

Интермиттирующая гормональная терапия у больных раком предстательной железы

Б.Я. Алексеев, К.М. Нюшко
МНИОИ им. П.А. Герцена, Москва

Контакты: Борис Яковлевич Алексеев byalekseev@mail.ru

Рак предстательной железы (РПЖ) представляет актуальную проблему онкоурологии по причине неуклонного роста показателей заболеваемости во всем мире. Несмотря на внедрение метода диагностики с помощью простатспецифического антигена, выявляемость данного заболевания на поздних стадиях остается высокой. Гормональная терапия (ГТ) считается основным методом лечения больных метастатическим РПЖ. В то же время постоянная ГТ ассоциирована с риском развития побочных эффектов и может снизить качество жизни больных. Метод интермиттирующей (прерывистой) ГТ позволяет существенно снизить стоимость проводимого лечения, улучшить качество жизни больных без снижения эффективности гормонального воздействия. В статье представлен обзор клинических исследований, продемонстрировавших эффективность и безопасность интермиттирующей ГТ у больных РПЖ, в том числе с использованием аналогов лютеинизирующего гормона релизинг-гормона.

Ключевые слова: рак предстательной железы, интермиттирующая гормональная терапия, аналоги лютеинизирующего гормона релизинг-гормона

Intermittent hormone therapy in patients with prostate cancer

B. Ya. Alekseyev, K. M. Nyushko
P. A. Herzen Moscow Oncology Research Institute, Moscow

Prostate cancer (PC) is a topical problem of oncology because of the steady rise in morbidity worldwide. Despite the introduction of a diagnostic technique using prostate-specific antigen, the detection rate of the disease in its late stages remains high. Hormone therapy (HT) is considered to be a basic treatment in patients with metastatic PC. At the same time continuous HT is associated with the risk of developing side effects and can lower quality of life in the patients. Intermittent HT makes it possible to substantially reduce the cost of the performed therapy and to improve quality of life, without decreasing the efficiency of HT. The paper presents a review of clinical trials demonstrating the efficiency of intermittent HT, including the use of luteinizing hormone-releasing hormone analogues, in patients with PC.

Key words: prostate cancer, intermittent hormone therapy, luteinizing hormone-releasing hormone analogues

Рак предстательной железы (РПЖ) является одной из наиболее актуальных проблем современной онкологии. Показатели заболеваемости и смертности от данной патологии неуклонно растут во всем мире. В США и ряде стран Европы РПЖ занимает 1-е место в структуре онкологической заболеваемости у мужчин. В России в 2010 г. зарегистрировано 26 268 новых случаев РПЖ. В 2010 г. в структуре онкологической заболеваемости мужского населения в России РПЖ вышел на 2-е место с показателем заболеваемости 40,2 на 100 тыс. мужчин. Среднегодовой прирост заболеваемости составил 9,83%, что соответствует 1-му месту по темпам прироста данного показателя. По данным 2010 г., локализованный РПЖ диагностирован у 44,8% больных, местно-распространенный — у 34,9% пациентов. Лимфогенно-диссеминированный и метастатический РПЖ, при котором уже невозможно проведение радикального лечения, верифицирован у 18,5% больных. Стадия заболевания не была установлена у 1,8% больных. Неутешительным остается и показатель смертности от РПЖ. Так, в 2010 г. в России от данной патологии умер 9971 мужчина, прирост данного показателя за 10 лет составил 57,56% [1]. Таким образом, несмотря на улучшение методов диа-

гностики РПЖ и внедрение в ряде клиник мониторинга с помощью оценки уровня простатспецифического антигена (ПСА), заболеваемость запущенными формами, а также смертность от РПЖ в России остаются высокими.

Лечебная тактика у больных РПЖ определяется стадией онкологического процесса. Основными методами лечения больных локализованным РПЖ (стадия T1–T2N0M0) остаются радикальная простатэктомия (РПЭ) и лучевая терапия (ЛТ), которые обеспечивают сопоставимые результаты выживаемости пациентов. Основная проблема лечения местно-распространенного и лимфогенно-диссеминированного РПЖ (стадии T3a–T3bN0–N1M0) заключается в увеличении вероятности локорегионарного рецидива или генерализации процесса. Назначение адъювантной гормональной терапии (ГТ) позволяет достоверно улучшить отдаленные результаты лечения данного контингента больных [2–4]. У больных метастатическим РПЖ основным методом лечения в настоящее время считается ГТ, которая позволяет хорошо справляться с симптоматикой, увеличивает продолжительность жизни пациентов. Впервые зависимость клеток опухоли

