

Литература

1. Kirby R. Management of clinically localized prostate cancer by radical prostatectomy followed by watchful waiting. *Nat Clin Pract Urol* 2005;2(6):298—303.
2. Lepor H., Nieder A.M., Ferrandino M.N. Intraoperative and postoperative complications of radical retropubic prostatectomy in a consecutive series of 1,000 cases. *J Urol* 2001;166(5):1729—33.
3. Heinzer H., Hammerer P., Graefen M. et al. Thromboembolic complication rate after radical retropubic prostatectomy. Impact of routine ultrasonography for the detection of pelvic lymphoceles and hematomas. *Eur Urol* 1998;33(1):86—90.
4. Pepper R.J., Pati J., Kaisary A.V. The incidence and treatment of lymphoceles after radical retropubic prostatectomy. *BJU Int* 2005;95(6):772—5.
5. Solberg A., Angelsen A., Bergan U. et al. Frequency of lymphoceles after open and laparoscopic pelvic lymph node dissection in patients with prostate cancer. *Scand J Urol Nephrol* 2003;37(3):218—21.
6. Partin A.W., Mangold L.A., Lamm D.M. et al. Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium. *Urology* 2001;58:843—8.
7. Roberts W.W., Bergstralh E.J., Blute M.L. et al. Contemporary identification of patients at high risk of early prostate cancer recurrence after radical retropubic prostatectomy. *Urology* 2001;57:1033—7.
8. King C.R. Patterns of prostate cancer biopsy grading trends and clinical implications. *Int J Cancer* 2000;90:305—11.
9. Miyake H., Kurahashi T., Takenaka A. et al. Improved accuracy for predicting the gleason score of prostate cancer by increasing the number of transrectal biopsy cores. *Urol Int* 2007;79:302—6.
10. Hsu C.Y., Joniau S., Oyen R. et al. Detection of clinical unilateral T3a prostate cancer — by digital rectal examination or transrectal ultrasonography? *BJU Int* 2006;98(5):982—5.
11. Potosky A.L., Legler J., Albertsen P.C. et al. Health outcomes after prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer: results from the prostate Cancer outcomes study. *J Nat Cancer Inst* 2000;92(19):1582—92.
12. Madalinska J.B., Essink-Bot M.L., de Koning H.J. et al. Quality-of-life effects of radical prostatectomy and primary radiotherapy for screen-detected or clinically diagnosed localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2001;19(6):1619—28.
13. Bianco F.J., Grignon D.J., Sakr W.A. et al. Radical prostatectomy with bladder neck preservation: impact of a positive margin. *Eur Urol* 2003;43(5):461—6.
14. Selli C., De Antoni P., Moro U. et al. Role of bladder neck preservation in urinary continence following radical retropubic prostatectomy. *Scand J Urol Nephrol* 2004;38(1):32—7.
15. Nandipati K.C., Raina R., Agarwal A. et al. Nerve-sparing surgery significantly affects long-term continence after radical prostatectomy. *Urology* 2007;70(6):1127—30.
16. Wagner A.A., Link R.E., Trock B.J. et al. Comparison of open and laparoscopic radical prostatectomy outcomes from a surgeon's early experience. *Urology* 2007;70(4):667—71.
17. Kundu S.D., Roehl K.A., Eggener S.E. et al. Potency, continence and complications in 3,477 consecutive radical retropubic prostatectomies. *J Urol* 2004;172(6):2227—31.
18. Alibhai S.M., Leach M., Warde P.R. Major early complications after radical radiotherapy (RT) among 8,615 men: impact of age, comorbidity, and time. *Proc ASCO* 2005;abstr 98.
19. Claudio J. et al. Survival after radical prostatectomy and radiotherapy: a population-based study of 17,570 men. *AUA* 2007;abstr 380.
20. Kattan M.W., Wheeler T.M., Scardino P.T. Postoperative nomogram for disease recurrence after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 1999;17(5):1499.

Неoadъювантная гормонотерапия бикалутамидом 150 мг перед проведением радикальных методов лечения у больных локализованным и местно-распространенным раком предстательной железы

А.Д. Каприн, Р.А. Гафанов, М. Халил Фарзат
ФГУ Российский научный центр рентгенодиагностики, Москва

NEOADJUVANT HORMONAL THERAPY WITH BICALUTAMIDE 150 MG BEFORE RADICAL TREATMENT IN PATIENTS WITH LOCALIZED AND LOCALLY ADVANCED PROSTATE CANCER

A.D. Kaprin, R.A. Gafanov, M. Halil Farzat
Federal State Enterprise Russian Research Center of Roentgen-Radiology of Russian Medical Technologies, Moscow

Hormonal therapy of prostate cancer is the method of choice in patients who can not be treated radically. For patients with locally advanced renal cancer the monotherapy with bicalutamide can be used as an alternative to castration.

