

Ключевые слова: рак предстательной железы, гормональная терапия, нестероидные антиандрогены, Бикалутамид.

БИКАЛУТАМИД В ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Резюме. Проанализированы результаты клинических испытаний, в которых оценивали эффективность, побочные эффекты и переносимость различных режимов применения нестероидного антиандрогена бикалутамида при лечении больных раком предстательной железы (РПЖ). Приведены данные экспериментальных исследований, которые могут указывать на новые перспективы использования этого препарата, в частности при андрогеннезависимом РПЖ.

В настоящее время рак предстательной железы (РПЖ) — одно из наиболее часто выявляемых онкологических заболеваний и одна из ведущих причин смерти от рака у мужчин во многих развитых странах. Ежегодно в мире диагностируется более 600 тыс. случаев РПЖ [24]. Это заболевание составляет 4,5% от всех злокачественных новообразований или 12% от всех злокачественных опухолей у мужчин; смертность от РПЖ — 2,9% в структуре общей смертности от онкологических заболеваний [1]. В мире РПЖ в структуре онкологической заболеваемости мужского населения занимает 3–4-е место, в странах Европы — 1–2-е, а в США находится на 1-м месте (в Европе и в США ежегодно заболевает более 200 тыс. мужчин) [2, 24]. Пик заболеваемости РПЖ приходится на пожилой и старческий возраст. В 45-летнем возрасте он диагностируется примерно у 10 из 100 000 мужчин, а в 75 лет заболеваемость значительно выше (1400 на 100 000) [1, 3]. Среди эпидемиологических факторов риска, помимо этнической принадлежности, наличие РПЖ у ближайших родственников, возраст и увеличенное потребление животного жира [3].

В России за 1991–2002 гг. число впервые диагностированных заболеваний увеличилось с 5,5 до 8,3 тыс., то есть на 58% [4]. В 2003 г. в структуре онкологической заболеваемости на долю урологических локализаций приходилось 9,4%; при этом около 68% составлял рак органов мочевыделительной системы и 32% — РПЖ. Прирост абсолютного числа заболевших в 2003 г. — 104% по сравнению с 1993 г.; заболеваемость РПЖ составила 18 на 100 тыс. мужского населения и заняла 1-е место по уровню прироста среди онкологических заболеваний у мужчин (около 3% в год) [5]. Развитие ситуации в России очень похоже на положение, сложившееся в США во второй половине 80-х и начале 90-х годов XX века [6]. Связано это с широким распространением в клинической практике теста по определению уровня простатического специфического антигена (ПСА) в сыворотке крови и мультифокальной трансректальной биопсии предстательной железы (ПЖ). Диагностика РПЖ на основе определения ПСА привела не только к повышению выявляемости больных, но и изменила структуру распределения пациентов по стадиям опухолевого процесса в сторону преобладания более ранних

стадий заболевания [7]. Тем не менее более чем у половины больных диагностируют местно-распространенные и генерализованные формы опухолевого процесса [4]. В 2009 г. в России удельный вес РПЖ в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями мужского населения составил 10,7%; I–II стадия заболевания диагностирована в 44,8%, III стадия — в 34,9%, IV стадия — в 18,5% случаев; в 2010 г. на учете состояло 107 942 пациента с РПЖ, прирост числа пациентов этой категории за 10 лет — 155% [24].

В Украине количество впервые выявленных больных РПЖ с 1986 по 1995 гг. увеличилось на 70% [7]. В 2008–2009 гг. РПЖ занимал 4-е (8,6%) место в структуре онкозаболеваемости мужчин (грубые показатели — 14,5 и 14,56 на 100 тыс. населения, 31,5 и 31,56 на 100 тыс. мужского населения; стандартизованные (мировой стандарт) — соответственно 7,4 и 7,35; 20,3 и 20,23) В структуре онкосмертности мужчин РПЖ находится на 3-м месте (2008 г. — 6,8%, 2009 г. — 7,1%); грубые показатели смертности 6,9 и 7,23 на 100 тыс. населения, 15,0 и 15,68 на 100 тыс. мужского населения; стандартизованные (мировой стандарт) — соответственно 3,3 и 3,45; 9,5 и 9,82. Из числа впервые выявленных в 2010 г. случаев РПЖ I–II стадия установлена в 46,5%, III стадия — в 29,2%, IV — в 20,4%. Не прожили 1 года из числа с впервые выявленным РПЖ в 2009 г. 20,5% пациентов [8].

РПЖ считают гормонально зависимой опухолью с 1941 г., когда С. Huggins и С. Hodges доказали его зависимость от уровня тестостерона в сыворотке крови и предложили хирургическую кастрацию как метод эндокринной терапии РПЖ [3, 7]. Однако вопрос о конкретных механизмах участия гормонов в патогенезе РПЖ остается дискуссионным. Изначально предполагалось, что тестостерон играет роль как инициатора, так и промотора опухолевого роста, однако в ряде исследований, в которых сравнивали уровень плазменного тестостерона у здоровых лиц и больных РПЖ, не выявлено различий по этому показателю [9]. Согласно некоторым проспективным наблюдениям, чем выше в крови уровень андростендиона — предшественника эстрогенов, тем больше риск развития РПЖ. В связи с этим была сформулирована гипотеза двойного гормонального эффекта, в соответствии с которой эстро-

