

ЛЕЧЕНИЕ ГОРМОНОРЕЗИСТЕНТНОГО РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Б.П. Матвеев, Б.В. Бухаркин

Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН, г. Москва

Рак предстательной железы (РПЖ) - злокачественная опухоль, из-за быстрых темпов роста этой заболеваемости во всем мире находящаяся в центре внимания специалистов в течение целого ряда лет. В структуре онкологических заболеваний ряда стран РПЖ занимает 2—3-е место после рака легких и желудка, а в США — первое место.

Несмотря на то, что заболевание часто протекает вяло, длительное время без клинических проявлений, ежегодно 40000 пациентов умирают от РПЖ. От 10 до 20% больных уже имеют отдаленные метастазы на время установления диагноза. Пациенты, страдающие метастатическим РПЖ, как правило, демонстрируют хороший от-

вет на антиандрогенную гормонотерапию первой линии, проявляющийся в виде снижения интенсивности костных болей, регрессии мегастазов мягких тканей, снижения уровня PSA крови. К сожалению, применение гормональной терапии не приводит к излечению от заболевания, носит временный характер, средняя продолжительность ответа на первичную гормонотерапию, как правило, не превышает 12—18 мес (Yagoda et al., 1993), рано или поздно наступает прогрессирование опухолевого процесса. Объясняется это тем, что опухоль состоит из трех популяций клеток:

1. Андрогенозависимые клетки — для их развития требуется андрогенная стимуляция.

2. Андрогеночувствительные клетки — они не погибают при отсутствии андрогенов, но их рост при этом существенно замедляется.

3. Андрогенонезависимые клетки - для их роста не требуются андрогены.

Ухудшение состояния пациентов обусловлено ростом клона андрогенонезависимых клеток РПЖ на фоне вторичной гормонорезистентности (Per-Anders Abrahamsson, 1999). Кроме того, сложной проблемой является лечение РПЖ в тех 15—20% случаев, когда опухоль первично резистентна к гормональной терапии.

Диагноз «гормонорезистентный РПЖ» устанавливается при наличии роста уровня PSA крови и/или каких-либо других признаков прогрессирования заболевания при адекватной андрогенной блокаде с подтвержденным достоверным каскационным уровнем тестостерона (Small et al., 1997).

В течение последних 5 лет появился ряд новых методов лечения, основанных на более глубоком понимании биологии гормонорезистентного рака предстательной железы (ГР-РПЖ).

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 антиогулевой 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 (Petrylak, 2001).

Остановимся на отдельных «мишенях» терапии, к которым уже синтезированы лекарственные препараты.

Вс1-2 (БЦЛ-2). Протоонкоген Вс1-2, являющийся антиапоптозным протеином, первоначально был обнаружен при фолликулярных

лимфомах. Гиперэкспрессия данного гена, активированного при транслокации, предупреждает развитие апоптоза. Экспрессия Вс1-2 выявлена при раке молочной железы, мочевого пузыря, предстательной железы. В случае РПЖ Вс1-2 участвует в формировании андрогенорезистентного фенотипа и опухолевой резистентности к химиотерапевтическим препаратам. По данным разных авторов, выявлена гиперэкспрессия Вс1-2 в 65% случаев гормонорезистентного РПЖ и в 25% случаев РПЖ у больных, вовсе не получавших гормонотерапии (McDonnel TJ. et al., 1997).

Фосфорилирование Вс1-2 ведет к его инактивации. Подобный механизм лежит в основе действия винкалколоидов (винкристин) и таксанов.

p53. p53 — антионкоген, который ингибирует механизм клеточного перехода из митотической фазы G1 в фазу S, позволяя клеткам, не подвергшимся трансформации, выполнить корректировку ДНК нарушений, в противном случае инициирует апоптоз. Мутация p53 может способствовать развитию генетической нестабильности в связи с нарушением защитной системы. Исследования фрагментов ткани ГР-РПЖ JJ. Bauer et al. (1998) 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. Семейство рецепторов эпидермального фактора роста (ЭФР-р, EGF-r) включает в себя паттерны erb1, erb2, erb3 и erb4. Трансформация от паракринной к аутокринной секреции ЭФР частично отвечает за развитие гормональной резистентности РПЖ (Scher et al., 1995).