In our study we tried to determine the degree of decrease of prostate gland volume and level of prostate specific antigen in the serum after therapy with 150 mg of bicalutamide per day. Besides, we also attempted to clarify whether preoperative or pre-radiation hormonal therapy with bicalutamide in the dose of 150 mg per day increases the time interval to clinical progression.

After hormonal therapy we observed considerable decrease of level of prostate specific antigen in the serum. Mean volume of prostate gland also has significantly diminished in comparison to pretreatment state.

The results of our study have demonstrated that therapy with bicalutamide can be an alternative approach to maximal androgenic blockage. As well, it can be used in neoadjuvant setting as hormonal therapy before radical treatment in patients with localized and locally advanced prostate cancer.

Рак предстательной железы (РПЖ) является наиболее распространенным злокачественным новообразованием у мужчин, а в некоторых странах занимает лидирующее положение. По темпам роста заболеваемости в некоторых странах РПЖ вышел на 1-е место. В России показатель заболеваемости РПЖ в 2005 г. составил 17,8 на 100 тыс. мужского населения, ежегодно число заболевших увеличивается более чем на 50%. Местно-распространенный процесс (T3—T4N0M0) выявляют у 38,4% пациентов, метастатический (N+ или M+) РПЖ — у 22,7% больных [1, 2].

Рак простаты — гормонально-зависимая опухоль; гормонотерапия считается первичным методом лечения больных, у которых невозможно провести радикальное лечение. Нормальные и малигнизированные клетки простаты чувствительны к андрогенам. Еще в 1941 г. Huggius и Hodges впервые показали, что кастрация и введение эстрогенов способны воздействовать на эти клетки [3]. Существуют два основных источника андрогенов в организме: яички, которые продуцируют тестостерон (95% всех андрогенов), и надпочечники, продуцирующие дегидроандростерон, дегидроандростерона сульфат и андростендион [4].

Ниже перечислены основные пути андрогенной блокады.

Хирургическое удаление органов, продуцирующих гормоны (яички).

Прерывание гипоталамо-гипофизарно-гонадных связей с целью уменьшения тестикулярной секреции андрогенов.

Создание прямой конкуренции действию андрогенов на уровне андрогеновых рецепторов.

Гормональная терапия осуществляется через любой из этих механизмов и, как правило, может включать в себя двустороннюю орхидэктомию, введение эстрогенов, агонистов или антагонистов лютеинизирующего гормона релизинг-гормона (ЛГРГ) и антиандрогенов.

Решение о типе и времени начала гормональной терапии необходимо принимать совместно с пациентом, который должен иметь полную информацию о каждом варианте лечения, при этом необходимо соблюдение баланса между эффективностью терапии и качеством жизни.

Больным, находящимся на симптоматическом лечении, и тем, у кого имеется риск развития компрессии спинного мозга, лучше всего выполнить двустороннюю орхидэктомию для получения более быстрого эффекта. Другим пациентам с метастатической формой заболевания можно предложить выбор между выполнением билатеральной орхидэктомии и введением агонистов ЛГРГ. Тем из них, кто остановил свой выбор на агонистах ЛГРГ,

необходимо за 2—3 нед до начала лечения назначить антиандрогены. Рекомендуются начинать гормональную терапию сразу с момента диагностирования диссеминированной стадии, а также при переводе пациента на симптоматическую терапию. Если больного волнует вопрос о влиянии кастрации на сексуальную активность, то ему можно предложить прием бикалутамида 150 мг в день в режиме монотерапии, так как различия в уровне выживаемости при сравнении с результатами кастрации незначительны. Также рассматривается вопрос о прерывистом режиме приема гормональных препаратов для того, чтобы уменьшить уровень побочных явлений и, соответственно, снизить их влияние на качество жизни [5]. Однако такой подход к терапии еще находится в стадии изучения, и данные по выживаемости в III фазе исследований еще не получены.

Для пациентов с местно-распространенной формой заболевания влияние лечения на качество жизни является довольно важным вопросом, так как терапия может продлиться несколько лет. В связи с этим бикалутамид в дозе 150 мг в день может стать достаточно привлекательной альтернативой кастрации, особенно для мужчин, остающихся сексуально и физически активными.

