

Химиотерапия гормонорезистентных форм рака предстательной железы

Б.П. Матвеев, проф.

Диагноз «гормонально-резистентный РПЖ» (ГР-РПЖ) устанавливается при наличии роста уровня ПСА крови и/или каких-либо других признаков прогрессирования заболевания при адекватной андрогенной блокаде с подтвержденным достоверным кастрационным уровнем тестостерона.

Рак предстательной железы (РПЖ) – злокачественная опухоль, находящаяся в центре внимания в течение целого ряда лет в связи с быстрыми темпами роста заболеваемости во всем мире. В структуре онкологических заболеваний ряда стран РПЖ занимает 2–3-е место после рака легких и желудка, а в США – 1-е место.

Несмотря на то, что заболевание часто имеет вялое течение, длительное время протекает без клинических проявлений, ежегодно 40000 пациентов умирают от РПЖ. В России от 60 до 80% пациентов РПЖ при первичном обращении уже имеют отдаленные метастазы. Пациенты, страдающие метастатическим РПЖ, как правило, демонстрируют хороший ответ на антиандрогенную гормонотерапию первой линии, проявляющийся в виде снижения интенсивности костных болей, регрессии метастазов мягких тканей, снижения уровня ПСА крови. К сожалению, применение гормональной терапии не приводит к излечению от заболевания, лечебный эффект носит временный характер, средняя продолжительность ответа на первичную линию гормонотерапии, как правило, не превышает 12–18 мес [42]. Считается, что это связано с тем, что опухоль, состоит из 3 популяций клеток:

- *андрогензависимые клетки* – для их развития требуется андрогенная стимуляция;
- *андрогенчувствительные клетки* – они не погибают при отсутствии андрогенов, но их рост при этом существенно замедляется;
- *андрогеннезависимые клетки* – для их роста не требуются андрогены.

Ухудшение состояния пациентов обусловлено ростом клона андрогеннезависимых клеток РПЖ на фоне вторичной гормонорезистентности [22]. Кроме того, сложной проблемой является лечение РПЖ (около 15–20%), когда опухоль изначально резистентна к гормональной терапии.

Диагноз «гормонально-резистентный РПЖ» (ГР-РПЖ) устанавливается при наличии роста уровня ПСА крови и/или каких-либо других признаков прогрессирования заболевания при адекватной андрогенной блокаде с подтвержденным достоверным кастрационным уровнем тестостерона [37].

ЛЕЧЕНИЕ

Стратегия лечения

ГР-РПЖ – одно из немногих тяжелых заболеваний, тактика лечения которого вызывает большие разногласия среди ученых и клиницистов всего мира. *Основными вопросами остаются – как и когда лечить данных пациентов.*

В течение последних 5 лет появился ряд новых методов лечения, основанных на более глубоком понимании биологии гормоно-резистентного рака предстательной железы.

Классический механизм лекарственной резистентности (например, мультилекарственная резистентность за счет Р-гликопротеина и нарушений ферментных связей, ответственных за антиметаболическую активность) лишь частично является причиной неэффективности химиотерапевтических агентов при лечении ГР-РПЖ. Последние исследования механизмов противоопухолевой активности лекарственных препаратов сфокусировали внимание на клеточных протеинах, активирующихся при утрате активности фактора роста. Данные белки подвержены влиянию глюкокортикоидов и различных химиотерапевтических агентов. Таким образом, основными мишенями терапии в настоящее время являются различные протоонкогены и антионкогены, положительно или отрицательно влияющие на апоптоз, сборку и разборку цитоплазматических микротрубочек митотического веретена, ядерный матрикс, пептидный фактор роста, рецепторы эпидермального фактора роста и топоизомеразы [24]. Остановимся на отдельных «мишенях» терапии, к которым уже синтезированы лекарственные препараты.

Всl-2 (БЦЛ-2)

Протоонкоген Всl-2 является антиапоптозным протеином. Гиперэкспрессия данного гена, активированного при транслокации, предупреждает развитие апоптоза. Экспрессия Всl-2 выявлена при раке различной локализации. В случае РПЖ Всl-2 участвует в формировании андрогенрезистентного фенотипа и опухолевой резистентности к химиотерапевтическим препаратам. По данным разных авторов, выявлена гиперэкспрессия Всl-2 в 65% случаев гормонорезистентного РПЖ и 25% случаев РПЖ, не получавших гормонотерапию [18]. Фосфорилирование Всl-2 ведет к его инактивации. Подобный механизм лежит в основе действия таксанов и винкакалоидов [11].

p53

p53 – антионкоген, ингибирует механизм клеточно-го перехода из митотической фазы G1 в фазу S, позволяя клеткам, не подвергшимся трансформации, выполнить коррекцию ДНК нарушений, в противном случае инициирует апоптоз. Мутация p53 может спо-

собствовать развитию генетической нестабильности в связи с нарушением защитной системы. Исследования фрагментов ткани ГР-РПЖ J.J. Vaueг и соавт. [1] выявили гиперэкспрессию мутантного p53 в 75% случаев.

EGF (ЭПИДЕРМАЛЬНЫЙ ФАКТОР РОСТА)

Андрогенную регуляцию роста клеток РПЖ связывают с нарушениями фактора роста и функции андрогенных рецепторов. В настоящее время широко исследуются возможности влияния на ангиогенез опухоли, а также пролиферацию РПЖ через инактивацию антителами трастузумаба псевдо-рецептора эпидермального фактора роста (HER2/neu) [15, 43].

