

Гормонотерапия местнораспространённого и диссеминированного рака предстательной железы: современные подходы

Среди всех гормонально-зависимых опухолей РПЖ является наиболее чувствительным к гормональным воздействиям.

Е.И. Велиев, канд. мед. наук

Диагностика и лечение рака предстательной железы (РПЖ) представляют одну из самых сложных проблем в клинической онкоурологии. Прежде всего это связано с особенностями этой опухоли:

- в течение последних лет отмечен неуклонный рост показателей заболеваемости раком предстательной железы;
- около 50% впервые диагностируемых опухолей уже выходят за пределы предстательной железы (ПЖ), что существенно ограничивает эффективность хирургического и лучевого методов лечения и требует проведения адъювантной и неoadъювантной системной терапии;
- несмотря на широкое использование скрининговых программ, у 25% пациентов опухоль выявляется в диссеминированной форме, что также требует системного лекарственного лечения.

Среди всех гормонально-зависимых опухолей РПЖ является наиболее чувствительным к гормональным воздействиям. Последние исследования показали, что яички и надпочечники вырабатывают по 50% общего количества андрогенов, определяемых в ПЖ взрослого мужчины. Фактически, ПЖ так же, как и другие эндокринные ткани, трансформирует неактивные стероидные предшественники надпочечниковой природы дегидроэпиандростерон (ДГЭА) и ДГЭА-сульфат в активный андроген дигидротестостерон (ДГТ).

Андрогенная депривация

Андрогенная депривационная терапия включает хирургическую кастрацию (тотальную или субкапсулярную орхиэктомию) или медикаментозную кастрацию с использованием эстрогенов или аналогов рилизинг-гормона лютеинизирующего гормона (РГ-ЛГ). Это обеспечивает адекватное прерывание патологического пути продукции андрогенов, так как производимый яичками тестостерон составляет 90–95% всего тестостерона организма [8].

В начале 80-х годов прошлого века F. Labrie и соавт., предположили, что при лечении метастатического РПЖ более эффективно блокирование тестикулярной и надпочечниковой продукции [известное, как полная или максимальная андрогенная блокада (МАБ)], чем хирургическая кастрация [17]. Авторы предложили использовать антиандрогены в сочетании с кастрацией для ингибции надпочечниковых андрогенов. МАБ ингибирует синтез и периферическое действие тестостерона, приводя к регрессии опухоли, которая подтверждается снижением уровня простатического специфического антигена (ПСА). И хотя МАБ одобрена для начального лечения метастатического РПЖ в 1989 г., её роль продолжает обсуждаться в связи с гетерогенностью этой опухоли. Классификация, предложенная H. Scher, является весьма полезной, подчёркивая «пестроту» распространённого РПЖ [19]:

1. Андрогензависимый:
 - не имеющий предшествующей гормональной терапии (hormone-naive),
 - гормональная терапия проводилась, но не носила продолжительного характера – например, интермиттирующая или препаратом, не обеспечивающим кастрационный уровень тестостерона;
2. Андрогеннезависимый (эндокринчувствительный): прогрессирующее заболевание с кастрационным уровнем тестостерона, реагирующее на иные гормональные манипуляции);
3. Гормоннезависимый или гормонрефрактерный (нечувствителен к любым гормональным манипуляциям).

ХИРУРГИЧЕСКАЯ КАСТРАЦИЯ

Орхиэктомия является стандартом, относительно которого оцениваются осталь-

ные варианты андрогенной блокады (АБ). Тотальная и субкапсулярная орхиэктомии эффективно удаляют тестостерон, продуцируемый яичками, быстро уменьшают уровень сывороточного тестостерона до кастрационного уровня [10].

Одним из существенных недостатков кастрации является психологическая травма, которую испытывают многие пациенты после этой операции. Субкапсулярная орхиэктомия (энуклеация паренхимы яичек) является компромиссной манипуляцией для ряда пациентов, так как эффективно удаляет тестостерон и минимизирует косметические дефекты, присутствующие при тотальной орхиэктомии. Наиболее частым побочным эффектом хирургической кастрации являются приливы жара.