гены играют роль инициаторов канцерогенеза, а андрогены (в частности дигидротестостерон) — промоторов. Многочисленные исследования позволили выяснить механизмы активации тестостерона, связанные с его конверсией в 5-альфа-дигидротестостерон под воздействием фермента 5-альфа-редуктазы. 5-альфа-дигидротестостерон в 10 раз активнее своего метаболического предшественника тестостерона. Он способствует пролиферации железистого эпителия ацинусов ПЖ, взаимодействуя с андрогенными рецепторами (АР). Последние после активации приобретают активность транскрипционных факторов, влияют на андрогеночувствительные элементы генома, в том числе стимулируя транскрипцию и продукцию факторов роста. Отсутствие андрогенной стимуляции клеток ПЖ приводит их к апоптозу. На этапе клинических проявлений заболевания большинство опухолей зависит от андрогенной стимуляции, и применение гормональной терапии (ГТ) является основным методом патогенетической терапии в этот период. Среди всех гормонально зависимых опухолей РПЖ считают наиболее чувствительным к ГТ, хотя следует отметить, что, по данным некоторых публикаций, в 15–30% случаев РПЖ может развиваться независимо от тестостерона. В эксперименте и в клинике изучено множество различных методов гормонального лечения, апробировано несколько групп лекарственных препаратов, проведены рандомизированные многоцентровые исследования по сравнению различных вариантов терапии [7, 10, 12].

Лечение РПЖ, как и всех видов онкологической патологии, определяется стадией заболевания. ГТ (антиандрогенная терапия) является ведущим и наиболее эффективным вариантом лечения, позволяющим добиваться ремиссии и стабилизации заболевания у большинства пациентов при генерализованном (метастатическом) РПЖ (IV стадия). При локализованном (II стадия) и местно-распространенном (III стадия) РПЖ ГТ также можно применять как самостоятельный метод лечения, но лечебная тактика чаще всего включает применение эндокринных воздействий в сочетании с хирургической операцией или лучевой терапией (ЛТ) в зависимости от распространенности опухолевого процесса [2, 4, 11–13]. ГТ используют в адьювантном режиме у пациентов, прошедших хирургическое или лучевое лечение, для предупреждения рецидива. Имеются сообщения и о неоадьювантном применении ГТ у больных РПЖ. В последнее время наблюдается тенденция к использованию ГТ у более молодых мужчин с более ранней (неметастатической) стадией заболевания, а также при рецидивах РПЖ после радикального лечения либо в качестве монотерапии, либо в составе комбинированного лечения. Выбор вида и времени ГТ основаны на мнении врача и информированном согласии пациента.

Основными видами ГТ при диссеминированном РПЖ на сегодняшний день являются [2, 4, 14, 25]:

1) хирургическая кастрация (двусторонняя орхиэктомия);

- 2) медикаментозная кастрация (агонисты лютеинизирующего гормона релизинг-гормона (ЛГРГ));
- 3) максимальная андрогенная блокада (МАБ);
- 4) монотерапия антиандрогенами (АА);
- 5) эстрогенотерапия.

Более детальная классификация включает следующие варианты ГТ (андрогенной депривации) [1]:

- 1) медикаментозная кастрация;
- 2) хирургическая кастрация;
- 3) Flare_блокада + медикаментозная кастрация;
- 4) монотерапия АА;
- 5) АА + ингибиторы 5-альфа-редуктазы;
- 6) комбинированная андрогенная депривация;
- 7) интермиттирующая андрогенная депривация;
- 8) триплетная лекарственная терапия.

Рекомендации Европейской Ассоциации урологов (EAU) 2008 г. по лечению пациентов с гормонозависимым РПЖ представлены в таблице (цит. по [1]).

Таблица

Рекомендации EAU 2008 по лечению пациентов с гормонозависимым РПЖ

Стадия	Классификация	Лечение
Локализованный	T1–2N0M0	1. Радикальная простатэктомия 2. ЛТ 3. Брахиотерапия + Неоадьювантная ГТ – агонисты гонадотропин-релизинг гормона (ГнРГ) ± АА С целью уменьшения размеров железы, «понижения» стадии заболевания перед простатэктомией (упрощение выполнения операции) или ЛТ (сужение поля облучения), а также при необходимости отсрочить основное лечение + адьювантная ГТ – агонисты ГнРГ ± АА Продолжительность лечения определяется индивидуально.
Распространенный	T3–4N0M0 T1–4N0M0	1. ЛТ + адьювантная ГТ – агонисты ГнРГ ± АА 2. Радикальная простатэктомия У молодых пациентов Индекс Глисона < 7 Уровень ПСА < 20 нг/мл + неоадьювантная ГТ (6 мес) агонисты ГнРГ ± АА + адьювантная ГТ агонисты ГнРГ ± АА Продолжительность определяется индивидуально.
Диссеминированный	T3–4N1M1	1. Андрогенная депривация Первая линия: агонисты ГнРГ ± АА Вторая линия: орхиэктомия ± АА