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ ТЕРАПИИ ГР-РПЖ (РИСУНОК 1)

1. Гормональная терапия (схема)

Максимальная андрогенная блокада (МАБ) является терапией, направленной на максимальное снижение

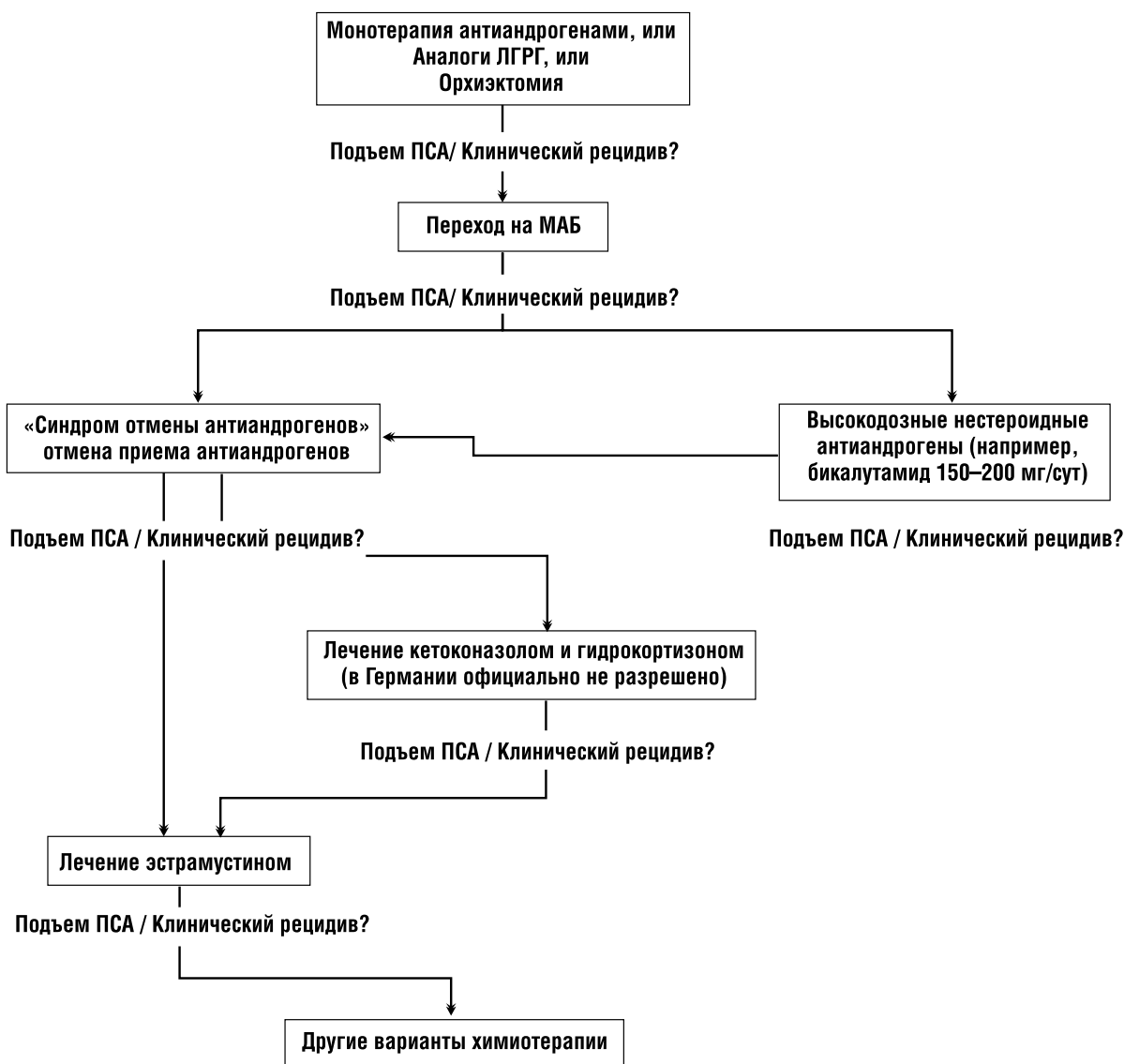


Схема лечения гормонорефрактерного рака предстательной железы

продукции эндогенного тестостерона.

Применение МАБ в качестве терапии первой линии позволяет существенно отсрочить прогрессирование заболевания, снизить клинические проявления, улучшить качество жизни больных РПЖ. Н. Scher и соавт. [31], А. Dupont и соавт. [7] и E. Small и S. Srinivas [35] сообщили об формировании так называемого *синдрома «отмены»* при прекращении гормонотерапии у пациентов РПЖ. По данным этих авторов, у 14,6% больных отмечалось снижение уровня ПСА \geq 50% после отмены флютамида или биглутамида. Среднее время подобного лечебного эффекта составило 3,5 мес. J. Flower и соавт. [9] сообщили об 54% снижении уровня ПСА \geq 50% от исходного уровня у больных РПЖ после отмены флютамида [6, 8, 9].

Отмена антиандрогенов в настоящее время является первым стандартным действием при выявлении прогрессирования заболевания у больных РПЖ в США.