предстательной железы (ПЖ) от уровня тестостерона в сыворотке крови показали в своем исследовании С. Huggins и соавт. еще в 1941 г. В своих работах они подтвердили, что рост и развитие как нормальных, так и злокачественных клеток ПЖ зависит от концентрации тестостерона сыворотки, а также продемонстрировали эффективность гормонального воздействия у больных РПЖ [5]. Основные методы ГТ включают билатеральную орхиэктомию, монотерапию аналогами лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона (ЛГРГ), монотерапию антиандрогенами, комбинацию аналогов ЛГРГ и антиандрогенов — комбинированную максимальную андрогеновую блокаду (МАБ) и терапию эстрогенами. Эстрогенотерапия в настоящее время практически не применяется в качестве терапии 1-й линии из-за выраженной кардиоваскулярной и печеночной токсичности [6].

Несмотря на неоспоримую эффективность и оправданность проведения ГТ у больных местнораспространенным и метастатическим РПЖ, данный вид терапии дает целый ряд побочных эффектов на организм мужчины. Это снижение и полная потеря сексуальной функции, снижение полового влечения, приливы. Длительная ГТ, направленная на подавление уровня тестостерона, например двусторонняя орхиэктомия, ведет к снижению плотности костной ткани (остеопорозу), увеличению риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета и метаболического синдрома [7, 8]. Все вышеперечисленное отрицательно сказывается прежде всего на качестве жизни больных, а также создает дополнительные проблемы для лечащих врачей, которым помимо основного заболевания приходится бороться и с осложнениями лечения.

До недавнего времени ГТ в непрерывном режиме, или постоянная ГТ (ПГТ), к которой относится и упомянутый метод хирургической кастрации, была общепризнанным вариантом лечения больных РПЖ. Тем не менее в последние 2 десятилетия появился новый подход к эндокринной терапии РПЖ, активно изучавшийся в экспериментальных и клинических исследованиях и связанный с проведением прерывистой, интермиттирующей ГТ (ИГТ) у больных РПЖ. Интерес к проведению ИГТ возник вследствие стремления клиницистов улучшить качество жизни больных РПЖ, которым показано проведение ГТ, а также благодаря теоретическим и экспериментальным предпосылкам, указывающим на возможности увеличения продолжительности времени до развития кастрационно-рефрактерного РПЖ (КРРПЖ).

По причинам, до сих пор остающимся неясными, продолжительная ГТ не приводит к полной элиминации опухолевых клеток у больных РПЖ, и по истечении определенного периода времени (обычно около 24 мес) опухолевые клетки теряют чувствительность

к проводимой ГТ, что приводит к прогрессированию заболевания и развитию так называемого андрогеннезависимого РПЖ, или КРРПЖ. Экспериментальные исследования показывают, что развитие андрогеннезависимого РПЖ может начаться сразу после назначения ГТ, совпадая с остановкой андрогениндукции дифференциации стволовых клеток [9]. Таким образом, теоретическое обоснование ИГТ основано на возможном продлении андрогенной чувствительности клеток РПЖ посредством чередования фаз назначения ГТ и перерывов между ними, в период которых сохраняющийся пул андрогензависимых опухолевых клеток предотвращает неуправляемую пролиферацию андрогеннезависимых клеток, что способствует удлинению фазы андрогензависимого РПЖ. Кроме того, ИГТ обладает еще 2 преимуществами — улучшает качество жизни больных в период, когда применение гормональных препаратов прерывается, а также снижает стоимость проводимой терапии.

Первые экспериментальные исследования по изучению эффекта ИГТ на опухоли ПЖ проведены в University of British Columbia в Ванкувере [10]. Для оценки влияния прерывистой андрогенной депривации на развитие гормонорефрактерности гормонально зависимые опухоли линии LNCaP перевивали последовательно кастрированным и некастрированным мышам. В первой серии экспериментов до развития нечувствительности опухоли к андрогенам удалось провести 4 цикла трансплантации опухоли. В последующих работах оказалось возможным проведение 5 и 6 циклов ИГТ (осуществляемых путем инъекций тестостерона кастрированным мышам) до регистрации рефрактерности. Средний период до развития гормональной резистентности составил 26 дней при проведении ПГТ и 75 дней при ИГТ. Уровень ПСА увеличился выше предкастрационных значений у всех мышей, которым проводили ПГТ, через 28 дней, а у 75% животных в группе ИГТ он оставался ниже начального уровня через 60 дней после кастрации. Таким образом, данное исследование показало увеличение периода до развития андрогеннечувствительной стадии опухолевого процесса при проведении прерывистой гормональной депривации.