Кроме уже перечисленных биологических агентов, в настоящее время широко исследуются возможности влияния на ангиогенез опухоли, а также на пролиферацию РПЖ через инактивацию антителами Herceptine псевдорекцептора эпидермального фактора роста (HER2/neu) (Zhao et al, 1992; Kallakur et al., 1998).

Современные подходы к лечению ГР-РПЖ

1. Гормональная терапия. Максимальная андрогенная блокада (МАБ) является терапией, направленной на максимальное снижение продукции эндогенного тестостерона. Применение МАБ в качестве первой линии позволяет сущест-

венно отсрочить прогрессирование заболевания, снизить клинические проявления, улучшить качество жизни больных РПЖ. Н.Т. Scher et al. (1993), Dupont et al. (1993) и Small and Srinivas (1995) сообщили о формировании так называемого эффекта (синдрома) отмены при прекращении гормонотерапии пациентов РПЖ. По данным этих авторов, у 14,6% больных отмечалось снижение уровня PSA > 50% после отмены флутамида или бикалутамида. Среднее время ответа составило 3,5 мес. J.E. Flower et al. (1995) сообщили о 54%-м снижении уровня PSA от исходного уровня у больных РПЖ после отмены флутамида (Crawford et al., 1989; Eisenberger et al., 1997; Fowler J.E. et al., 1999).

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 состоит во временной андрогенией блокаде, при которой частично сохраняются стволовые опухолевые клетки. При достижении определенного ответа терапию антиандрогенами прекращают, чтобы дать возможность роста новым клонам андрогенчувствительных клеток РПЖ, затем терапия возобновляется. Механизм данного метода основан на активности оставшихся стволовых опухолевых клеток, вызывающих рост андрогенозависимой колонии, восприимчивой к повторному гормональному лечению (Sciarra A. et al., 1999).

Данный метод позволяет отложить развитие гормонорезистентного состояния клеток РПЖ (Goldenberg et al., 1995). 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. Суммируя опыт наблюдений различных авторов, предполагается, что оптимальными кандидатами для ИАБ являются:

1. Больные с локальным РПЖ без костных метастазов или с минимальным метастатическим

поражением (G3-4, N+, Mo, или N_x M-t- с костными метастазами).

2. Больные с плохими биохимическими показателями после лучевой или химиотерапии.

Каждый курс лечения ИАБ нужно продолжать в течение времени, за которое регрессия опухоли за счет апоптоза становится максимальной, до появления андрогенрезистентного фенотипа опухоли (Bruehovsky et al., 1990). Разные авторы указывают на оптимальное время цикла 8—9 мес, меньший период времени является недостаточным для достижения стойкого минимума PSA. Остается открытым вопрос о необходимости выполнения дополнительной супрессии в течение 1—3 мес, после достижения минимального уровня PSA.

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. Бремя начала второго цикла определяется индивидуально для каждого больного в зависимости от концентрации PSA до лечения и/или динамики PSA, а также от стадии болезни, динамики клинических проявлений, толерантности к андрогенной блокаде. В целом у пациентов с метастазами и высоким уровнем исходного PSA лечение снова проводится при повышении уровня PSA до 20 нг/мл. У больных с локализованным раком и умеренно повышенным уровнем PSA до начала лечения повторная терапия проводится при концентрации PSA 6-15 нг/мл, а у больных с рецидивом после радикальной простатэктомии — еще раньше (Per-Anders Abrahamsson et al., 1999). Одним из препаратов, используемых в качестве гормонотерапии второй линии, является бикалутамид. Он относится к нестероидным, антиандрогенным препаратам. Эффективная доза, по данным разных авторов, составляет от 50 до 150 мг/сут. Эффект снижения PSA > 50% отмечается у 25% больных.

