specific antigen doubling time as indicator of failure after surgery or radiation therapy for prostate cancer // *Eur. Urol.* 2007. № 51. P. 605–613.
16. Kim-Sing C., Pickles T. Intervention after PSA failure: examination of intervention time and subsequent outcomes from a prospective patient database // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2004. № 60. P. 463–469.
17. Smith D.C., Redman B.G., Flaherty L.E. et al. A phase II trial of oral diethylstilbestrol as a second-line hormonal agent in advanced prostate cancer // *Urology* 1998. № 52. P. 257–260.
18. Wilkinson S., Chodak G. An evaluation of intermediate dose ketoconazole in hormone refractory prostate cancer // *Eur. Urol.* 2004. № 45. P. 581–584.
19. Small E.J., Srinivas S. The antiandrogen withdrawal syndrome. Experience in a large cohort of unselected patients with advanced prostate cancer // *Cancer.* 1995. № 76. P. 1428–1434.
20. Kruit W.H., Stoter G., Klijn J.G. Effect of combination therapy with aminoglutethimide and hydrocortisone on prostate-specific antigen response in metastatic prostate cancer refractory to standard endocrine therapy // *Anticancer Drugs* 2004. № 15. P. 843–847.
21. Labrie F., Cusan L., Gomez J.L. et al. Long-term combined androgen blockade alone for localized prostate cancer // *Mol. Urol.* 1999. № 3. P. 217–226.
22. Tannock I.F., de Wit R., Berry W.R. et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer // *N. Engl. J. Med.* 2004. № 351. P. 1502–1512.
23. Petrylak D.P., Tangen C.M., Hussain M.H. et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer // *N. Engl. J. Med.* 2004. № 351. P. 1513–1520.
24. Heng D.Y., Chi K.N. Prednisone monotherapy in asymptomatic hormone refractory prostate cancer // *Can. J. Urol.* 2006. № 13. P. 3335–3339.
25. Tu S.M., Lin S.H. Current trials using bone-targeting agents in prostate cancer // *Cancer J.* 2008. № 14. P. 35–39.
26. Heidenreich A., Aus G., Bolla M. et al. EAU guidelines on prostate cancer // *Eur. Urol.* 2008. № 53. P. 68–80.
27. Boccon-Gibod L. Optimising hormone therapy in advanced disease // *Eur. Urol. Suppl.* 2005. № 4 (8). P. 21–29.
28. Tunn U. The current status of intermittent androgen deprivation (IAD) therapy for prostate cancer: putting IAD under the spotlight // *BJU Int.* 2007. № 99 (Suppl. 1). P. 19–22.
29. Mottet N., Prayer-Galetti T., Hammerer P. et al. Optimizing outcomes and quality of life in the hormonal treatment of prostate cancer // *BJU Int.* 2006. № 98. P. 20–27.
30. Higano C.S. Side effects of androgen deprivation therapy: monitoring and minimizing toxicity // *Urology.* 2003. № 61 (Suppl. 1). P. 32–38.
31. Keating N.L., O'Malley A.J., Smith M.R. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy for prostate cancer // *J. Clin. Oncol.* 2006. № 24. P. 4448–4456.

32. D'Amico A.V., Denham J.W., Crook J. et al. Influence of androgen suppression therapy for prostate cancer on the frequency and timing of fatal myocardial infarctions // *J. Clin. Oncol.* 2007. № 25. P. 2420–2425.
33. Saigal C.S., Gore J.L., Krupski T.L. et al. Androgen deprivation therapy increases cardiovascular morbidity in men with prostate cancer // *Cancer.* 2007. № 110. P. 1493–1500.
34. Boccon-Gibod L., Hammerer P., Madersbacher S. et al. The role of intermittent androgen deprivation in prostate cancer // *BJU Int.* 2007. № 100. P. 738–743.
35. Robinson M.R., Smith P.H., Richards B., Newling D.W. et al. The final analysis of the EORTC Genitourinary Tract Cancer Co-operative Group Phase III clinical trial (Protocol 30805) comparing orchidectomy, orchidectomy plus cyproterone acetate, and low dose stilboestrol in the management of metastatic carcinoma of the prostate // *Eur. Urol.* 1995. № 28. P. 273–283.
36. Akakura K., Bruchovsky N., Goldenberg S.L. et al. Effects of intermittent androgen suppression on androgen-dependent tumors. Apoptosis and serum prostate-specific antigen // *Cancer.* 1993. № 71. P. 2782–2790.
37. Bruchovsky N., Rennie P.S., Coldman A.J. et al. Effects of androgen withdrawal on the stem cell composition of the Shionogi carcinoma // *Cancer Res.* 1990. № 50. P. 2275–2282.
38. Rennie P.S., Bruchovsky N., Akakura K. et al. Effect of tumour progression on the androgenic regulation of the androgen receptor // *TRPM-2 and YPT1 genes in the Shionogi carcinoma* // *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 1994. № 50. P. 31–40.
39. Bruchovsky N., Goldenberg S.L., Akakura K. et al. Luteinizing hormone-releasing hormone agonists in prostate cancer. Elimination of flare reaction by pretreatment with cyproterone acetate and low-dose diethylstilbestrol // *Cancer.* 1993. № 72. P. 1635–1691.
40. Gleave M.E., Goldenberg S.L., Jones EC. et al. Biochemical and pathological effects of 8 mo of neoadjuvant androgen withdrawal therapy before radical prostatectomy in patients with clinically confined prostate cancer // *J. Urol.* 1996. № 155. P. 213–219.
41. Eggener S.E., Stern J.A., Jair. P.M. et al. Enhancement of intermittent androgen ablation by „off-cycle“ maintenance with finasteride in LNCaP prostate cancer xenograft model // *Prostate.* 2006. № 66. P. 495–502.
42. Shaw G.L., Wilson P., Cuzick J. et al. International study into the use of intermittent hormone therapy in the treatment of carcinoma of the prostate: a meta-analysis of 1446 patients // *BJU Int.* 2007. № 99. P. 1056–1065.
43. Hussain M., Tangen C.M., Higano C. et al. Absolute prostate-specific antigen value after androgen deprivation is a strong independent predictor of survival in new metastatic prostate cancer: data from Southwest Oncology Group Trial 9346 (INT-0162) // *J. Clin. Oncol.* 2006. № 24. P. 3984–3990.
44. Miller K., Sterner U., Lingnau A. et al. Randomised prospective study of intermittent versus continuous androgen suppression in advanced prostate cancer // *J. Clin. Oncol.* 2007. № 25. P. 2385, abstract 5015.
45. Calais Da Silva FM, Calais Da Silva F. et al. Phase III intermittent MAB vs continuous MAB // *J. Clin. Oncol.* 2006. № 24. P. 220, abstract 4513.
46. Salonen A.J., Viitanen J., Lundstedt S. et al. Finnish multicenter study comparing intermittent to continuous androgen deprivation for advanced prostate cancer: interim analysis of prognostic markers affecting initial response to androgen deprivation // *J. Urol.* 2008. № 180. P. 915–919.
47. Tunn U., Kurek R., Kienle E. et al. Intermittent is as effective as continuous androgen deprivation in patients with PSA relapse after radical prostatectomy (RP) // *J. Urol.* 2004. № 171. P. 384, abstract 1458.
48. Tunn U.W., Сапега Г., Hillger H. et al. Intermittent androgen deprivation in patients with PSA relapse after radical prostatectomy – final results of a European randomized prospective phase-III clinical trial AUO study AP 06/95.

Представлена членом-корреспондентом РАМН Н. С. Сапроновым