Впервые в клинической практике метод ИГТ апробировал L. Klotz, применивший циклическое назначение диэтилстильбэстрола у 19 больных [11]. При этом средняя продолжительность начального курса составила 30 мес, а средняя длительность перерыва в лечении — 8 мес. У 90% больных в течение 3 мес после отмены лечения восстановилась потенция, потеря которой была связана с проводимым лечением. Отмечено также значительное снижение кардиоваскулярных осложнений. Последующие исследования стимулировали интерес онкоурологической общественности к изучению эффективности и безопасности ИГТ

у больных РПЖ. Так, несколько исследований II фазы продемонстрировало состоятельность концепции ИГТ у больных метастатическим РПЖ и у пациентов с наличием биохимического рецидива. Эффективность терапии проявлялась уменьшением симптомов заболевания, так же как и при проведении ГТ в режиме МАБ [12]. Результаты исследований III фазы не определили существенных различий показателей эффективности ГТ в режиме МАБ и ИГТ у больных распространенным и рецидивным РПЖ после РПЭ. Тем не менее стоимость терапии была существенно ниже, а качество жизни больных намного выше в группе ИГТ [13–15].

Эффективность и безопасность ИГТ продемонстрированы несколькими крупными рандомизированными исследованиями. Кроме того, ИГТ обладает рядом существенных преимуществ по сравнению с ПГТ, например снижением стоимости проводимого лечения, улучшением качества жизни больных в период отсутствия терапии. Так, в исследование Юго-Западной онкологической группы (SWOG 9346) было включено 1134 пациента с РПЖ стадии D2, которых рандомизированно распределили в группы ПГТ и ИГТ после 6-месячного индукционного курса со снижением уровня ПСА < 4 нг/мл. По данным предварительного анализа, существенных различий в показателях выживаемости между группами не отмечено [13]. Показатель снижения уровня ПСА < 0,2 нг/мл, < 4 нг/мл и > 4 нг/мл служил важным прогностическим фактором при оценке медианы выживаемости больных (13, 44 и 75 мес соответственно). Другое проспективное рандомизированное многоцентровое исследование включило 68 больных с медианой периода наблюдения 31 мес [14]. В группе больных, получавших ИГТ, медиана продолжительности курса терапии составила 9,5 мес, а время без проведения ГТ — 59,5% всего периода терапии. Медиана частоты прогрессирования заболевания за 3 года была достоверно ниже в группе ИГТ ($7,0 \pm 4,8\%$), чем в группе ПГТ ($38,9 \pm 11,2\%$). Еще 1 крупное исследование включило 75 больных, которым назначали ГТ при достижении уровня ПСА < 4 нг/мл после индукционной фазы на протяжении 9 мес или при снижении ПСА от исходного уровня > 90% [15]. При повышении уровня ПСА > 20 нг/мл в период отмены лечения ГТ вновь возобновляли и проводили на протяжении 9 мес, затем цикл повторяли. По результатам исследования 86% больных живы при медиане периода наблюдения 134 мес. Медиана выживаемости от момента начала терапии составила 95 мес. Пятилетняя выживаемость составила 100 и 70% для больных местно-распространенным и метастатическим РПЖ соответственно. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что ИГТ как минимум равноценна ПГТ при оценке времени до развития КРРПЖ.