Одним из ключевых звеньев ГТ при РПЖ являются нестероидные АА. Препараты этой группы применяют как самостоятельно, так и в комбинациях с другими методами ГТ (см. таблицу). Значимость АА (особенно их нестероидных разновидностей) определяется как особенностями продукции андрогенов в организме, так и механизмом действия препаратов. Андрогены (андростендион и дигидроэпиандростендион) продуцируются, помимо яичек, надпочечниками; экстрагистулярные андрогены составляют около 5% от общего количества гормонов этой группы, могут поддерживать рост РПЖ, отвечая приблизи-

тельно за 20% общего внутрипростатического дигидротестостерона. В конце 80-х гг. XX ст. было показано, что после хирургической или медикаментозной кастрации сохраняется около 50% внутрипростатического дигидротестостерона, эффекты которого могут быть нивелированы действием АА [2, 4, 12, 14, 25]. Нестероидные АА действуют на уровне только ПЖ, блокируют и связывают в андрогензависимых клетках РПЖ АР и таким образом предотвращают активацию последних в транскрипционные факторы. В результате этого не активируется экспрессия соответствующих генов ростовых факторов, подавляется стимулирующее влияние андрогенов, происходит регрессия РПЖ. Важно, что препараты этой группы не обладают никаким другим эндокринным действием и в стандартно применяемых дозировках не вызывают медикаментозной кастрации (уровни тестостерона в сыворотке остаются нормальными или повышенными). В этой связи АА наиболее широко используют для достижения МАБ (полной андрогенной блокады) при диссеминированном РПЖ. В то же время получение АА предоставило врачам дополнительный выбор в методах лечения. Считается, например, что монотерапия АА может быть рекомендована 10–15% пациентов с минимальными клиническими проявлениями заболевания, не желающим подвергаться химической или медикаментозной кастрации. В отличие от других групп препаратов для ГТ РПЖ применение АА практически не сопряжено со снижением либидо, общей физической активности и минеральной плотности кости [15, 16].

Разработано несколько лекарственных препаратов этой группы. Наиболее часто применяемыми являются флутамид, бикалутамид (который в Украине представлен в том числе препаратом Бикалутамид-Тева «Тева»), нилутамид. В настоящее время препаратом выбора многие исследователи считают бикалутамид [4, 13, 14, 17, 23, 25]. Хотя не было проведено ни одного рандомизированного исследования, непосредственно сравнивающего преимущества монотерапии названными выше нестероидными АА, признано, что они обладают схожими побочными эффектами (гинекомастия, болезненность молочных желез, приливы). Применение бикалутамида продемонстрировало меньшую частоту таких эффектов, чем назначение флутамида и нилутамида [4, 10, 14, 15].

Клинические исследования бикалутамида начались с подбора оптимальной дозы. В ранних исследованиях, проведенных в 1990-х годах по оценке эффективности монотерапии бикалутамидом, использовали дозу 50 мг/сут, которая была разрешена для применения в режиме МАБ. Сравнивали эффекты бикалутамида и хирургической или медикаментозной (гозерелином) кастрации. После монотерапии бикалутамидом прогрессирование заболевания отмечено у 53% больных, после кастрации — у 42%; 1-годичная выживаемость — соответственно 61 и 65%. Выживаемость через 86 нед наблюдения оказалась одинаковой, при этом качество жизни больных в группе бикалутамида была

выше. Снижение уровня ПСА через 3 мес после начала бикалутамидом составило 86–88%, после кастрации — 96–97% [18]. По данным 3 рандомизированных исследований, включавших 1000 больных метастатическим РПЖ, эффективность кастрации также превосходила эффективность монотерапии бикалутамидом в дозе 50 мг (усредненное различие в медиане общей выживаемости (ОВ) — 97 дней) [15].

Дальнейшие исследования по подбору дозы препарата показали, что применение бикалутамида в дозе 150 мг/сут снижает уровень ПСА равноэффективно кастрации и при этом характеризуется хорошей переносимостью. При медиане наблюдения 38 мес была продемонстрирована аналогичная ОВ и безрецидивная выживаемость (БРВ) больных с распространенным РПЖ, получавших монотерапию бикалутамидом в дозе 150 мг/сут и лечение по схеме МАБ (гозерелин + флутамид). В группе бикалутамида либидо сохранили 40% пациентов, потенцию — 31%; в группе МАБ — 15 и 7% соответственно [19]. Неоспоримое преимущество бикалутамида в отношении либидо и физической активности пациентов по сравнению с хирургической или медикаментозной кастрацией было отмечено и в исследованиях [20, 21]. В настоящее время оптимальной как для первичной, так и адъювантной монотерапии при РПЖ считается доза бикалутамида 150 мг/сут [15, 19, 20, 22, 23, 25].

Первичная монотерапия РПЖ бикалутамидом. Сравнение эффективности монотерапии бикалутамидом в дозе 150 мг/сут и медикаментозной или хирургической кастрации проведено в 2 крупных проспективных исследованиях с идентичным планом, включивших в общей сложности 1435 больных местно-распространенным РПЖ М0 или РПЖ М1. Обобщенный анализ показал, что у больных с метастатическим РПЖ ОВ была выше в группе кастрации, однако различие показателей медианы ОВ в группах составило всего 6 нед. Вторичный анализ показал, что монотерапия бикалутамидом имеет преимущества у больных с относительно невысоким уровнем ПСА до начала лечения. В подгруппе больных РПЖ М0 (n=480) не отмечено существенных различий в ОВ; медиана ОВ в группе больных, получавших бикалутамид, — 63,5 мес, в группе кастрации — 69,5 мес.