Одним из методов, направленных на предотвращение развития гормональной резистентности РПЖ, является *интермиттирующая андрогенная блокада (ИАБ)*. Концепция ИАБ заключается во временной андрогенной блокаде, при которой частично сохраняются стволовые опухолевые клетки. При достижении определенного ответа терапию антиандрогенами прекращают, чтобы дать возможность роста новым клоном андрогенчувствительных клеток РПЖ. Затем терапия возобновляется. Механизм данного метода основан на активности оставшихся стволовых опухолевых клеток, вызывающих рост андроген-зависимой колонии, восприимчивой к повторному гормональному лечению [30].

Данный метод позволяет отсрочить развитие гормонально-резистентного состояния клеток РПЖ [10]. При подобной терапии у пациентов РПЖ стадии D2 общая 5-летняя выживаемость составила 52%, причем оценка качества жизни (QOL) продемонстрировала значительное улучшение общего самочувствия, восстановление нормальной половой функции в интервалах между курсами. Интермиттирующая гормональная терапия теоретически имеет плюсы, связанные с низкой токсичностью и стоимостью лечения.

КРИТЕРИИ ОТБОРА БОЛЬНЫХ НА ИАБ

Суммируя опыт наблюдений различных авторов, предполагаем, что оптимальными кандидатами для ИАБ являются:

- 1) больные с локальным РПЖ без костных метастазов или минимальными мтс-поражениями (Т3–4N+M₀, или NxM+ с костными мтс);
- 2) больные с плохими биохимическими показателями после лучевой или химиотерапии.

Каждый период лечения ИАБ нужно продолжать в течение времени, за которое регрессия опухоли за счет апоптоза становится максимальной, до появления андрогенрезистентного фенотипа опухоли [4]. Разные авторы указывают на оптимальное время цикла 8–9 мес, меньший период времени является недостаточным для достижения стойкого минимального уровня ПСА. Остается открытым вопрос о необходимости выполнения дополнительной супрессии в течение 1–3 мес после достижения минимального уровня ПСА.

Еще не определен оптимальный интервал времени между циклами андрогенной блокады, но он должен быть адекватным для нормализации тестостероном дифференцировки опухолевых клеток, а также для улучшения качества жизни. Определение времени начала второго цикла решается *индивидуально* для каждого больного, основываясь на уровне ПСА до лечения и/или динамике ПСА, а также на степени распространения опухоли, динамике клинических проявлений, толерантности к андрогенной блокаде. *В целом, у пациентов с метастазами и высоким исходным уровнем ПСА лечение снова проводится при повышении ПСА до 20 нг/мл. У больных с локализованным раком и умеренно повышенным уровнем ПСА до начала лечения повторная терапия проводится при концентрации ПСА 6–15 нг/мл, а у больных с рецидивом после радикальной простатэктомии – еще раньше [22].*

АНТИАНДРОГЕННАЯ ТЕРАПИЯ ВТОРОЙ ЛИНИИ

Одним из препаратов, используемых в качестве гормонотерапии второй линии, является бикалутамид (касодекс). Данный препарат относится к нестероидным, антиандрогенным препаратам. Эффективная доза, по данным разных авторов, составляет от 50 до 150 мг/сут. Эффект снижения ПСА \geq 50% отмечается у 25% больных. В исследовании R. Joуse и соавт. [14] применение бикалутамида в дозе 150 мг/сут было эффективно (снижение ПСА \geq 50%) у 7 из 31 больного ГР-РПЖ. Эффект наблюдался в течение 2 мес, общий ответ составил 22%.

В Российском онкологическом научном центре им. Н.Н. Блохина РАМН с июня 2000 г. начато исследование оценки эффективности касодекса в дозе 150 мг/сут у больных гормонорезистентным ГР-РПЖ.

В настоящее время в исследование включены 18 больных. Средний возраст пациентов составил 65,7 лет (55–82 года). В исследование включались пациенты, у которых развивалось прогрессирование заболевания на фоне проводимой терапии первой линии, т. е. максимальной андрогенной блокады. Всем больным ранее была проведена хирургическая (16) или медикаментозная (2) кастрация, все получали антиандрогены (в основном – флуцином), антиэстрогены. Среднее время до развития гормонорезистентного состояния составило 1,8 лет (1,2 года – 8 лет).

Больные распределялись по стадиям следующим образом:

T2–3 (17%), T3–10 (56%), T4–5 (27%);
N0–1 (5,5%), N1–8 (44,4%), N2–2 (11,1%), Nx–7 (39%);
M0–2 (11,1%), M1–16 (88,9%).

Уровень сывороточного ПСА на момент начала лечения касодексом составлял от 6,21 нг/мл до 3754,2 нг/мл.

Концентрация тестостерона в сыворотке крови колебалась от 0,4 нмоль/л до 33 нмоль/л (среднее значение – 8,45 нмоль/л).

Общее состояние больных, оцененное по шкале ВОЗ, составило:

0–3 (17%), 1–10 (56%), 2–3 (17%), 3–2 (11%).

Все пациенты с момента включения в протокол получали ежедневно по 3 таблетки касодекса по 50 мг (суточная доза 150 мг). Контроль за состоянием больных осуществлялся каждые 2 нед, уровень сывороточного

ПСА определялся один раз в 4 нед.