Метод неoadъювантной гормональной терапии был предложен с целью повышения эффективности радикальных методов лечения, уменьшения числа рецидивов и, соответственно, с целью улучшения безрецидивной выживаемости. Еще в 1944 г. Vallet предложил выполнять перед промежностной радикальной простатэктомией (РПЭ) двустороннюю орхидэктомию [6]. В последующем были опубликованы данные о 10- и 15-летней выживаемости больных местно-распространенным РПЖ, которым перед РПЭ выполнялась двусторонняя орхидэктомия [7]. Выраженное уменьшение размеров опухоли и торможение опухолевого роста за счет апоптоза злокачественных клеток в результате неoadъювантной гормонотерапии продемонстрировано в ряде экспериментальных работ [8, 9]. Но билатеральная орхидэктомия и эстрогенотерапия не нашли широкого применения в клинике в качестве вариантов неoadъювантной гормонотерапии вследствие значительного числа побочных эффектов. Наиболее интенсивно метод предоперационной гормонотерапии стал развиваться после того, как в клинической практике стали использоваться агонисты ЛГРГ и нестероидные антиандрогены, которые применялись в основном в режиме комбинированной максимальной андрогенной блокады (МAB). В исследовании Labrie применение комбинированной блокады андрогенов в течение 3

мес привело к снижению частоты выявления опухолевого роста по линии резекции до 13% по сравнению с 38% в группе больных, которым проводилось только хирургическое лечение [10]. МАБ использовалась в качестве неoadъювантной гормонотерапии и в других исследованиях, сравнивающих эффективность хирургического и комбинированного лечения [11–14].

В настоящее время в онкоурологической клинической практике наравне с комбинированной блокадой андрогенов широко применяется монотерапия антиандрогенами. Одним из наиболее эффективных препаратов из класса антиандрогенов, обладающим одинаковой с МАБ эффективностью, является бикалутамид в дозе 150 мг. Эффективность его применения показана при лечении локализованного, местно-распространенного и диссеминированного РПЖ [15–17]. В то же время исследования по использованию бикалутамида в дозе 150 мг в качестве метода предоперационной гормонотерапии в литературе отсутствуют.

В 2005 г. в отделении онкоурологии РНЦРП началось открытое нерандомизированное исследование по изучению эффективности неoadъювантной гормонотерапии бикалутамидом в дозе 150 мг перед проведением радикальных методов хирургического и лучевого лечения. Цель исследования — определить, увеличивает ли неoadъювантная гормональная терапия бикалутамидом в дозе 150 мг длительность периода до биохимического прогрессирования после проведения радикальных методов лечения (РПЭ, дистанционная γ -терапия — ДГТ, брахитерапия) у больных локализованным и местно-распространенным РПЖ.

Задачи исследования: 1) определить, насколько уменьшаются объем предстательной железы и уровень простатспецифического антигена (ПСА) сыворотки крови после проведенного курса терапии бикалутамидом в дозе 150 мг/сут; 2) определить, увеличивает ли предоперационная или предлучевая гормонотерапия бикалутамидом 150 мг/сут длительность периода до клинического прогрессирования.

Материалы и методы

В исследование включали больных с локализованным и местно-распространенным РПЖ. Критериями включения в исследование являлись:

- клиническая стадия T1–T2aN0M0 при уровне ПСА более 10 нг/мл, индекс Глисона не менее 6;

- клиническая стадия T2b–T3aN0M0 при любом уровне ПСА и индексе Глисона;

- ожидаемая продолжительность жизни пациентов не менее 10 лет;

- отсутствие противопоказаний к радикальным методам лечения.

После включения в исследование больные распределялись на четыре группы, пациенты трех групп получали неoadъювантную высокодозную антиандрогенную терапию бикалутамидом по 150 мг в день в течение 3–6 мес. Важным критерием оценки эффективности данной терапии являлось снижение уровня ПСА сыворотки крови ниже 1 нг/мл. Больным 1-й группы, помимо гормональной терапии, была выполнена операция — РПЭ. Больным 2-й группы гормонотерапия предшествовала ДГТ по радикальной программе в суммарной очаговой дозе (СОД) 70–74 Гр. Больным 3-й группы после гормонотерапии была проведена брахитерапия, причем пациентам с локализованными формами опухоли простаты проводилась брахитерапия в качестве единственного метода лучевого лечения в СОД 140 Гр, пациентам же с местно-распространенной опухолью была проведена сочетанная лучевая терапия (брахитерапия + дистанционная лучевая терапия) в СОД 154–156 Гр. У больных 4-й группы сразу после включения в протокол применяли радикальные методы лучевого и хирургического лечения.