В 2 других, менее масштабных рандомизированных исследованиях, произведено сравнение эффективности бикалутамида и ГТ в режиме МАБ. По результатам исследования, включавшего 251 больного РПЖ (преимущественно стадии М1), не отмечено различий в ОВ; наблюдение за больными продолжается, результаты не полностью опубликованы. Во 2-м исследовании, включавшем 220 больных РПЖ со стадиями М0 и М1, не выявлено различий ОВ в подгруппах с высоко- и умеренно дифференцированными опухолями. К сожалению, данным исследованиям не хватило статистической мощности для анализа и окончательных выводов [15].

Адъювантная монотерапия бикалутамидом при РПЖ. Наиболее крупным исследованием в настоя-

щее время является программа EPCP (Early Prostate Cancer Program), объединившая 3 рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследования с однотипным планом (исследования 23, 24, 25) [13, 20, 26]. Целью этой программы, включающей в разных странах мира 8113 пациентов (средний возраст — 67 лет) с локальным (T1/2N0/XM0) и местно-распространенным (T3/4N0/X/+M0 — T1/4N+M0) РПЖ, является оценка эффективности и переносимости ГТ высокими дозами бикалутамида (150 мг/сут) в сравнении с плацебо. Большинство пациентов получили стандартное противоопухолевое лечение в объеме радикальной простатэктомии (РПЭ) или ЛТ; в некоторых случаях избрано динамическое наблюдение. Затем путем рандомизации все включенные в исследование были разделены на 2 группы: получавшие адьювантную ГТ (4052 больных) и получавшие плацебо (4061 больной).

Первый обобщенный анализ результатов исследования показал, что при медиане наблюдения 3 года адьювантная ГТ бикалутамидом снижает риск прогрессирования заболевания на 42% по сравнению с контрольной группой. При медиане периода наблюдения 5,4 года [23] преимущества терапии бикалутамидом отмечены в подгруппе больных местно-распространенным РПЖ (M0). Применение бикалутамида значительно повышало БРВ независимо от метода стандартной терапии (на 19% после РПЭ, на 26% после ЛТ, $p=0,002$); период до прогрессирования составил в основной группе 77,5 мес, в контрольной — 48,0 мес ($p=0,0001$). Риск прогрессирования после терапии бикалутамидом снижался на 29% ($p=0,0035$). Особенно эффективным было лечение бикалутамидом больных с высоким риском прогрессирования РПЖ: в этой подгруппе БРВ увеличилось на 53% ($p=0,003$), риск прогрессирования снизился на 42%. У больных локализованным РПЖ, напротив, была отмечена тенденция к ухудшению показателей ОВ при лечении бикалутамидом по сравнению с группой плацебо [20, 23]. Результаты при медиане наблюдения 7,4 года показали, что прогрессирование заболевания выявлено у 27,4% пациентов основной группы и у 30,7%, получавших плацебо [13]. У больных локализованным РПЖ адьювантная ГТ бикалутамидом не приводила в этот срок наблюдения к улучшению БРВ, а в подгруппе пациентов, где ее применяли в комбинации с выжидательной тактикой (динамическим наблюдением), отмечено ухудшение показателей (относительный риск (ОР) 1,16; 95% ДИ: 0,99—1,37; $p=0,07$). У больных местно-распространенным РПЖ, получавших в качестве противоопухолевого лечения ЛТ, бикалутамид уменьшил риск смерти на 35%. По мнению авторов публикации [26], этот показатель обращает на себя особое внимание, так как в исследовании RTOG-85-31 (результаты которого соответствуют критериям доказательной медицины [27, 28]) снижение риска смерти больных, получавших адьювантную ГТ гозерелином, составило только 23,0%.

Анализ эффективности ГТ бикалутамидом, проведенный в исследовании EPCP 24, показал сходные результаты. Применение бикалутамида значительно улучшило ОВ пациентов, получивших ЛТ (ОР 0,65; 95% ДИ: 0,44—0,95; $p=0,03$); также отмечена тенденция к улучшению показателей ОВ у больных местно-распространенным РПЖ в подгруппе выжидательной тактики (ОР 0,81; 95% ДИ: 0,66—1,01, $p=0,06$). В подгруппе больных, перенесших РПЭ, не отмечено значимых различий выживаемости [15].