При анализе непосредственных результатов лечения было установлено, что прогрессирование заболевания, оцениваемое как по клиническим данным, так и по уровню нарастания концентрации сывороточного ПСА, в течение 4 нед отмечено у 9 (50%) пациентов, в течение 8 нед – у 2 (11%), в течение 12 нед – у 3 (17%). Четверо пациентов (22%) наблюдаются нами уже более 16 нед, не имея признаков прогрессирования заболевания. Более того, у всех этих пациентов отмечено улучшение общего состояния в виде уменьшения болевого симптома, улучшения качества мочеиспускания и улучшения качества жизни. Уровень сывороточного ПСА у этой группы пациентов неуклонно снижался в процессе лечения.

Таким образом, полученные непосредственные результаты у небольшой группы тяжелейших больных ГР-РПЖ, практически не имеющих шанса на получение лечебного эффекта от какого-либо другого вида лечения, показал, что в 22% случаев возможно добиться стабилизации процесса, снижения уровня ПСА и улучшения качества жизни в сроки более 6 мес, применяя высокие дозы антиандрогена касодекса.

ИНГИБИТОРЫ АНДРОГЕНОВ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Наиболее часто используется аминоглютамид, кетоконазол, кортикостероиды.

Кетоконазол – противогрибковый препарат, угнетающий надпочечниковый и тестикулярный синтез андрогенов. Его целесообразно комбинировать с гидрокортизоном во избежание возможной надпочечниковой недостаточности. Указанная комбинация дает снижение уровня ПСА в 50% случаев и уменьшение опухоли у 30% больных. Эффект может держаться до 4 мес. При этом следует отметить, что ответ на предлагаемую схему не зависит от предыдущего гормонального лечения, в связи с чем в настоящее время предпринимается попытка сочетать гормонотерапию с **кетоконазолом** и стероидами (гидрокортизоном). **Стероиды** также снижают продукцию андрогенов, подавляя функцию надпочечников.

Прогестины подавляют выработку лютеинизирующего гормона, ингибируют 5-альфа-редуктазу, что нарушает, в свою очередь, связь андрогенов с рецепторами. В больших дозах они оказывают цитотоксическое действие. Лечебный эффект наблюдался у 15–20% больных. **Аминоглютегимид** прекращает продукцию андрогенов и эстрогенов. В связи с возможной надпочечниковой недостаточностью его применяют в сочетании с гидрокортизоном. Лечебный эффект вследствие применения этого препарата получен у 32% больных, а ста-

билизация процесса – у 23% пациентов.

Отмечен противоопухолевый эффект у антитрипаносомного препарата – **сурамина**. В основе механизма действия этого препарата лежит связывание рецепторов факторов роста на поверхности опухолевых клеток. Однако препарат также может вызывать надпочечниковую недостаточность, поэтому его следует применять вместе с гидрокортизоном. Как было показано в ряде исследований, в группе больных, получавших сурамин с гидрокортизоном, болезненность отсутствовала у 43%, а ПСА снизился более чем на половину у 32% больных. Сурамин применялся также в комбинации с МАБ, при этом 2-годичная выживаемость больных в стадии D2 достигала 84%.

В последнее время все большее внимание уделяется иммунотерапии. Здесь особый интерес представляет рекомбинантный интерферон- α , а также его комбинация с ретиноидами. Причем их комбинированное применение оказывается более эффективным, чем использование каждого препарата в отдельности. При этом ПСА снижается у 40% больных ГР-РПЖ.

Симптоматический эффект описан у 60% больных после применения **кортикостероидов** (дексаметазон), а у 61% из них снизился уровень ПСА. По данным К. Nishimura и соавт. [21a] пероральное применение низких доз дексаметазона (0,5 – 2 мг/сут) оказалось эффективным в лечении больных ГР-РПЖ: у 62% больных отмечалось снижение уровня сывороточного ПСА?50% (снижение уровня ПСА дополнительно подтверждено через 4 нед). В 61% случаев уменьшился болевой синдром, в 10% случаев отмечено повышение уровня гемоглобина крови минимум на 2 г/л.

АНТИЭСТРОГЕННАЯ ТЕРАПИЯ

Эстрогеновые рецепторы присутствуют в клетках РПЖ, что служит основанием использовать антиэстрогены в лечении данного заболевания. R. Bergan и соавт. [2], используя ПСА-критерий, сообщают о частичном ответе у 5 из 13 больных (38%) при использовании тамоксифена в дозе 200 мг/м².

2. Химиотерапия

Эффективность химиотерапии в лечении ГР-РПЖ долгое время остается низкой. А. Yagoda и D. Petrylak [42] сообщают лишь о 8,7% случаев ответа на химиотерапию.

В течение последних 5 лет были разработаны новые лекарственные препараты с учетом современных разработок в области биологии ГР-РПЖ.

Новыми терапевтическими мишенями стали Bcl-2, EGF, p53, топоизомераза (табл. 1).

Митоксантрон, ингибитор топоизомеразы II, исполь-

Таблица 1. Терапевтические мишени современных химиопрепаратов для лечения ГР-РПЖ

Терапевтическая мишень	Группа	Препарат
Bcl-2	Таксаны	Доцетаксел
Ядерный матрикс, р-гликопротеин	Эстрамустины	Эстрамустин
Топоизомераза	Митоксантроны	Митоксантрон
Цитоплазматические микротрубочки митотического веретена	Таксаны Винкалалоиды	Доцетаксел Винбластин Винкрестин

зается для лечения ГР-РПЖ, в комбинации с преднизолоном. По данным I. Tannock и соавт. [40], обезболивающий эффект у больных ГР-РПЖ выше при использовании комбинации митоксантрон+стероидный гормон, чем при монотерапии стероидами, 29% и 10% соответственно. P. Kantoff и соавт. [16] сообщают о более высокой эффективности применения схемы митоксантрон 14 мг/м² + гидрокортизон 40 мг по сравнению с монотерапией гидрокортизоном 40 мг.