В 2009 г. были опубликованы обновленные результаты одного из наиболее крупных рандомизированных исследований по сравнению эффективности ИГТ и ПГТ с включением больных местно-распространенным и метастатическим РПЖ, которые убедительно продемонстрировали существенные преимущества интермиттирующего режима андрогенной депривации [16]. В исследование SEUG включено 766 больных. Все больные изначально получали индукционный курс ГТ на протяжении 3 мес. Больных ($n = 626$), у которых через 3 мес после проведения индукционного курса уровень ПСА снизился на 80% от исходного или составил < 4 нг/мл, рандомизировали в группу ИГТ и ПГТ. В обеих группах проводили ГТ ципротерона ацетатом в дозе 200 мг/сут в комбинации с ежемесячными инъекциями аналога ЛГРГ трипторелина (Диферелин®). Результаты анализа показали прогрессирование заболевания и развитие КРРПЖ у 127 больных в группе ИГТ и у 107 больных в группе ПГТ (относительный риск — ОР — 0,81; 95% доверительный интервал — ДИ — 0,63–1,05; $p = 0,11$). Побочные эффекты терапии были более выражены в группе ПГТ. В группе ИГТ у большинства больных сохранена половая и эректильная функция в период отсутствия терапии. Общее качество жизни было также существенно выше в группе ИГТ, кроме того, в группе ПГТ отмечено большее количество случаев смерти от сердечно-сосудистой патологии. Медиана времени без применения гормональных препаратов в группе ИГТ составила 52 нед. При анализе результатов исследования не отмечено достоверных различий показателей опухолево-специфической выживаемости: в группе ИГТ умерли 170 больных, в группе ПГТ — 169 (ОР 0,99; 95% ДИ 0,80–1,23; $p > 0,05$). Таким образом, частота прогрессирования заболевания и общая смертность существенно не различались в группах пациентов.

В ходе финского многоцентрового исследования, включившего 856 больных местно-распространенным и метастатическим РПЖ, в котором для оценки гормональной чувствительности всем больным был проведен индукционный курс ГТ длительностью 24 мес с последующей рандомизацией 564 больных в группу ИГТ или ПГТ, также не выявлено существенных различий эффективности данных видов терапии [17]. В другом крупном нерандомизированном исследовании, включившем 566 больных (218 пациентов с биохимическим рецидивом после РПЭ или дистанционной ЛТ и 348 — с наличием отдаленных метастазов), оценивали эффективность и побочные эффекты ИГТ. В группе ИГТ лечение прерывали при уровне ПСА < 4 нг/мл, возобновляли при уровне ПСА > 20 нг/мл или при появлении клинических симптомов. Медиана уровня ПСА до начала терапии составила 17 нг/мл (0,4–433 нг/мл). За медиану периода наблюдения 81 мес развитие КРРПЖ отмечено у 182 (32%) больных. Частота раз-

вития рефрактерности, а также медиана времени до ее возникновения существенно не различались в 2 группах больных, в то время как качество жизни пациентов было существенно выше в группе ИГТ. Медиана опухолево-специфической выживаемости составила 12 лет. Уровень ПСА на момент начала терапии являлся важным фактором, ассоциированным с выживаемостью больных [18].

Многочисленные исследования по сравнению ИГТ и ПГТ продемонстрировали ряд существенных преимуществ при проведении прерывистого лечения, таких как лучшее качество жизни [19], лучшая переносимость терапии [20], сохранение половой функции [16], снижение вероятности развития остеопороза и метаболического синдрома [21, 22]. Тем не менее, несмотря на тот факт, что ИГТ хорошо переносится больными и приводит к существенному улучшению качества жизни в период прекращения лечения, до настоящего времени не получено убедительных доказательств того, что данный вид терапии способствует удлинению периода времени до развития КРРПЖ [13, 15, 16, 18].

В рекомендациях Европейского общества онкологов [23] ИГТ признана не только возможным, но и рекомендуемым методом ГТ у больных РПЖ. Дан-

ные рекомендации основаны на результатах ряда крупных исследований, показавших, что применение ИГТ не только не ухудшает отдаленные результаты терапии по сравнению с ПГТ, но и ассоциировано с лучшим качеством жизни больных и меньшей стоимостью проводимого лечения при временном прекращении назначения гормональных препаратов.