Несмотря на то что программа EPCP включает в себя 3 исследования и является одной из наиболее крупных, сделать четкие выводы в отношении ее результатов, по мнению некоторых авторов, затруднительно по причине несоответствий в протоколах [15]. В частности, проведен обобщенный анализ исследований, трудно сопоставимых по составу пациентов: в исследовании EPCP 23 РПЭ была выполнена у 80% больных, в исследовании EPCP 25 — у 13%; курс ГТ в исследовании EPCP 23 продолжался 2 года, в исследованиях EPCP 24 и EPCP 25 был продлен до прогрессирования РПЖ. При анализе протоколов исследования EPCP 23 были получены результаты, противоречащие общим результатам программы, в частности, при медиане наблюдения 7,7 года не обнаружено преимуществ бикалутамида в отношении БРВ (ОР 1,00; 95% ДИ: 0,84—1,19; $p=0,991$); показатели ОВ в группах также существенно не различались. Кроме того, исследованию EPCP не хватило статистической мощности для оценки результатов терапии у больных местно-распространенным РПЖ по сравнению с исследованием RTOG-85-31 [27, 28]. Как отмечено в публикации [15], многие вопросы интерпретации результатов программы EPCP остаются спорными, например вопрос о практических рекомендациях после прогрессирования заболевания на фоне ГТ бикалутамидом. Кроме того, тенденция (даже статистически незначимая) к снижению показателей ОВ в подгруппе отсроченного лечения у больных локализованным РПЖ является веским аргументом против использования этого препарата в таких случаях. Хотя причины данного явления остаются неясными.

В материалах Европейской Ассоциации урологов [15] содержатся следующие выводы о применении бикалутамида при первичной и адьювантной терапии РПЖ: терапия бикалутамидом в высоких дозах (150 мг/сут) предложена как альтернатива кастрации у больных местно-распространенным (M0) РПЖ (если целью лечения является повышение БРВ), а также у больных метастатическим РПЖ с низким уровнем ПСА, отобранных строго по показаниям и подробно проинформированных о возможных побочных эффектах. Терапия бикалутамидом не рекомендуется пациентам с локализованным РПЖ. Ожидаемые преимущества в качестве жизни при сравнении с кастрацией остаются недостаточно доказанными, так как ни в одном из исследований EPCP не использовали систематические валидизированные опросники о качестве жизни; значи-

тельные преимущества отмечены лишь при оценке уровня физической активности и либидо (но не половой функции). Основными нефармакологическими побочными эффектами являются гинекомастия (70%) и болезненность молочных желез (68%), которые можно устранить при помощи антиэстрогенов, мастэктомии или дистанционной ЛТ. Бикалутамид не приводит к снижению минеральной плотности костной ткани в отличие от агонистов ЛГРГ и, предположительно, антагонистов ЛГРГ.

Использование бикалутамида в комбинированной неoadьювантной ГТ при РПЖ. Как известно, РПЭ за годы применения зарекомендовала себя «золотым стандартом» лечения локализованных форм РПЖ. Эта операция заключается в удалении простаты вместе с капсулой, семенными пузырьками, простатической частью уретры, шейкой мочевого пузыря, а часто и регионарными лимфатическими узлами [9]. Во многоцентровых исследованиях показано, что общая 5-, 10- и 15-летняя выживаемость у больных локализованным РПЖ после РПЭ составляет 95; 90 и 79% соответственно [29, 30]. Неoadьювантную ГТ проводят при локализованных формах заболевания в рамках программы подготовки к РПЭ, имея целью уменьшение объема ПЖ, снижение риска выявления «положительного» хирургического края. Билатеральная орхизектомия и эстрогенотерапия не нашли широкого применения в клинической практике в качестве вариантов неoadьювантной ГТ вследствие значительного числа побочных эффектов [17]. По результатам нескольких исследований, 3-месячный курс неoadьювантной ГТ имеет ряд преимуществ в рамках подготовки больного к РПЭ. Во-первых, уровень ПСА за 3 мес снижается на 70–90%, а объем ПЖ уменьшается на 30–35%, что может несколько облегчить ход последующей операции при апикальной локализации опухоли или больших размерах железы. Во-вторых, при проведении неoadьювантной ГТ у больных с локализованным РПЖ (Т1с или Т2) частота обнаружения позитивного хирургического края снижается примерно на 50%, а некоторыми авторами даже описано выявление pT0 в 16% случаев после РПЭ. В-третьих, предполагается, что ГТ приводит к регрессии микрометастазов РПЖ, хотя данное утверждение достоверно не доказано. Несмотря на актуальность вопроса и значительное число публикаций, посвященных неoadьювантной ГТ перед РПЭ, этот метод лечения нельзя считать «стандартной терапией» [31]. По некоторым данным [32], неoadьювантная ГТ позволяет снизить частоту выявления положительного хирургического края в среднем с 47 до 22%, предоперационный уровень ПСА — на 96%, уменьшить объем ПЖ на 34%. Однако, по данным других авторов, неoadьювантная ГТ приводит к уменьшению объема в центре опухолевого узла и не снижает риска получения положительного хирургического края. Кроме того, перипростатический фиброз может создать определенные технические проблемы во время операции и повысить риск повреждения окружающих органов [33].

