

Ключевые слова: рак предстательной железы, гормональная терапия, лютеинизирующий гормон — рилизинг-гормон, антиандрогены, ЗОЛАДЕКС, КАСОДЕКС.

Рак предстательной железы (РПЖ) является наиболее распространенной онкологической патологией у мужчин после 50 лет и занимает второе место в ряду причин смерти мужчин от рака после опухоли легкого [19].

Опухоль предстательной железы является гормонально-зависимой, медленно, но постоянно увеличивается в размерах. Андрогенная зависимость возникновения РПЖ была установлена еще в 1941 г. профессором Хаггинсом с коллегами [11] и подтверждена клинической практикой, а именно: антиандрогенная терапия способствовала уменьшению выраженности симптомов более чем в 80% случаев. С тех пор большинство методов гормонотерапии РПЖ направлено на снижение уровня основного активного андрогена — тестостерона в крови путем подавления его синтеза в яичках и коре надпочечников. Классическая гормонотерапия включает или двухстороннюю орхиэктомию, или назначение препаратов эстрогенного действия.

Орхиэктомию является эффективным методом снижения содержания в крови тестостерона (95% этого гормона продуцируется клетками Лейдига), но не оказывает действия на продукцию андрогенов надпочечниками. Препараты эстрогенного действия подавляют продукцию тестостерона яичками путем торможения секреции гонадотропинов, но не действуют на секрецию адренальных андрогенов. Эстрогенотерапия также вызывает повышение уровня пролактина в крови, который усиливает транспорт андрогенов в клетки РПЖ, что стимулирует рост опухоли. Кроме того, применение эстрогенотерапии связано с риском сердечно-сосудистых и тромбоземболических осложнений. В связи с недостатками традиционных рутинных методов лечения РПЖ были предложены альтернативные методы гормонотерапии.

Согласно современным представлениям, пролиферативные процессы в нормальной и опухолевой ткани предстательной железы зависят от сочетанного влияния андрогенов, вырабатываемых тканью яичек и корой надпочечников, а стимуляцию их биосинтеза осуществляет гормон передней доли гипофиза — лютеинизирующий гормон рилизинг-гормон (ЛГРГ) [10]. Использование агонистов ЛГРГ

СОВРЕМЕННЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ГОРМОНОТЕРАПИИ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Резюме. В обзоре обобщены результаты многоцентровых клинических исследований эффективности гормональной терапии больных раком предстательной железы с применением синтетических аналогов лютеинизирующего гормона — рилизинг-гормона (ЗОЛАДЕКС), антиандрогенного нестероидного средства (КАСОДЕКС), а также проведено их сравнение с результатами использования других методов гормонотерапии.

приводит к снижению концентрации тестостерона в крови (до уровня после кастрации) путем десенситизации гипофизарных рецепторов гонадотропин-рилизинг-гормона.

Наиболее удобным и широко используемым препаратом этой группы является ЗОЛАДЕКС (Гозерелин), производимый фармацевтической компанией «Astra-Zeneca» (Великобритания). ЗОЛАДЕКС является синтетическим аналогом природного ЛГРГ. В настоящее время этот препарат признан одним из лучших препаратов для гормонального лечения РПЖ. ЗОЛАДЕКС является единственным готовым к немедленному употреблению аналогом ЛГРГ, применяется в пролонгированной (депо) лекарственной форме для подкожного введения в дозе 3,6 мг каждые 4 нед или в дозе 10,8 мг каждые 12 нед.

В литературе приведены данные, подтверждающие высокую терапевтическую активность ЗОЛАДЕКСА. В первом мультицентровом рандомизированном исследовании с участием 292 пациентов с распространенным РПЖ [12] объективный эффект (полная и частичная регрессия первичной опухоли) в группе больных, получавших ЗОЛАДЕКС, составил 71%, в группе больных после орхиэктомии — 72%; медиана выживаемости — 2 года, при этом не отмечено достоверных различий в объективном эффекте и выживаемости больных в обеих группах.