Таким образом, ИГТ — эффективный и безопасный метод гормонального воздействия у больных РПЖ, отдаленные онкологические результаты которой сопоставимы с таковыми при ПГТ. Проведение ИГТ возможно только при применении лекарственных препаратов класса агонистов ЛГРГ. Несмотря на тот факт, что до сих пор достоверно не доказано увеличение периода времени до развития КРРПЖ при проведении ИГТ, определено, что данный вид лечения существенно улучшает качество жизни больных в период отсутствия терапии и снижает стоимость проводимого лечения. В соответствии с современными рекомендациями данный вид ГТ не считается экспериментальным и может быть рекомендован к использованию в клинической практике, поэтому проведение ИГТ возможно при терапии больных РПЖ в различных клинических ситуациях, в том числе у пациентов с метастатическим РПЖ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чиссов В.И., Старинский В.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2010 году. М., 2011; с. 106.
2. Zincke H., Lau W., Bergstralh E., Blute M.L. Role of early adjuvant hormonal therapy after radical prostatectomy for prostate cancer. 2001 Dec; 166(6):2208–15.
3. Messing E.M., Manola J., Yao J. et al. Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. *Lancet Oncol* 2006;7(6):472–9.
4. Pilepich M.V., Winter K., Lawton C.A. et al. Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma—long-term results of phase III RTOG 85–31. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61(5):1285–90.
5. Huggins C., Huges C. V. Studies on prostate cancer. The effect of castration. *Cancer Res* 1941, 385–402.
6. Bayar D.P. Studies on prostate cancer and its treatment. 1977.
7. Efsthathiou J.A., Bae K., Shipley W.U. et al. Cardiovascular mortality after androgen deprivation therapy for locally advanced prostate cancer: RTOG 85–31. *J Clin Oncol* 2009;27(1):92–9.
8. Mikkola A., Aro J., Rannikko S. et al. Cardiovascular complications in patients with advanced prostatic cancer treated by means of orchiectomy or polyestradiol phosphate. *Scand J Urol Nephrol* 2005;39(4):294–300.
9. Bruchovsky N., Rennie P.S., Coldman A.J. et al. Effects of androgen withdrawal on the stem cell composition of the Shionogi carcinoma. *Cancer Res* 1990;50(8):2275–82.
10. Sato N., Gleave M.E., Bruchovsky N. et al. Intermittent androgen suppression delays progression of androgen-independent regulation of prostate-specific antigen gene in the LNCaP prostate tumor model. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1996; 58 (2): 139–46.
11. Klotz I.H., Herr H.W., Morse M.J. et al. Intermittent endocrine therapy for advanced prostate cancer. *Cancer* 1996;58:2546–50.
12. Pether M., Goldenberg S.L. Intermittent androgen suppression. *BJU Int* 2004; 93(3):258–61.
13. Hussain M., Tangen C.M., Higano C. et al. Southwest Oncology Group Trial 9346 (INT-0162). Absolute prostate-specific antigen value after androgen deprivation is a strong independent predictor of survival in new metastatic prostate cancer: data from Southwest Oncology Group Trial 9346 (INT-0162). *J Clin Oncol* 2006;24(24):3984–90.
14. De Leval J., Boca P., Yousef E. et al. Intermittent versus continuous total androgen blockade in the treatment of patients with advanced hormone-naïve prostate cancer: results of a prospective randomized multicenter trial. *Clin Prostate Cancer* 2002;1(3):163–71.
15. Lane T.M., Ansell W., Farrugia D. et al. Long-term outcomes in patients with prostate cancer managed with intermittent androgen suppression. *Urol Int* 2004;73(2):117–22.
16. Calais da Silva F.E., Bono A.V., Whelan P. et al. Intermittent androgen deprivation for locally advanced and metastatic prostate cancer: results from a randomised phase 3 study of the South European Urooncological Group. *Eur Urol* 2009;55(6):1269–77.
17. Salonen A.J., Viitanen J., Lundstedt S. et al. Finnish multicenter study comparing intermittent to continuous androgen deprivation for advanced prostate cancer: interim analysis of prognostic markers affecting initial response to androgen deprivation. *J Urol* 2008;180(3):915–9.
18. Prapotnich D., Cathelineau X., Rozet F. et al. A 16-year clinical experience with intermittent androgen deprivation for prostate cancer: oncological results. *World J Urol* 2009; 27(5):627–35.
19. Vårhagen P.C., Wissenburg L.D., Wildhagen M.F. et al. Quality of life effects of intermittent and continuous hormonal therapy by CPA for metastatic prostate cancer. *Eur Urol Suppl* 2008;7(3):2006.
20. Miller K., Steiner U., Lignau A. et al. Randomized prospective study of intermittent versus continuous androgen suppression in advanced prostate cancer. *J Clin Oncol* 2007; Part 1;25(18S).
21. Hinago C., Shields A., Wood N. et al. Bone mineral density in patients with prostate cancer without bone metastases treated with intermittent androgen suppression. *Urology* 2004;64(6):1182–6.
22. Shaw G.L., Wilson P., Cuzick J. et al. International study into the use of intermittent hormonal therapy in the treatment of carcinoma of the prostate: a meta-analysis of 1446 patients. *BJU Int* 2007;99(5): 1056–65.
23. EAU Guidelines, 2011 edition.