Относительно недавно опубликованы [3] первые результаты исследования эффективности неoadьювантной ГТ гозерелином и бикалутамидом у 54 пациентов с РПЖ T2a-cNХМ0. Диагноз во всех случаях был установлен по результатам трансректальной мультифокальной биопсии ПЖ, выполнявшейся под ультразвуковым наведением. Средний возраст больных — 61,7 года (55–71 год), средний уровень ПСА — 26,8 нг/мл (10,7–40,5 нг/мл). Ожидаемая продолжительность жизни всех пациентов (с учетом соматического статуса и семейного анамнеза) — не менее 10 лет. Показанием для проведения неoadьювантной ГТ было наличие хотя бы одного фактора высокого риска: клиническая стадия T2c, сумма баллов по Глиссону от 8 до 10, ПСА выше 20 нг/мл. Подобные показания были выбраны в качестве критерия включения в исследование, поскольку, по данным литературы, у данной группы пациентов вероятность биохимического рецидива РПЖ через 5 лет после РПЭ без дополнительного лечения составляет более 50% [9]. Неoadьювантную ГТ проводили в течение 3 и 6 мес путем назначения ежемесячных подкожных инъекций гозерелина (3,6 мг) и ежедневного однократного перорального приема бикалутамида (50 мг). Из 54 пациентов, начавших лечение, позадилоновая РПЭ была впоследствии выполнена у 47 больных. Из выбывших 7 пациентов 5 приняли решение о проведении дистанционной ЛТ (через 1–4 мес после начала ГТ), 1 предпочел методы нетрадиционной медицины (через 2,5 мес ГТ) и 1 уехал лечиться за рубеж. Из 47 прооперированных больных неoadьювантную ГТ продолжили 3 мес у 27 (1-я группа), 6 мес — у 20 человек (2-я группа).

К моменту окончания курса ГТ у пациентов 1-й группы средний уровень ПСА составлял 0,69 нг/мл, 2-й группы — 0,19 нг/мл ($p < 0,001$). Средний объем ПЖ уменьшился в 1-й группе до 37,8 см³ (на 32,6% по сравнению с показателем до начала лечения), во 2-й группе — до 36,1 см³ (на 39,3%). Частота встречаемости типичных побочных эффектов была закономерно выше в группе пациентов, получавших более длительное лечение. Однако ни в одном случае не потребовалось отмены препаратов вследствие их побочного действия, все пациенты расценивали переносимость проводившейся терапии как удовлетворительную.

В ходе операции, учитывая принадлежность пациентов к высокой группе риска, во всех случаях была выполнена двусторонняя тазовая лимфаденэктомия. Сохранение сосудисто-нервных пучков не проводилось. Частота обнаружения позитивного хирургического края составила 24,7% у больных, получавших неoadьювантную ГТ в течение 3 мес, и 13,8% у получавших лечение на протяжении 6 мес ($p = 0,01$). К моменту анализа средний срок наблюдения за оперированными пациентами составил $22,4 \pm 8,0$ мес, что существенно меньше, чем в большинстве опубликованных по этой теме работ, где приводятся результаты 3- и 5-летних наблюдений. Из 47 больных, перенесших РПЭ, рост уровня ПСА выше 0,4 нг/мл отмечен лишь у 7 (14,9%) пациентов, из которых 5 получали

неoadъювантную ГТ в течение 3 мес. Из пациентов с биохимическим рецидивом РПЖ у 4 была диагностирована стадия pT3 и у 2 — pT2. У 5 пациентов до операции имелись как минимум 2 фактора высокого риска рецидива РПЖ, а у 1 — все 3 фактора (клиническая стадия T2c, сумма баллов по Глиссону ≥ 8 , ПСА > 20 нг/мл). Наблюдение за пациентами продолжается. По результатам проведенного анализа авторами сделан вывод, что при 6-месячной неoadъювантной ГТ гозерелином и бикалутамидом по сравнению с 3-месячным курсом к моменту операции происходит более выраженное снижение уровня ПСА крови и уменьшение объема ПЖ. Частота позитивного хирургического края после РПЭ также достоверно ниже при более длительной ГТ.

Комбинированное применение бикалутамида и агониста ЛГРГ при диссеминированном РПЖ. В настоящее время в Японии проводится двойное слепое рандомизированное исследование бикалутамида (80 мг) в комбинации с агонистами ЛГРГ по сравнению с агонистами ЛГРГ в сочетании с плацебо у 205 больных диссеминированным РПЖ. Предварительные данные при среднем сроке наблюдения 15 мес показывают существенные преимущества комбинированной терапии с включением бикалутамида перед монотерапией агонистами ЛГРГ, а именно: улучшение нормализации ПСА (79,4 и 38,6% соответственно, $p < 0,001$); снижение частоты неэффективного лечения (медиана срока до отсутствия эффекта — 22,1 и 15,6 мес соответственно, $p = 0,038$) и прогрессирования болезни (медиана не достигнута, $p = 0,015$); улучшение качества жизни ($p < 0,001$). Смертей было слишком мало для оценки ОВ. Важным фактором является время назначения нестероидных АА в составе комбинированной терапии. Возможно ли достижение преимуществ путем введения АА в схему лечения в момент прогрессирования РПЖ? В настоящее время не проведено ни одного исследования, сравнивающего раннюю и отсроченную комбинированную терапию. Частота ПСА-ответов на применение АА при биохимической прогрессии составляет 50% при средней продолжительности эффекта 3 мес. Однако это не ассоциировано с эквивалентным преимуществом в выживаемости. Данный факт требует дальнейшего изучения [14].