Во втором мультицентровом рандомизированном исследовании с участием 283 больных с распространенным РПЖ [24] объективный эффект в группе принимавших ЗОЛАДЕКС составил 82%, а группе больных после орхиэктомии — 77%; медиана выживаемости — 2,3 и 2,6 года соответственно. Авторы исследования пришли к выводу, что эффективность применения ЗОЛАДЕКСА равна эффективности орхиэктомии как в отношении объективного и субъективного эффекта, так и в отношении выживаемости.

Преимущества использования аналогов ЛГРГ были установлены уже в первых исследованиях. По психологическим и социальным параметрам (качество жизни) препараты этой группы более предпочтительны, чем хирургическая кастрация; устраняется и хирургический риск, связанный с орхиэктомией [5]. Очень важным преимуществом ЗОЛАДЕКСА является обратимость химической кастрации. Препарат не

вызывает серьезных побочных эффектов. Авторы, изучавшие токсическое действие ЗОЛАДЕКСА в отношении сердечно-сосудистой системы по сравнению с препаратами эстрогенов и ципротероном [25], на основании обследования 230 больных сделали вывод, что ЗОЛАДЕКС, в отличие от препаратов сравнения, не обладает какой-либо токсичностью.

Были проведены сравнительные исследования эффективности ЗОЛАДЕКСА и других видов эндокринной терапии. При сравнении эффективности применения ЗОЛАДЕКСА и диэтилстильбестрола (ДЭС) [7] объективный эффект отмечен у 88% из 48 пациентов, лечившихся ЗОЛАДЕКСОМ, и у 84% из 19 пациентов, лечившихся ДЭС. В другом сравнительном исследовании [25] объективный эффект наблюдался у 71% принимавших ЗОЛАДЕКС и у 58% — стильбестрол (в обеих группах было по 248 больных). При сравнении результатов применения ЗОЛАДЕКСА и антиандрогенного средства стероидной структуры (ципротерона) [22] эффект достигнут в 64% случаев при лечении ЗОЛАДЕКСОМ и в 65% — ципротероном (по 175 пациентов в каждой группе).

Механизм действия антиандрогенов основан на предотвращении связывания андрогенов с их рецепторами в клетках предстательной железы. В клинической практике применяются как стероидные (ципротерон), так и нестероидные (флутамид, бикалутамид) антиандрогены. Действие каждого из них значительно отличается и является, по-видимому, более сложным, чем только достижение блокады андрогенного эффекта. В то же время общим свойством антиандрогенов является торможение клеточного метаболизма циркулирующих андрогенов.

Нестероидные антиандрогены имеют преимущество по сравнению со стероидными в отношении избирательности связывания с рецепторами андрогенов в ткани предстательной железы. Стероидные антиандрогены в значительной степени связываются с другими гормональными рецепторами (рецепторами прогестина, глюко-минералокортикоидов). Нестероидные антиандрогены лишены гормональной или антигормональной активности и могут рассматриваться как «чистые» антиандрогены. Одним из наиболее современных и высокоэффективных препаратов группы нестероидных антиандрогенов является КАСОДЕКС (бикалутамид), производимый фармацевтической компанией «Astra-Zeneca» (Великобритания). Целью создания нового препарата явилось достижение лучшей переносимости и большего периода полувыведения (для обеспечения возможности однократного применения в течение дня) при сохранении эффективности, эквивалентной таковой других применяемых в клинике антиандрогенов [13, 21].

КАСОДЕКС применяют внутрь в дозе 50 мг (1 таблетка) 1 раз в сутки. При приеме этого препарата не требуется соблюдения строгой диеты, его назначают пациентам разного возраста, даже с нарушением функции почек. КАСОДЕКС медленно метаболизируется и

выводится с мочой и желчью [14], имеет менее сложный метаболизм в печени, чем флутамид, и поэтому обладает более низкой гепатотоксичностью [8].