В исследовании Joyce et al. (1998) применение бикалутамида в дозе 150 мг/сут было эффективно (снижение PSA > 50%) у 7 из 31 больного ГР-РПЖ. Эффект наблюдался в течение 2 мес, общий ответ составил 22%.

В РОНЦ РАМН с июня 2000 г. начато пилотное исследование применения касодек в дозе 150 мг у больных гормонорезистентным РПЖ.

Пролечено 26 больных, средний возраст составил 67 лет (52—82 года). В исследование были включены пациенты с развившимся прогрессирующим заболеванием на фоне проводимой терапии первой линии, т.е. максимальной андрогенной блокады. Всем больным ранее была проведена хирургическая (22) или медикаментозная (4) кастрация, все получали антиандрогены (в основном флуцином), эстрогены. Среднее время до развития гормонорезистентного состояния составило 1,8 года (1,2 года — 8 лет). С целью исключения влияния «синдрома отмены» антиандрогенов терапия касодексом в дозе 150 мг назначалась через 4 нед после отмены ранее принимаемых препаратов. Уровень сывороточного PSA на момент начала лечения касодексом в дозе 150 мг составлял от 6 до 3754,2 нг/мл. Концентрация тестостерона в сыворотке крови колебалась от 0,4 до 33 нмоль/л (среднее значение — 8,45 нмоль/л). Общее состояние больных, оцененное по шкале ВОЗ, составило: 0-4 (15,4%), 1-1 (53,8%), 2-5 (19%), 3-3 (11,8%).

Все пациенты получали касодекс ежедневно в дозе 150 мг. При анализе непосредственных результатов лечения было установлено, что отсутствие ремиссии, оцениваемое как по клиническим данным, так и по уровню снижения сывороточного PSA, в течение 4 нед, отмечено у 9 (34,6%) пациентов, ремиссия в течение 2 мес — у 5 (19%), в течение 3 мес - у 3 (11,5%). Семь пациентов (26,9%), наблюдаемых нами, не имели признаков прогрессирования заболевания более 4 мес, а двое (7,8%) — 6 мес. Отмечено улучшение общего состояния в виде уменьшения болевого симптома, улучшения качества мочеиспускания. Среднее значение снижения уровня PSA — 51,8% по сравнению с исходным. Полученные непосредственные результаты у группы тяжелейших больных гормонорезистентным РПЖ, практически не имеющих шанса на какой-либо вид лечения, показали, что в 27% случаев можно было добиться стабилизации процесса, снижения уровня PSA и улучшения качества жизни в сроки более 4 мес, применяя касодекс в дозе 150 мг.

Существует еще ряд препаратов, которые были апробированы в терапии РПЖ. **Кетоконазол** — противогрибковый препарат, угнетающий надпочечниковый и тестикулярный синтез андрогенов. Его целесообразно комбинировать с гидрокортизоном во избежание возможной надпочечниковой недостаточности. Указанная комбинация

дает снижение PSA в 50% случаев и уменьшение О1тухоли 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 предпринимаются попытки сочетать гормонотерапию с кетоназолом и стероидами (гидрокортизоном). **Стероиды**, оказывая воздействие на надпочечники, подавляют выработку андрогенов. **Прогестины** воздействуют на выработку лютеинизирующего гормона, ингибируют 5-альфа редуктазу, что нарушает, в свою очередь, связь андрогенов с рецепторами. В больших дозах они оказывают цитотоксическое действие. Эффект наблюдался у 15-20% больных. **Аминоглютаматы** прекращают продукцию андрогенов и эстрогенов. В связи с возможной надпочечниковой недостаточностью его применяют в сочетании с гидрокортизоном. Общий ответ на применение этого препарата получен у 32% больных, а стабилизация процесса - у 23% пациентов. Отмечен противоопухолевый эффект у антигриппозного препарата **сурамина**. В механизме действия сурамина — связывание рецепторов роста. Однако препарат также может вызывать надпочечниковую недостаточность, поэтому применяется вместе с гидрокортизоном. Было проведено исследование на 458 больных. Одна группа получала сурамин с гидрокортизоном, а вторая — плацебо с гидрокортизоном. Критерии ответа — болевой синдром, качество жизни и показатель PSA. В группе больных, получавших сурамин с гидрокортизоном, болезненность отсутствовала у 43%, а PSA снизился более чем наполовину у 32% больных (во второй группе - 28 и 16%), соответственно), т.е. результаты в первой группе в 2 раза лучше, чем в группе с плацебо. Сурамин применялся также в комбинации с МАБ, при этом 2-годичная выживаемость больных в стадии D2 зарегистрирована у 84%.