Комбинация эстрамустина с винбластином или этопозидом хорошо зарекомендовала себя при лечении больных ГР-РПЖ [25]. Данная схема лечения обеспечивает снижение уровня сывороточного ПСА ≥ 50% у 45–52% больных, а клинический ответ регистрируется у 26–33% больных (табл. 2)

Рандомизированные исследования лечения 201 пациента с ГР-РПЖ продемонстрировали улучшение выживаемости больных при использовании схемы: эстрамустин 600 мг/м² per os + винбластин 4 мг/м² внутривенно 1 раз в неделю в течение 6 нед по сравнению с монотерапией винбластином 4 мг/м² внутривенно 1 раз в неделю в течение 6 нед (11,9 мес и 9,2 мес соответственно). Кроме того, эстрамустин обладает миелопротективным действием, в связи с чем применение данного препарата значительно снижает риск развития гранулоцитопении [12].

Монотерапия таксанами (доцетаксел, паклитаксел) или их сочетание с эстрамустином эффективно используется в лечении больных ГР-РПЖ. Доклинические испытания продемонстрировали, что, несмотря на единую природу, доцетаксел и паклитаксел влияют на разные митотические структуры, тормозят деление клетки на разных фазах митоза. Рекомендованный режим дозирования паклитаксела – 75 мг/м², доцетаксела – 40–80 мг/м² каждые 3 нед. В этом случае выявлен эффект снижения ПСА ≥ 50% у 62% больных и частичный регресс (уменьшение мягкотканых очагов) у 25% больных [34].

Исследования эффективности препарата из группы антрациклиновых антибиотиков (доксорубин) при лечении ГР-РПЖ показало возможность получения лечебного эффекта у 33% больных [36].

В Онкологическом научном центре РАМН проводится клиническое изучение эффективности препарата циклоплатам при ГР-РПЖ. При использовании в мо-

норежиме у 15 больных циклоплатам позволил достичь частичной регрессии у 1 больного (7%). Минимальная регрессия наблюдалась у 7 (46%) больных, средняя продолжительность регресса составила 6 мес. Стабилизация у 4 (26,7%) пациентов продолжалась 4,7 мес. У 3 пациентов введение цитостатика было неэффективным (20%).

Продолжается изучение противоопухолевой активности циклоплатам в комбинации с навельбином. В исследовании включены 18 больных гормонорезистентным раком предстательной железы в возрасте от 51 года до 72 лет, имеющих IV стадию процесса. У всех 18 больных имели место метастазы в кости (сопутствующий болевой синдром отмечен у 15 больных, 12 из которых постоянно принимали анальгетики), метастатическое поражение легких диагностировано у 3 пациентов, печени – у 3 больных, у одного больного выявлен специфический плеврит. Метастазы в забрюшинных лимфатических узлах наблюдались у 9 пациентов. Уровень ПСА выше нормы исходно наблюдался у 17 человек. Объективный статус по шкале ВОЗ перед началом лечения расценивался как нуль – у 2 больных, 1 – у 8 больных, как 2 – у 7 пациентов и как 3 – у 1 больного.

Режим лечения. Циклоплатам 100 мг/м² внутривенно капельно в 400 мл 5% раствора глюкозы с предварительным введением антиэметиков в 2,3,4-й дни + навельбин 25 мг/м² внутривенно капельно в 100 мл изотонического раствора NaCl в 1-й и 5-й дни. Интервал между циклами составил 4–5 нед. Всего проведен 41 цикл химиотерапии. Учитывая возможность миелосупрессии, обусловленной обширным метастатическим поражением костей, а также ранее проведенной у большинства больных лучевой терапией на пораженные кости, лечение проводилось при количестве тромбоцитов в периферической крови > 150 000 в 1 мм³, нейтрофилов > 1500 в 1 мм³.

Эффект лечения оценивался следующим образом: всего больных – 18, полный эффект – ни у одного пациента, частичный эффект (уменьшение объема поражения на 30% и более) отмечен у 4 больных (22,2%), стабилизация – у 7 (38,8%), прогрессирование – у 7 (38,8%) больных.

Из 3 больных с метастатическим поражением печени у одного больного зафиксировано полное исчезновение метастаза, еще у одного – уменьшение площади

Таблица 2. Эффективность схем с включением эстрамустина у больных ГР-РПЖ (сводная таблица по материалам разных авторов)

Автор	Препарат / комбинация	Число больных	Снижение уровня ПСА ≥ 50, %	Клинический эффект, %
Huges et al.	Эстрамустин+винбластин	25	61	14
Pienta et al.	Эстрамустин+этопозид (VP-16)	42	57	14
Dimopoulos et al.	Эстрамустин+этопозид (VP-16)	56	58	45
Huges et al.	Эстрамустин+паклитаксел	58	58	44
Kelly et al.	Эстрамустин+паклитаксел+ карбоплатин	26	73	64
Smith et al.	Эстрамустин+этопозид (VP-16) +паклитаксел	37	65	45
Savarese et al.	Эстрамустин+доцетаксел	47	69	23
Petrylak et al.	Эстрамустин+доцетаксел	35	74	57
Sinibaldi et al.	Эстрамустин+доцетаксел	32	45	23

Табл. 3. Стратегия стандартной симптоматической терапии при ГР-РПЖ (цит. по [13]).