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ КАСТРАЦИЯ

Диэтилстильбэстрол в ранних исследованиях оказался так же эффективен в снижении уровня тестостерона до кастрационного, как и орхиэктомия [7]. Механизм действия не прямой, посредством подавления функции гипофиза, ингибируя высвобождение РГ-ЛГ и последующую продукцию тестостерона яичками. Однако эстрогенотерапия ассоциируется с выраженными побочными эффектами, включая гинекомастию, сердечно-сосудистые заболевания и гастроинтестинальные эффекты [3], что ограничило их широкое использование, несмотря на пероральный путь введения и низкую стоимость терапии.

Однако следует отметить возрождение интереса к эстрогенотерапии, так как сердечно-сосудистая токсичность сегодня связывается только с пероральными формами. Текущие исследования показывают, что парентеральные эстрогены не увеличивают риск возникновения тромбоза или сердечно-сосудистых заболеваний [21].

Другой медикаментозной альтернативой является использование аналогов РГ-ЛГ. Инъекция агонистов РГ-ЛГ является удобным и приемлемым вариантом снижения уровня тестостерона плазмы до кастрационного. Аналоги РГ-ЛГ с антигонадными свойствами, применяемые для медицинской кастрации – гозерелина ацетат (золадекс), лейпролида ацетат (люпрон), трипторелин (диферелин) и бусерелин – являются равноэффективными и сравнимы с эффектами хирургической кастрации [10]. Кроме того, в настоящее время предложен наиболее длительный из известных депо-препаратов – лейпролид (виадур), вводимый один раз в год подкожно. Наиболее частым побочным эффектом также являются приливы жара.

АНТИАНДРОГЕНЫ

Эффекты бикалутамида (касодекс), флутамида (элексин), нилутамида (анандрон), ципротерона ацетата (андрокур) оценивались в комбинации с хирургической кастрацией [13], а также с бусерелином [7], лейпролида ацетатом [5] и гозерелина ацетатом [6]. Ципротерона ацетат использовался также короткими курсами с бусерелином для уменьшения выраженности приливов жара.

Флутамид назначают перорально 3 раза в день (250 мг каждые 8 ч). Диарея является самым частым побочным эффектом [9] и легко купируется посредством сни-

Таблица 1. Сравнительная характеристика антиандрогенов

Структура	Стероидные	Нестероидные
Активность	Антиандрогенная Прогестагонная	Антиандрогенная
Препараты	Ципротерона ацетат	Бикалутамид Флутамид Нилутамид

жения дозы или отменой препарата на несколько дней.

Бикалутамид является нестероидным периферическим селективным антиандрогеном, назначаемым один раз в день (50 мг). Доклинические и клинические данные подтвердили центральные эффекты этого препарата, делая его более предпочтительным в сравнении с флутамидом и более целесообразным в режимах МАБ [15]. Он демонстрирует эффективность и хорошую переносимость у пациентов с местно-распространённым и метастатическим РПЖ в дозе 150 мг один раз в день в монотерапии.

Кроме того, отмечена гепатотоксичность антиандрогенов, поэтому целесообразен мониторинг функциональных тестов перед началом антиандрогенной терапии.

Вопрос о сроках начала лечения антиандрогенами остаётся до настоящего времени дискуссионным. Однако мета-анализ большого числа исследований показал, что:

- 1) прогрессия заболевания из М0 в М1 происходит позже у пациентов, которые начали антиандрогенную терапию раньше;
- 2) среди пациентов с М1 скелетные боли появлялись позже, если терапия начиналась ранее;
- 3) локальная прогрессия заболевания наблюдалась чаще в группах с отсроченным лечением, равно как и к трансуретральной резекции прибегали чаще у пациентов с отсроченным лечением;
- 4) статистически достоверное увеличение числа случаев внекостного метастазирования и обструкции мочеочечников наблюдалось при отсроченном лечении.