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

Симптоматический эффект описан у 60% больных после применения дексаметазона, а у

61% из них снизился уровень PSA. По данным К. Nishimura et al. (2000), оральное применение низких доз дексаметазона (0,5—2 мг/день) оказалось эффективным в лечении больных ГР-РПЖ: у 62% больных данной патологией отмечалось снижение уровня сывороточного PSA > 50% (снижение уровня PSA дополнительно подтверждено через 4 нед); в 61% случаев уменьшился болевой синдром; в 10% случаев отмечено повышение уровня гемоглобина крови минимум на 2 г/л.

2. Химиотерапия. Эффективность химиотерапии в лечении ГР-РПЖ долгое время остается низкой. Yagoda and Petrylak (1993) сообщают лишь о 8,7% случаев ответа на химиотерапию. В течение последних 5 лет были разработаны новые лекарственные препараты с учетом современных достижений в области биологии ГР-РПЖ.

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

Митоксантрон, ингибитор топоизомеразы II, используется для лечения ГР-РПЖ, совместно с преднизолоном. Kantoff et al. (1999) сообщают о более высокой эффективности применения схемы митоксантрон 14 мг/м² + гидрокортизон 40 мг по сравнению с монотерапией гидрокортизоном 40 мг.

Комбинация эсграмустина с винбластином (VP-16) хорошо зарекомендовала себя при лечении больных ГР-РПЖ (Pienta, 1994). Данная схема лечения обеспечивает снижение уровня сывороточного PSA > 50% у 45—52% больных, а клинический ответ — у 26—33% больных.

Монотерапия таксанами (доцетаксел, паклитаксел) или их сочетание с эсграмустинами эффективно используется в лечении больных ГР-РПЖ. Доклинические испытания продемонстрировали, что, несмотря на единую природу, доце-

таксел и паклитаксел влияют на разные митотические структуры, тормозят клетки на разных фазах митоза. Основным механизмом противоопухолевой активности таксанов до недавнего времени считался процесс деполимеризации цито-плазматических микротрубочек митотического веретена, однако современные исследования доказали эффективность доцетаксела, паклитаксела в ингибировании антиапоптозного протоонкогена Bcl-2. Причем эффективность фосфорилирования Bcl-2 в 100 раз выше у доцетаксела, нежели у паклитаксела. Рекомендованный режим дозирования паклитаксела — 75 мг/м², доцетаксела — 40—80 мг/м² каждые 3 нед. В этом случае выявлен эффект снижения PSA > 50% у 62% больных и частичный ответ получен (уменьшение мягкотканых очагов) у 25% больных (Schultz et al., 1999). При комбинировании таксанов с эстра-мустином отмечается значительный положительный эффект.

В настоящее время в Онкологическом научном центре РАМН проводится клиническое изучение эффективности применения препарата циклоплатам, а также его сочетания с навельбином при гормонорезистентном раке предстательной железы. Частичный эффект зарегистрирован в 22,4% случаев, стабилизация — у 38,8%, прогрессирование — у 38,8% пациентов.