Симптом	Вид лечения
Боли в костях	1. Лучевая терапия (локальное облучение зон метастазирования, внутривенное введение радионуклидных препаратов) 2. Бисфосфонаты (клодронат, памидронат; внутривенно или внутривенно+per os) 3. Стероиды (преднизолон per os) 4. Химиотерапия (митоксантрон, таксотер+эстрамустин) 5. Анальгетики (нестероидные противовоспалительные препараты, наркотические анальгетики)
Патологические переломы	Хирургическая стабилизация
Обструкция мочевыводящих путей	1. Гормональная терапия 2. Трансуретральная простатэктомия 3. Установка уретрального катетера более чем на 24 ч 4. Хирургическое лечение
Обструкция мочеточников	1. Эндокринная терапия 2. Лучевая терапия 3. Перкутанная нефростомия 4. Установка уретерального стента
Синдром сдавления спинного мозга	1. Стероиды (внутривенно или внутривенно+ per os) 2. Задняя ламинэктомия 3. Лучевая терапия
ДВС-синдром	Стандартная терапия ДВС-синдрома (введение гепарина, эпсилон-аминокапроновой кислоты (ЕАСА), переливание эритроцитарной массы, свежезамороженной плазмы и т. д.)
Анемия	1. Препараты железа и витамины 2. Стимуляторы костного мозга (Прим. Эритропоэтин) 3. Трансфузионная терапия
Отеки	1. Тугое бинтование, эластические гольфы 2. Возвышенное положение нижних конечностей 3. Диуретики

поражения печени на 42%, у третьего – прогрессирование процесса. Максимальная длительность регресса у больных, леченных с эффектом, составила 9+ мес.

Стабилизация процесса зарегистрирована у 7 пациентов (38,8%). Субъективный эффект в виде полного исчезновения болей отмечен у 3 больных, значительного их уменьшения – еще у 5 пациентов, исчезновение дизурии – у 6 больных.

Прогрессирование болезни – у 7 больных (38,8%).

Снижение уровня ПСА отмечено у 8 пациентов, что в 72,7% случаев соответствовало данным объективного обследования в ходе лечения.

3. Лучевая терапия

Лучевая терапия обычно применяется с паллиативной целью для улучшения качества жизни больного.

Первым клиническим признаком прогрессирования заболевания, как правило, является метастазирование опухоли в регионарные лимфатические узлы и кости. Короткие курсы низкодозной, местной лучевой терапии длительного времени используются для купирования болевого синдрома при костных поражениях. По данным RTOG, частичное снижение болевого синдрома наблюдалось у 60–80%, а полное – у 30–50% больных РПЖ с костными метастазами [27, 41].

Высокодозная лучевая терапия используется для уменьшения объема опухолевых масс. Данный подход актуален при наличии значительно увеличенных пакетов лимфатических узлов, опухолевой компрессии спинного мозга [3].

Использование системных радионуклидов, таких как стронций-89 и самарий-153, было предложено для лечения больных ГР-РПЖ.

При системном введении стронций-89 преимущественно накапливается в остеобластических метастазах. Как истинный b-эмиттер, данный препарат обеспечивает весьма низкую дозу облучения окружающих тканей. К сожалению, длительное применение стронция-89 ограничивается его высокой гематологической токсичностью.

Самарий-153 является комбинированным b-g-эмиттером. Quick и соавт., (1996) сообщают о полном исчезновении болевого синдрома у 59% больных ГР-РПЖ с костными метастазами.

В целом преимущества радионуклидных препаратов по сравнению с экстракорпоральной лучевой терапией заключаются:

- в удобстве введения – внутривенно однократно с интервалом 3 мес;
- качественном снижении болевого синдрома.

Недостатки данной терапии проявляются в виде значительной кумулятивной миелотоксичности, медленном снижении болевого синдрома, высокой стоимости препаратов.

4. Симптоматическая терапия

Несмотря на улучшение ранней диагностики РПЖ, большое число мужчин обращаются за медицинской помощью уже в инкурабельном состоянии. При этом лечебный эффект антиандрогенной терапии, наблюдаемый у 80% пациентов, носит временный характер. У пациентов с метастатическим РПЖ прогрессирование заболевания развивается в течение 18–36 мес [32].