Эти находки подтверждают целесообразность начальной терапии в сравнении с отсроченной (при появлении симптомов). Выгода особенно очевидна для пациентов с заболеванием М0.

ИНТЕРМИТИРУЮЩАЯ АНДРОГЕННАЯ СУПРЕССИЯ

В 1960 г. было продемонстрировано, что клинический эффект от субоптимальной андрогенной супрессии, используя 1 мг диэтилстильбэстрола (ДЭС) в день, эквивалентен орхиэктомии или более полной АБ с ис-

Таблица 2. Сравнительная характеристика стероидных и нестероидных антиандрогенов

	Стероидные	Нестероидные
Сывороточный ЛГ	↓	↑
Дигидротестостерон	↓	↑
Тестостерон	↓	↑
Клетки Лейдига	Атрофия	Гипертрофия
Предстательная железа	Атрофия	Гипертрофия
Гинекомастия	-	+

пользованием больших доз ДЭС. Эти же исследования подтвердили одинаковые результаты раннего начала лечения и отсроченного.

В 1970 г. с появлением нестероидных антиандрогенов и агонистов РГ-ЛГ вернулись к возможности использования комбинированной андрогенной блокады. Ранние исследования подтвердили 6-месячное преимущество в выживаемости для всех пациентов, леченных посредством комбинированной АБ в сравнении только с удалением яичек, и 20-месячной разницей у пациентов с начальным метастатическим процессом. Текущие рандомизированные исследования и мета-анализ не смогли подтвердить этого раннего оптимизма. Более того, 20 лет использования андрогенной депривационной терапии позволили ощутить весь спектр побочных эффектов АБ.

Несмотря на начальный ответ, в 60–80% случаев гормональные манипуляции не являются излечивающими. Наконец, прогрессия заболевания приводит к андрогеннезависимому состоянию и продолжению опухолевого роста в условиях отсутствия тестостерона. Длительная АБ ассоциируется с приливами жара, импотенцией, остеопорозом, выпадением волос, потерей мышечной массы и депрессиями, которые существенно снижают качество жизни. Так как удаление андрогенов носит лишь паллиативный характер, концепция интермиттирующей андрогенной супрессии может быть альтернативой МАБ. Предполагается, что интермиттирующая АБ может увеличить период до развития андрогеннезависимости посредством поддержания апоптотического потенциала стволовых клеток карциномы ПЖ.

Некоторые экспериментальные работы по изучению интермиттирующей АБ демонстрируют, что последовательное назначение и удаление андрогенов может замедлять наступление андрогеннезависимого состояния с 50 дней при МАБ до 150 дней при интермиттирующем режиме [1, 4].

S. Goldenberg и соавт. лечили 47 пациентов с различной стадией заболевания с использованием ДЭС и ципротерона или агонистов РГ-ЛГ и антиандрогена. Пациентов включали в группу, если уровень ПСА снижался менее 4 нг/мл в течение 32 нед после начала гормональной терапии. Первые два цикла длились 73 и 75 нед со временем отмены лечения 30 и 33 нед. Во время отмены терапии уровень тестостерона возвращался до нормального через 8 нед. Это позволило вернуть сексуальную функцию у 90% пациентов. У 7 пациентов наблюдался переход в андрогеннезависимую форму через 128 нед.

Пилотные исследования подтверждают, что интермиттирующая АБ является одним из вариантов лечения распространенного РПЖ. Однако, вследствие малого числа наблюдений, гетерогенности стадий заболевания, точная интерпретация результатов этих исследований относительно прогрессии опухоли не является возможной. Вопросы относительно селекции пациентов и стандартизированных режимов лечения остаются пока без ответа. Очевидно, что лишь интермиттирующий режим улучшает качество жизни и позволяет вернуть сексуальную активность в перерывах между приемами препаратов. Кроме того, уменьшается стоимость самого курса. В настоящее время проводятся

большие проспективные рандомизированные исследования интермиттирующей АБ в сравнении с МАБ. Пока же интермиттирующие режимы следует расценивать как экспериментальные.