Еще одним интересным аспектом применения бикалутамида в лечении РПЖ может явиться его влияние на андрогеннезависимые (АН) опухоли. Как указывалось выше, в подавляющем большинстве случаев РПЖ реагирует на андрогенную депривацию, однако рецидивы этой опухоли чаще гормонально независимы, хотя у меньшинства больных ГТ 2-й линии (в том числе использование АА) остается эффективной. Клетки АН РПЖ в большинстве случаев экспрессируют нормальные или повышенные уровни АР, однако в последних недавно идентифицирован ряд мутаций в домене, связывающим гормон. Некоторые из этих мутаций изменяют ответ на эстрогены, прогестерон, андрогены надпочечников, но пока не ясно, как такие изменения влияют на отбор опухоле-

вых клеток *in vivo*. Получена клеточная линия РПЖ LNCaP, содержащая мутантный АР, который активируется флутамидом; аналогичные мутации описаны у больных с АН РПЖ, что соответствует наличию у некоторых пациентов синдрома отмены флутамида. Эти наблюдения указывают, что флутамид может прямо или опосредованно стимулировать пролиферацию клеток РПЖ путем активации мутантных АР. В исследовании [34] сравнивали эффекты андрогенов (дигидротестостерон, андростендион, прогестерон, эстрадиол) и АА (гидроксифлутамид, нилутамид, бикалутамид) в культуре клеток CV-1, содержащих АР дикого типа или АР с трансфецированными точковыми мутациями, установленными в образцах РПЖ, взятых у различных больных (исследовано 9 мутаций, включая мутацию АР в клетках LNCaP). Все мутантные АР (за исключением Q902R) реагировали на дигидротестостерон и андростендион (включая Q902R). Реакция на эстрадиол и прогестерон изменялась по-разному: одни мутации повышали ее по сравнению с АР дикого типа в отношении обоих гормонов, другие усиливали лишь эффект прогестерона, третьи не влияли на уровень ответа. При изучении эффектов АА было показано, что гидроксифлутамид способен действовать как агонист (вызывать ответ) АР дикого типа, а также четырех мутантных АР. При этом ответ АР дикого типа примерно в 20 раз меньше, чем при действии дигидротестостерона, а ответ мутантных АР — только в 4 раза. Обнаружено также активацию двух мутантных АР под действием нилутамида. В то же время ни мутантные АР, ни АР дикого типа не реагировали на бикалутамид. Кроме того, этот препарат продемонстрировал нейтрализацию ответов на андрогены, эстрадиол и прогестерон со стороны мутантных АР. Полученные данные указывают на возможность формирования в клинических условиях популяции флутамид-зависимых клеток РПЖ, что может служить дополнительным фактором в развитии синдрома отмены флутамида, а также объяснять часть неудачных исходов лечения этим препаратом. Факт, что бикалутамид сохраняет антагонистические свойства в отношении реагирующих на флутамид мутантных АР и не обладает активностью как агонист АР дикого типа, предполагает, что этот препарат может оказаться эффективным у некоторых больных с АН РПЖ, в том числе ранее леченых флутамидом. Однако это предположение требует тщательной корректной проверки в клинических исследованиях [34].

Таким образом, применение нестероидных АА в ГТ при РПЖ позволяет добиться хороших результатов лечения, не снижающих качество жизни пациента. Грамотный подбор лекарственных препаратов позволяет минимизировать побочные эффекты и не прекращать необходимого лечения. Бикалутамид продемонстрировал свою эффективность как в монотерапии, так и в комбинации с другими вариантами ГТ и расширил возможности лечения многочисленных пациентов с РПЖ.