В подобной ситуации лечение становится симптома-

тическим и направлено на снижение беспокоящих пациента проявлений основного заболевания (табл. 3).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хотя вопрос ГР-РПЖ до конца не разрешен, отмечаются очевидные успехи в лечении этой тяжелой группы больных. Глубокие исследования биологии ГР-РПЖ привели к появлению новых химиотерапевтических препаратов, демонстрирующих значимый терапевтический эффект. Многообещающим остается применение интермиттирующей гормональной терапии, лучевой и иммунотерапии, позволяющих увеличить продолжительность жизни, снизить остроту и тяжесть клинических проявлений в данной когорте пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bauer J.J., Sesterhenn I.A., Mostofi F. et al. Elevated levels of apoptosis regulator proteins p53 and Bcl-2 are independent prognostic biomarkers in surgically treated clinically localized prostate cancer// *J. Urol.* – 1998. – Vol. 156. – P. 1511–1516.
2. Bergan R.C., Blagosklonny M., Dawson N.A. Significant activity by high dose tamoxifen in hormone refractory prostate cancer// *Proc. Amer. Soc. Clin. Oncol.* – 1995. – Vol. 14. – P. A637.
3. Breen S.L., Powe J.E., Porter A.T. Dose estimation in strontium-89 radiotherapy of metastatic prostatic carcinoma// *J. Nucl. Med.* – 1992. – Vol. 33(7) – P. 1316–1320.
4. Brouchovsky N., Rennie P.S., Coldman A.S. et al Effects of androgen withdrawal on stem cell composition of the Shionog carcinoma// *Cancer Res.* – 1990. – Vol. 50. – P. 2275.
5. Crawford E.D., Blumenstein B.A. Proposed substages for metastatic prostate cancer// *Urology.* – 1997. – Vol. 50(6). – P. 1027–1028.
6. Crawford E.D., Eisenberger M.A., McLeod D.G. et al. A controlled trial of euprolide with and without flutamide in prostate carcinoma. *New Engl. J. Med.* – 1989. – Vol. 321(20). – P. 419–424.
7. Dupont A., Gomez J.L., Cusan L. et al. Response to flutamide withdrawal in advanced prostate cancer in progression under combination therapy// *J. Urol.* – 1993. – Vol. 150. – P. 908–913.
8. Eisenberger M., Crawford E.D., McLeod D. et al. A comparison of bilateral orchiectomy(orch) with or without flutamide in stage D2 prostate cancer (PC) (NCI INT-0105 SWOG\ECOG) [abstract]// *Proc. Amer. Soc. Clin. Oncol.* – 1997. – Vol. 16. – P. 2a.
9. Fowler J.E., Pandey P., Seaver L.E., Feliz T.P. Prostate specific antigen after gonadal androgen withdrawal and deferred flutamide treatment// *J. Urol.* – 1995. – Vol. 154. – P. 448–453.
10. Goldenberg S.L., Bruchovsky N., Gleave M.E. et al. Intermittent androgen suppression in the treatment of prostate cancer: a preliminary report// *Urology.* – 1995. – Vol. 45. – P. 839–845.
11. Haldar S., Basu A., Croce C. Bcl-2 is a guardian microtubule integrity// *Cancer. Res.* – 1997. – Vol. 57. – P. 229–233.
12. Huges G., Einhorn L., Ross E. et al. Vinblastin vs. Vinblastine plus oral estramustine phosphate for patients with hormone-refractory prostate cancer: a Hoosier Oncology Group and Fox Chase Network Phase III trial// *J. Clin. Oncol.* – 1999. – Vol. 17. – P. 3160–3166.
13. Joseph A., Smith J.R., Soloway M.S., Young M.J.: Complications of advanced prostate cancer// *Urology.* – 1999. – Vol. 54 (Suppl 6A). – P. 8–14.
14. Joyce R., Fenton M.A., Rode P. et al. High dose bicalutamide for androgen independent prostate cancer: effect of prior hormonal therapy. *J. Urol.* – 1998 Jan. – Vol. 159 (1). – P. 149–153.
15. Kallakur B.V., Sheehan C.E., Ambros R. et al. Correlation of p34cdc2 cyclin-dependent kinase overexpression, CD44s downregulation, and HER-2/neu oncogen amplification with recurrence in prostatic adenocarcinomas// *J. Clin. Oncol.* – 1998. – Vol. 16. – P. 1302–1309.
16. Kantoff P.W., Halabi S., Conaway M. et al.: Hydrocortisone with or without mitoxantrone in men with hormone-refractory prostate cancer: results of the Cancer and Leukemia Group B 9182 Study// *J. Clin. Oncol.* – 1999. – Vol. 17. – P. 2506–2513.
17. Kelly W.K., Scher H.I., Mazumdar M. et al. Prostate specific antigen as a measure of disease outcome in hormone-refractory prostatic cancer// *J. Clin. Oncol.* – 1989. – Vol. 11. – P. 607–615.
18. McDonnell T.J., Navone N.M., Troncoso P. et al. Expression of Bcl-2 oncoprotein and p3 protein accumulation in bone marrow metastases of androgen independent prostate cancer// *J. Urol.* – 1997. – Vol. 157. – P. 569–574.
19. Meyers F.J., Gumerlock P.H., Chi S.G. et al. Very frequent p53 mutations in metastatic prostate carcinoma and in matched primary tumors// *Cancer (Philad.).* – 1998. – Vol. 15. – P. 2534–2539.
20. Murphy G.P. Report on American Urologic Association/American Cancer Society scientific seminar on the detection and treatment of early-stage prostate cancer. *CA// Cancer J. Clin.* – 1994. – Vol. 44. – P. 91–95.
21. Newling D.W., Dennis L., Vermeylen K. Orchiectomy versus goserelin and flutamide in the treatment of newly diagnosed metastatic prostate cancer// *Cancer (Philad.).* – Vol. 72. – P. 3793–3798.
- 21a. Nishimura K., Nonomura N., Yasunaga Y. et al. Low doses of oral dexametason for hormone-refractory prostate carcinoma// *Cancer (Philad.).* – 2000. – Vol. 89 (12). – P. 2570–2576.
22. Per-Anders Abrahamsson. Intermittent androgen blockade. *Scand. J. Urol. Nephrol.* – 1999. – Vol. 203 (Suppl.). – P. 45–49.