Показания для эндокринной терапии [11]

Абсолютные:

- компрессия спинного мозга;
- симптоматическая метастатическая болезнь (боль, лимфостаз, венозный стаз).

Строгие:

- дистантные метастазы;
- метастазы в лимфатические узлы;
- обструкция мочеточников;
- кровотечение из простатической уретры.

Относительные:

- Т3/4;
- инфравезикальная обструкция;
- желание лечиться у пациентов с локализованными формами, но с противопоказаниями для радикальной терапии.

Адьювантная терапия РПЖ

Даже при адекватном скрининге РПЖ с определением ПСА и выполнением пальцевого ректального исследования существенное число пациентов с впервые выявленным РПЖ и выполненной в последующем радикальной простатэктомией (РПЭ) имеют высокий риск развития рецидива заболевания. Факторы, влияющие на частоту прогрессии:

- сумма Глисона > 8,
- капсулярная перфорация,
- позитивный хирургический край,
- инвазия в семенные пузырьки.

Сочетание двух и более перечисленных факторов, как правило, приводит к послеоперационному росту ПСА и клиническому рецидиву.

Адьювантная гормональная терапия является объектом изучения более 30 лет. Большинство работ подтверждают выгоды раннего гормонального лечения у пациентов с позитивными лимфатическими узлами. У пациентов с низкодифференцированными формами (сумма Глисона >8), экстенсивными (широкими) положительными хирургическими краями, определяемым уровнем ПСА (более 0,2 нг/мл) и/или вовлечением семенных пузырьков, адьювантная лучевая терапия неэффективна, и соответственно эти критерии являются главными для выбора в пользу медикаментозной и/или хирургической кастрации [2].

Эффект удаления антиандрогенов

В понятие гормонрефрактерный РПЖ вкладывают много больше, чем в андрогеннечувствительное состояние.

H.Scher и W.Kelly из Memorial Sloan-Kettering Cancer Center сообщили в 1993 г., что отмена флутамида у пациентов с тотальной андрогенной аблацией приводит к снижению ПСА, симптоматическому ответу и объективному радиографическому улучшению. Многочисленные исследования подтверждают этот эффект и у других антиандрогенов, включая бикалутамид, нилутамид

мид, ципротерон и даже прогестерон. Хотя эти улучшения кратковременны, однако иногда они носят длительный характер. Этот феномен существенно затрудняет интерпретацию клинических наблюдений. Молекулярные механизмы не ясны, однако, видимо, гормончувствительные клетки стимулируются флутамидом. Клетки РПЖ имеют мутированные андрогенные рецепторы и такие мутации наблюдаются у пациентов с метастатическим и гормонрезистентным РПЖ.

Удаление антиандрогенов может быть первым терапевтическим маневром у всех пациентов с очевидным прогрессированием заболевания на фоне гормональной терапии [14].

ГОРМОНОТЕРАПИЯ ВТОРОЙ ЛИНИИ

Все клетки обладают способностью запрограммированной клеточной смерти (апоптозом). Процесс характеризуется необратимой фрагментацией ДНК до других клеточных изменений. Апоптоз может быть инициирован различными стимулирующими влияниями гормо-

нальных изменений. АБ индуцирует запрограммированную клеточную смерть и в нормальной предстательной железе, и в андрогензависимых раковых клетках. Этот процесс происходит при снижении концентрации Ca^{2+} внутри клетки, что является первым шагом в этом процессе. Однако в андрогеннезависимых раковых клетках АБ не удается индуцировать это снижение внутриклеточного иона Ca^{2+} и апоптоза не происходит.

Гормональная терапия второй линии эффективна только у 15% пациентов. Однако с появлением феномена эффекта удаления флутамида вновь оживился интерес к так называемой второй очереди. Речь идет об использовании гидрокортизона, подавляющего надпочечниковую продукцию андрогенов [18]. E. Small и соавт. сообщили о 50 пациентах, получавших кетоконазол и гидрокортизон после отмены флутамида. Из 48 пациентов 63% имели понижение ПСА более 50%. И хотя средняя продолжительность составила 3,5 мес, ответ может длиться и год. Терапия второй линии умеренно токсична и лучше переносится пациентами [16].