Гормональная зависимость РПЖ дала основание выработать, наряду с созданием современных гормональных препаратов, более эффективный метод лечения, основанный на комбинации подавления биосинтеза андрогенов (аналоги ЛГРГ) и предотвращения связывания андрогенов (антиандрогены) с их рецепторами в ткани предстательной железы. Подобный комплексный подход к гормонотерапии РПЖ получил название «максимальной андрогенной блокады» (МАБ). В настоящее время МАБ является «золотым стандартом» в лечении диссеминированного РПЖ. Результаты исследований группы EORTC и NCI, а также метаанализ 22 рандомизированных исследований [6, 16] свидетельствуют о преимуществе сочетания хирургической или медикаментозной кастрации с нестероидными антиэстрогенами по сравнению с кастрацией для увеличения общей и безрецидивной выживаемости. Было проведено крупное исследование по сравнительному применению различных антиандрогенов для МАБ [18]. Так, в группу «КАСОДЕКС + аналог ЛГРГ» вошли 404 больных, в группу «флутамид + аналог ЛГРГ» — 409. По данным авторов, неэффективность лечения (прогрессирование заболевания, смерть) в течение 160 нед наблюдения чаще (на 13%) отмечалась у пациентов второй группы. При применении МАБ уровень простатспецифического антигена (ПСА) у 70% больных оставался в пределах нормы в течение 3 мес после лечения [4, 20]. Для сравнения — после кастрации (как хирургической, так и медикаментозной) нормальный уровень ПСА в течение 3 мес сохранялся лишь у 3% больных [2]. Следовательно, КАСОДЕКС повышает эффективность кастрации.

Определенные различия имелись и при изучении токсичности комбинации препаратов, применяемых для МАБ [1, 17]. Среди больных, получавших КАСОДЕКС, диарея отмечалась у 10%, среди получавших флутамид — у 24%.

Использование вышеперечисленных препаратов не ограничивается только диссеминированным РПЖ. Повышение эффективности лучевой терапии на 28–32% при ее сочетании с МАБ отмечено в исследованиях [3, 9, 15]. Имеются также данные, что применение МАБ в течение 3–6 мес перед радикальной простатэктомией повышает абластичность операции и улучшает отдаленные результаты лечения на 14–20% [23].

Таким образом, согласно современным представлениям, наиболее перспективным является применение МАБ (в частности, сочетания ЗОЛАДЕКСА и КАСОДЕКСА) при лечении больных РПЖ ранних стадий. Эти лекарственные средства, используемые для МАБ, также являются препаратами первой линии при местно-распространенном и диссеминированном РПЖ.

ЛИТЕРАТУРА

1. **Blackledge GRP, et al.** Casodex™ (bicalutamide): overview of a new antiandrogen developed for the treatment of prostate cancer. *Eur Urol* 1997; **31** (Suppl 2): 30–9.
2. **Blackledge GRP, Lowery K.** Role of prostate-specific antigen as a predictor of outcome in prostate cancer. *Prostate* 1994; (Suppl 5): 34–8.
3. **Bolla M, Gonzalez D, Warde P, et al.** Improved survival in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and goserelin. *NEJM* 1997; **337**: 295–300.
4. **Brisset JM.** Prostate-specific antigen (PSA): prognostic value of response to hormonal treatment in metastatic prostate cancer patients. In: *Proceedings of the 3rd International Symposium on Recent Advances in Urological Cancer: Diagnosis and Treatment.* Murphy G, Khoury S, Chatelain C, Denis L, eds. 1992 June 17–19; Paris. Jersey: Scientific Communication International, 1993: 89–96.
5. **Cassileth BR, Soloway MS, Vogelzand NJ, et al.** Quality of life and psychosocial status in Stage D prostate cancer. *Qual Life Res* 1992; **1**: 323–29.
6. **Caubet JF, et al.** Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: a meta-analysis of published randomized controlled trials using nonsteroidal antiandrogens. *Urology* 1997; **49**: 71–8.
7. **Citrin DL, Resnick MI, Guinan E, et al.** A comparison of Zoladex and DES in the treatment of advanced prostate cancer: results of a randomised, multicenter trial. *Prostate* 1991; **18**: 139–46.
8. **Cockshott ID, Sotaniemi EA, Cooper KJ, Jones DC.** The pharmacokinetics of Casodex enantiomers in subjects with impaired liver function. *Br J Clin Pharmacol* 1993; **36**: 339–43.
9. **Denis LJ, Griffiths K.** Endocrine treatment in prostate cancer. *Semin Surg Oncol* 2000; **18**: 52–74.
10. **Griffiths K, Eaton CL, Harper ME, et al.** Endocrine aspects of prostate cancer. *Rev Endocrine-Related Cancer* 1993; **42**: 5–22.
11. **Huggins C, Hodges CV.** The effects of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res* 1941; **1**: 292–97.
12. **Kaisary AV, Tyrrell CJ, Peeling WB, Griffiths K.** Comparison of LHRH analogue (Zoladex) with orchiectomy in patients with metastatic prostatic carcinoma. *Br J Urol* 1991; **67**: 502–8.
13. **Kaisary AV.** Current clinical studies with a new nonsteroidal anti-androgen, Casodex. *Prostate* 1994; (Suppl 5): 27–33.
14. **McKillop D, Boyle GW, Cockshott ID, et al.** Metabolism and enantioselective pharmacokinetics of Casodex in man. *Xenobiotica* 1993; **23**: 1241–53.
15. **Pilepich MY, Caplan R, Byhardt VW, et al.** Phase III trial of androgen suppression using goserelin in unfavorable prognosis carcinoma of the prostate treated with definitive radiotherapy (Report of RTOG Protocol 85–31). *J Clin Oncol* 1995; **15**: 1013–21.
16. **Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group.** Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of 22 randomised trials with 3283 deaths in 5710 patients. *Lancet* 1995; **346**: 265–9.