23. Petrylak D. Pathways of apoptosis as a target of therapy. The Genolier-Geneva-MSKCC Cancer Conferense// Prostate cancer. – 2001. – P. 47–49.
24. Petrylak D.P., Macarthur R., O'Connor J. et al. Phase I/II studies of docetaxel (Taxotere) combined with estramustine in men with hormone-refractory prostate cancer// Semin. Oncol. – 1999 Oct. – Vol. 26 (5 Suppl. 17). – P. 28–33.
25. Petrylak D.P. Docetaxel (Taxotere) in hormone-refractory prostate cancer// Semin. Oncol. – 2000 Apr. – Vol. 27 (2 Suppl. 3). – P. 24–29.
26. Pienta K.J., Redman B., Hussain M. et al. Phase II evaluation of oral estramustine and oral etoposide in hormone-refractory adenocarcinoma of the prostate// J. Clin. Oncol. – 1994. – Vol. 12. – P. 2005–2012.
27. Price P., Hoskin P.J., Easton D. et al. Prospective randomized trial of single and multifraction radiotherapy schedules in the treatment of painful bony metastases// Radiother. Oncol. – 1986. – Vol. 6. – P. 247–255.
28. Salazar O.M., Rubin P. et al. Single-dose half-body irradiation for palliation of multiple bone metastases from solid tumors// Cancer (Philad.). – 1986. – Vol. 58. – P. 29–36.
29. Savarese D., Taplin M.E., Halabi S. et al. A phase II study of docetaxel (Taxotere), estramustine, and low-dose hydrocortisone in men with hormone-refractory prostate cancer: preliminary results of cancer and leukemia group B Trial 9780// Semin. Oncol. – 1999 Oct. – Vol. 26 (5 Suppl. 17). – P. 39–44.
30. Scher H.I., Sarkis A., Reuter V. et al. Changing pattern of expression of the epidermal growth factor receptor in progression of prostatic neoplasms// Clin. Cancer Res. – 1995. – Vol. 1. – P. 545–550.
31. Schroder F.H. Endocrine treatment of prostate cancer// Walsh P.C., Retik A.B., Vaughan E.D., Wein A.J. (eds.) Campbell's Urology, vol. 3. – Philadelphia: WB Saunders Company, 1998. – P. 2627–2644.
32. Schultz M., Wei J. et al. A Phase II trial of docetaxel in patients with hormone refractory prostate cancer (HRPC)// Proc. Amer. Soc. Clin. Oncol. – 1999. – Vol. 18. – P. 355a.
33. Sciarra A., Casale P., Colella D. et al. Hormone-refractory prostate cancer// Scand. J. Urol. Nephrol. – 1999. – Vol. 33. – P. 211–216.
34. Sinibaldi V.J., Carducci M., Laufer M., Eisenberger M. Preliminary evaluation of a short course of estramustine phosphate and docetaxel (Taxotere) in the treatment of hormone-refractory prostate cancer// Semin. Oncol. – 1999. – Oct. – Vol. 26 (5 Suppl. 17). – P. 45–48.
35. Small E.J., Srinivas S. The antiandrogen withdrawal syndrome: the experience in a large cohort of unselected patients with advanced prostate cancer// Cancer (Philad.). – 1995. – Vol. 76. – P. 1428–1434.
36. Small E.J., Srinivas S., Egan B. et al. Doxorubicin and dose-escalated cyclophosphamide with granulocyte colony-stimulating factor for the treatment of hormone-resistant prostate cancer// J. Clin. Oncol. – 1996 May. – Vol. 14 (5). – P. 1617–1625.
37. Small E.J., Vogelzang N.J. Second-line hormone therapy for advanced prostate cancer: a shifting paradigm// J. Clin. Oncol. – 1997. – Vol. 15. – P. 382–388.
38. Smith D.C., Esper P., Strawderman M. et al. Phase II trial of oral estramustine, oral etoposide, and intravenous paclitaxel in hormone-refractory prostate cancer// J. Clin. Oncol. – 1999 Jun. – Vol. 17 (6). – P. 1664–1671.
39. Smith D.C., Redman B.G., Flaherty L.E. et al. A phase II trial of oral diethylstilbesterol as a second-line hormonal agent in advanced prostate cancer// Urology. – 1998. – Vol. 52. – P. 257–260.
40. Tannock I.F., Osoba D., Stockler M.R. et al. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial palliative end points// J. Clin. Oncol. – 1996. – Vol. 14. – P. 1756–1765.
41. Tong D., Gillick L., Hendrickson F.R. The palliation of symptomatic osseous metastasis. Final results of the study by the Radiation Therapy Oncology Group// Cancer (Philad.). – 1982. – Vol. 50. – P. 893–899.
42. Yagoda A., Petrylak D. Cytotoxic chemotherapy for advanced hormone resistant prostate cancer// Cancer (Philad.). – 1993. – Vol. 71. – P. 1098–1109.
43. Zhao H.E., Wan D.S., Zhou J. et al. Expression of c-erb-2/neu protooncogen in human prostate cancer tissues and cell lines// Mol. Carcinogen. – 1992. – Vol. 5. – P. 320–327.