ЛИТЕРАТУРА

1. Akakura et al. *Effects of intermittent androgen suppression on androgen-dependent tumors. Apoptosis and serum prostate-specific antigen/ Cancer (Philad.)*. – 1993. – Vol. 71. – P. 2782.
2. Andriole G.L. *Adjuvant therapy for prostate cancer patients at high risk of recurrence following radical prostatectomy// Europ. Urol. J.* – 1997. – Vol. 32 (suppl. 3). – P. 65–69.
3. Arduino L.J. et al. *Carcinoma of the prostate: treatment comparisons//J.Urol.* – 1967. – Vol. 98. – P. 516–522.
4. Bruchovsky N. et al. *Effects of androgen withdrawal on the stem cell composition of the Shionogi carcinoma// Cancer Res.* – 1990. – Vol. 50. – P. 2275.
5. Crawford E.D. et al. *Leuprolid with and without flutamide in advanced prostate cancer// Cancer (Philad.)*. – 1990. – Vol. 66. – P. 1039–1040.
6. Denis L.G. et al. *Goserelin acetat and flutamid versus bilateral orchiectomy: a phase III EORTC trial (30853): EORTC GU Group and EORTC Data Center// Urology*. – 1993. – Vol. 42. – P. 119–130.
7. Ferrari P. et al. *Combination treatment in M1 prostate cancer. //Cancer (Philad.)*. – 1993. – Vol. 72. – P. 3880–3885.
8. Gittes R.F. *Carcinoma of the prostate //New. Engl. J. Med.* – 1991. – Vol. 324. – P. 236–245.
9. Goldspiel B.R. et al. *Flutamide: an androgen for advanced prostate cancer//DICP*. – 1990. – Vol. 24. – P. 616–623.
10. Griffiths K. *Is there a best castration? //Cancer (Philad.)*. – 1993. – Vol. 72. – P. 3807–3809.
11. Iversen P. *Monotherapy – orchidectomy, LHRH agonists, estrogens and antiandrogens – status and future use// ESU PGC*. – 2000. – April. – P. 1–8.
12. *J. Urol.* – Vol. 154. – P. 454–455.
13. Janknegt R.A. et al. *Orchiectomy and nilutamide or placebo treatment of metastatic prostatic cancer in multinational double-blind randomized trial// J. Urol.* – 1993. – Vol. 149. – P. 77–83.
14. Kelly W.K. et al. *Prostate specific antigen decline after antiandrogen withdrawal syndrome// J. Urol.* – 1993. – Vol. 149. – P. 607.
15. Kennealey G.T. et al. *Use of the nonsteroidal anti-androgen Casodex in advanced prostatic carcinoma // Urol. Clin. North. Amer.* – 1991. – Vol. 24. – P. 99–110.
16. Koch M.O. *Androgen insensitive prostate cancer: options for management// AUA News*. – 1998. – July/August.
17. Labrie F. et al. *New hormonal therapy in prostatic carcinoma: combined treatment with an LH-RH agonist and an antiandrogen// Clin. Invest. Med.* – 1982. – Vol. 5. – P. 267–275.
18. Reese D.M. et al. *Secondary hormonal manipulations in hormone refractory prostate cancer//Urol. Clin. North. Amer.* – 1999. – Vol. 26, 2. – P. 311–321.
19. Scher H.I. et al. *Clinical trials in relapsed prostate cancer: defining the target// J. Natl. Cancer Inst.* – 1996. – Vol. 88. – P. 1623.
20. Scher H.I. et al. *Post-therapy serum prostate-specific antigen level and survival in patients with androgen-independent prostate cancer// J. Natl. Cancer Inst.* – 1999. – Vol. 91. – P. 244–251.
21. Stege R. et al. *Parenteral oestrogen seems to be a cardiovascular safe therapy of patients with prostaic cancer// Scand. J. Urol. Nephrol.* – 1991. – Vol. 135 (Suppl.). – P. 56.