17. **Schellhammer PF, et al.** Clinical benefits of bicalutamide compared with flutamide in combined androgen blockade for patients with advanced prostatic carcinoma: final report of a double-blind randomized, multicenter trial. *Urology* 1997; **50**: 330–6.

18. **Schellhammer PF, et al.** Maximal androgen blockade for patients with metastatic prostate cancer: outcome of a controlled trial of bicalutamide versus flutamide, each in combination with luteinizing hormone-releasing hormone analogue therapy. *Urology* 1996; **47**: 54–60.

19. **Silverberg E.** Statistical and epidemiologic data on urologic cancer. *Cancer* 1987; **60**: 692–717.

20. **Smith JA.** Prognostic value of PSA changes in patients with metastatic carcinoma of the prostate. In: *Proceedings of the 3rd International Symposium on Recent Advances in Urological Cancer: Diagnosis and Treatment.* Murphy G, Khoury S, Chatelain C, Denis L, eds. 1992 June 17–19; Paris. Jersey: Scientific Communication International, 1993: 97–102.

21. **Struct KL, Blackledge GRP, Kennealey GT.** Re: A prospective placebo-controlled study of the antiandrogen «Casodex» as treatment for patients with benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1994; **154**: 1355.

22. **Thorpe SC, Azmamillah S, Fellows GJ, et al.** A prospective, randomised study to compare goserelin acetate (Zoladex) vs Cyprostat (cyproterone acetate) vs a combination of the two in the treatment of metastatic prostatic carcinoma. *Eur Urol* 1996; **29**: 47–54.

23. **Tunn UW, Goldschmidt AJW, Steigerwald S.** Efficacy of neoadjuvant antiandrogenic treatment prior to radical prostatectomy. *J Urol* 1992; **147** (Suppl 4): 246A.

24. **Vogelzang NJ, Chodak GW, Soloway MS, et al.** Goserelin versus orchiectomy in the treatment of advanced prostate cancer: final results of a randomised trial. *Urology* 1995; **46**: 220–6.

25. **Waymont B, Lynch TH, Dunn JA, et al.** Phase III randomised study of Zoladex versus stilboestrol in the treatment of advanced prostate cancer. *Br J Urol* 1992; **69**: 614–20.

MODERN APPROACHES TO HORMONOTHERAPY OF PROSTATIC CANCER

A.S. Dudnichenko

Summary. *The review discusses results of a many-center clinical study of the efficiency of hormone therapy in patients with prostatic cancer applying of the luteinizing hormone releasing hormone (LHRH) synthetic analogues (ZOLADEX) and non-steroid anti-androgenic hormones (KASODEX) in a comparative analysis with other hormone therapy-based methods.*

Key words: prostatic cancer, hormone therapy, the luteinizing hormone — releasing hormone, anti-androgenic hormones, ZOLADEX, KASODEX.