3. Лучевая терапия. Лучевая терапия обычно применяется с паллиативной целью для улучшения качества жизни больного. Первым клиническим признаком прогрессирования заболевания, как правило, служит метастазирование опухоли в регионарные лимфатические узлы и кости. Короткие курсы низкодозной местной лучевой терапии длительного время используются для купирования болевого синдрома при костных поражениях. По данным R.TOG, частичное снижение болевого синдрома наблюдалось у 60-80%, а

Таблица 1
Терапевтические мишени современных химиопрепаратов для лечения ГР-РПЖ

Терапевтическая мишень	Группа	Препарат
Bcl-2	Таксаны	Доцетаксел
Ядерный матрикс, Р-гликопротеин	Эсграмустины	Эсграмустин
Топоизомераза	Митоксантроны	Митоксантрон
Цитоплазматические микротрубочки митотического веретена	Алколоиды Vinca	Винбластин, винкристин

полное - у 30-50% больных РПЖ с костными метастазами (Long et al, 1982; Price et al., 1986).

Высокодозная лучевая терапия используется для уменьшения объема опухолевых масс. Данный подход актуален при наличии значительно увеличенных пакетов лимфоузлов, опухолевой компрессии спинного мозга (Breen et al., 1992).

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 бета-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 бета-гамма-эмиттером. Quick et al. (1996) сообщают о полном исчезновении болевого синдрома у 59% больных ГР-РПЖ с костными проявлениями.

В целом преимущества радионуклеидных препаратов по сравнению с экстракорпоральной лучевой терапией заключаются в удобстве введения - внутривенно однократно с интервалом в 3 мес — и качественном снижении болевого синдрома. Недостатки данной терапии проявляются в виде значительной кумулятивной миелотоксичности (миелосупрессии), медленном снижении болевого синдрома, дороговизне препаратов.

4. Симптоматическая терапия. Несмотря на улучшение положения с ранней выявляемостью РПЖ, большое число мужчин обращаются за медицинской помощью уже в инкурабельном состоянии. Хотя у 80% пациентов наблюдается

Т а б л и ц а 2

Стратегия стандартной симптоматической терапии при ГР-РПЖ (Joseph A. et al., 1999)

Симптомы	Вид лечения
Боли в костях	<ol style="list-style-type: none"> 1. Лучевая терапия (локальное облучение зон метастазирования, внутривенное введение радионуклеидных 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	<ol style="list-style-type: none"> 1. Хирургическая стабилизация
Обструкция мочевыводящих путей	<ol style="list-style-type: none"> 1. Гормональная терапия. 2. Трансуретральная простатэктомия. 3. Установка уретрального катетера более чем на 24 ч 4. Хирургическое лечение
Обструкция мочеточников	<ol style="list-style-type: none"> 1. Эндокринная терапия. 2. Лучевая терапия. 3. Перкутанная нефростомия. 4. Установка уретрального стента
Синдром сдавления спинного мозга	<ol style="list-style-type: none"> 1. Стероиды (внутривенно или внутривенно + per os). 2. Задняя ламинэктомия. 3. Лучевая терапия
ДВС-синдром	<ol style="list-style-type: none"> 1. Стандартная терапия ДВС-синдрома (введение гепарина, эписилона-аминокапроновой кислоты, переливание эритроцитарной массы, СЗП и т.д.)
Анемия	<ol style="list-style-type: none"> 1. Препараты железа и витамины 2. Стимуляторы костного мозга (эритропоэтин) 3. Трансфузионная терапия
Отеки	<ol style="list-style-type: none"> 1. Тугое бинтование, эластичные гольфы 2. Возвышенное положение нижних конечностей 3. Диуретики

РАК РЕПРОДУКТИВНЫХ ОРГАНОВ: ПРОФИЛАКТИКА, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ

хороший ответ на антиандрогенную терапию, эффект данного лечения носит временный характер. У пациентов с метастатическим РПЖ прогрессировать заболевания развивалось в течение 18—36 мес (Shroder et al., 1998). В подобной ситуации лечение становится симптоматическим и должно быть направлено на снижение беспокоящих пациента проявлений основного заболевания (табл. 2).

Суммируя вышесказанное, необходимо отметить, что хотя вопрос терапии ГР-РПЖ до конца

не решен, имеется явная положительная тенденция в лечении данной группы больных. Глубокие исследования биологии ГР-РПЖ привели к появлению новых групп химиотерапевтических препаратов, демонстрирующих хороший 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.