ЛИТЕРАТУРА

1. **Велиев ЕИ.** Гормональная терапия рака предстательной железы. *Практ онкол* 2008; **9** (2): 98–103.
2. **Алексеев БЯ.** Гормональная терапия в комбинированном лечении рака предстательной железы. *Вместе против рака* 2004; (3): 35–8.
3. **Раснер ПИ, Пушкарь ДЮ, Говоров АВ.** Гормональная терапия рака предстательной железы. Оценка эффективности неoadъювантной терапии бикалутамидом. *Соврем онкол* 2008; **10** (4): 55–9.
4. **Бухаркин БВ.** Гормональное лечение местно-распространенного и диссеминированного рака предстательной железы. *Клиническая онкоурология/Под ред. БП Матвеева/ Москва, 2003: 560–3.*
5. **Аксель ЕМ.** Заболеваемость злокачественными новообразованиями мочевых и мужских половых органов в России в 2003 г. *Онкоурология* 2004; (1): 6–8.
6. **Abbas F, Scardino PT.** Why neoadjuvant androgen deprivation prior radical prostatectomy is unnecessary. *Urol Clin North Am* 1996; **23**: 587.
7. **Возианов АФ, Резников АГ, Клименко ИА.** Эндокринная терапия рака предстательной железы. Киев: Наукова думка, 1999. 280 с.
8. Рак в Україні, 2009–2010. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. *Бюл нац канцерреєстру України* 2011; (12): 1, 22–4, 63–9.
9. EAU Guidelines on Prostate Cancer. *Eur Urol* 2008; **53**: 68–80.
10. **Александров ВП.** Рак предстательной железы. Пособие для врачей по диагностике, стадированию и лечению. СПб: МАПО, 2004. 298 с.
11. **Калинин СА.** Лекарственная терапия гормонорезистентного РПЖ: Реф. на дис. канд. мед. наук.— М., 2005: 10–11.
12. **Матвеев БП и др.** *Клиническая онкоурология /Под ред.: БП Матвеева/ Москва, 2003. 585 с.*
13. **McLeod D, Peter I, William S, et al.** Bicalutamide 150 mg plus standard care vs standard care alone for early prostate cancer. *Br J Urol Int* 2005; **97**: 247–54.
14. **Бухаркин БВ, Гриднева ЯВ, Митин АА.** Нестероидные антиандрогены в лечении рака предстательной железы. *Рус мед ж* 2009; (22): 1497–9.
15. Лечение рака предстательной железы. Гормональная и лекарственная терапия. Сайт Европейской Ассоциации урологов: www.uroweb.org
16. Роль та місце нестероїдних антиандрогенів у лікуванні при розповсюдженому раку передміхурової залози. *Онкологія* 2006; **8** (2): 141–4.
17. **Каприн АД, Семин АВ, Костин АА.** Лечение гормоночувствительного рака предстательной железы с использованием Калумида (Бикалутамид) *Русс мед ж* 2006; (14): 1062–4
18. **Bales GT, Chodak GW.** A controlled trial of bicalutamide versus castration in patients with advanced prostate cancer. *Urology* 1996; **47** (1A, Suppl.): 38–43.
19. **Boccardo F, Rubagotti A, Barichello M, et al.** Bicalutamide monotherapy versus flutamide plus goserelin in prostate cancer patients: results of an Italian Prostate Cancer Project study. *J Clin Oncol* 1999; **17**: 2027–38.
20. **Iversen P, Tyrrell CJ, Kaisary AV, et al.** Bicalutamide monotherapy compared with castration in patients with nonmetastatic locally advanced prostate cancer: 6.3 years of followup. *J Urol* 2000; **164** (5): 1579–82.
21. **Tyrrell CJ, Kaisary AV, Iversen P, et al.** A randomized comparison of Casodex (Bicalutamide) 150 mg monotherapy versus castration in the treatment of metastatic and locally advanced prostate cancer. *Eur Urol* 1998; **33** (5): 447–56
22. **Kolvenbag GJ, Nash A.** Bicalutamide dosages used in the treatment of prostate cancer. *Prostate* 1999; **39**: 47.
23. **Wirth MP, See WA, McLeod D, et al.** Bicalutamide 150 mg in addition to standard care in patients with localized or locally advanced prostate cancer: results from the second analysis of the early prostate cancer program at median followup of 5.4 years. *J Urol* 2004; **172** (5, pt 1): 1865–70.
24. **Чиссов ВИ, Русаков ИГ.** Заболеваемость раком предстательной железы в Российской Федерации. *Эксп клин урол* 2011; (2–3): 6–7.
25. **Бухаркин БВ, Огнерубова ИН, Гриднева ЯВ.** Гормонотерапия местно-распространенного и диссеминированного рака предстательной железы. *Рус мед ж* 2010; (1, Прилож): 13–6.
26. **Бухаркин БВ, Гриднева ЯВ.** Калумид (Бикалутамид) в лечении больных местно-распространенным и диссеминированным раком предстательной железы. www.health-medix.com. 2009.
27. **Bolla M, Collette L, Blank L, et al.** Long term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomized trial. *Lancet* 2002; **360**: 103–6.
28. **Pilepich MV, Winter K, Lawton CA, et al.** Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in carcinomas of the prostate — long-term results of Phase III RTOG 85–31. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; **61**: 1285–90.
29. **Joniau S, Hsu C-Y, Lerut E, et al.** A pretreatment table for the prediction of final histopathology after radical prostatectomy in clinical unilateral T3a prostate cancer. *Eur Urol* 2007; **51**: 388–96.
30. **Ward JF, Slezak JM, et al.** H. Radical prostatectomy for clinically advanced (cT3) prostate cancer since the advent of prostate-specific antigen testing: 15-year outcome. *Br J Urol Int* 2005; **95**: 751–6.
31. **Kumar S, Shelley M, Harrison C, et al.** Neo-adjuvant and adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; CD006019.
32. **Soloway MS, Pareek K, Sharifi R, et al.** Neoadjuvant androgen ablation before radical prostatectomy in cT2bNхMo prostate cancer: 5-year results. *J Urol* 2002; **167** (1): 112–6.
33. **Schulman CC, Sassine AM.** Neoadjuvant hormonal deprivation before radical prostatectomy. *Clin Invest Med* 1993; **16** (6): 523–31.
34. **Фентон МЭ, Шастер ТД, Фертиг АМ и др.** Функциональные характеристики мутантных андрогенных рецепторов при андроген-независимом раке предстательной железы. netoncology.ru/press/articles/544/553; 29.12.2008.

BICALUTAMIDE IN THE HORMONAL THERAPY OF PROSTATE CANCER

Summary. *The results of clinical trials that evaluated the efficacy, side effects and tolerability of different regimen of application of non-steroid antiandrogene Bicalutamide in the treatment of patients with prostate cancer (PC) were analyzed. The data of experimental investigations, which may point to new perspectives for the use of this drug, in particular in treatment of androgenindependent PC, are presented.*

Key words: prostate cancer, hormonal therapy, nonsteroid antiandrogens, Bicalutamide.

Адрес для переписки:

ООО «Тева Украина»
03680, Киев, ул. Физкультуры, 30В
БЦ «Фаренгейт»
www.teva.ua