В группы больных, получавших гормонотерапию бикалутамидом 150 мг перед радикальными методами лечения, было включено всего 26 человек: 1-я — 7, 2-я — 8, 3-я — 11 больных. Возраст больных 1-й группы (гормонотерапия + РПЭ) составил 58–67 лет (средний возраст — 63,2 года). Уровень общего ПСА сыворотки крови перед началом лечения колебался от 3,2 до 26,7 нг/мл (средний уровень $17,2 \pm 14,0$ нг/мл). Объем предстательной железы по данным трансректального ультразвукового исследования (ТРУЗИ) составил 26–83 см³ (средний объем 58 ± 25 см³). По данным обследования у 2 больных диагностирована клиническая стадия T2a, у 3 — T2b, у 2 — T3a. По степени дифференцировки опухоли больные в 1-й группе лечения распределились следующим образом: 2 больных — 4 балла по шкале Глисона, 2 — 6 баллов, 1 больной — 7 баллов.

Возраст больных 2-й группы (гормонотерапия + ДГТ) составил 67–78 лет (средний возраст — 71,3 года). Уровень общего ПСА сыворотки крови перед началом лечения колебался от 4,2 до 90,3 нг/мл (средний уровень $42,3 \pm 48,0$ нг/мл). Объем предстательной железы по данным ТРУЗИ составил 46–150 см³ (средний объем 98 ± 54 см³). По данным обследования у 1 больного диагностирована клиническая стадия T2a, у 3 — T2b, у 4 — T3a. По степени дифференцировки опухоли больные во 2-й группе лечения распределились следующим образом: 2

больных — 4 балла по шкале Глисона, 3 — 6 баллов, 3 больных — 7 баллов.

Возраст больных 3-й группы (гормонотерапия + брахитерапия) составил 56—78 лет (средний возраст 67,3 года). Уровень общего ПСА сыворотки крови перед началом лечения колебался от 4,7 до 22,3 нг/мл (средний уровень $13,7 \pm 9,0$ нг/мл). Объем предстательной железы по данным ТРУЗИ составил 28—45 см³ (средний объем 37 ± 9 см³). По данным обследования, у 5 больных диагностирована клиническая стадия T2a, у 4 — T2b, у 2 — T3a. По степени дифференцировки опухоли больные в 1-й группе лечения распределились следующим образом: 4 больных — 4 балла по шкале Глисона, 5 — 5 баллов, 2 больных — 7 баллов.

В 4-ю группу (радикальное лечение без предшествующей гормонотерапии бикалутамидом) включено 18 больных, возраст которых составил 58—76 лет (средний возраст 67 лет). Концентрация общего ПСА сыворотки составила 5,3—18 нг/мл (средний уровень $11,7 \pm 7,3$ нг/мл). Объем предстательной железы по данным ТРУЗИ колебался от 38 до 69 см³ (средний объем 53 ± 17 см³). Клиническая стадия T2a диагностирована у 7 больных, T2b — у 10 и T3a — у 1 больного. Сумма баллов по шкале Глисона, равная 4 баллам, выявлена у 8 больных, 5 баллам — у 4, 6 баллам — у 4 и 7 баллам — у 2 больных. Таким образом, группы больных, включенных в исследование на момент анализа, являются сопоставимыми по основным факторам прогноза течения заболевания и эффективности лечения. Исходные данные больных по группам представлены в таблице.

После окончания курса гормонального лечения бикалутамидом (3—6 мес) пациентам проводилось контрольное обследование, включающее определение уровня общего ПСА и объема предстательной железы по данным ТРУЗИ. После проведения радикального лечения во всех четырех группах проводилось динамическое наблюдение больных, включающее ежемесячное определение уровня ПСА. Ремиссией считалось отсутствие роста ПСА у пациентов после РПЭ выше 0,1 нг/мл, у больных же после лучевых методов

лечения — 1,0 нг/мл. Сроки наблюдения составили в настоящее время 5—16 мес.

Результаты

У больных, получавших неoadъювантную гормонотерапию бикалутамидом 150 мг, не зарегистрировано серьезных побочных эффектов во время лечения. Увеличение и болезненность грудных желез отметили 7 больных, однако умеренно выраженные явления гинекомастии не привели к отмене терапии.

После проведения гормонотерапии бикалутамидом в дозе 150 мг наблюдали выраженное снижение уровня общего ПСА сыворотки крови: уровень ПСА перед запланированными радикальными методами лечения составил 0,3—7,2 нг/мл (средний уровень $3,7 \pm 3,5$ нг/мл). Таким образом, в результате проведенного гормонального лечения достигнуто уменьшение средней концентрации общего ПСА сыворотки на 91,7% по сравнению с исходным значением ($p < 0,05$). Объем предстательной железы после неoadъювантного лечения составил 27—64 см³. Средний объем предстательной железы также достоверно уменьшился по сравнению с уровнем до начала терапии бикалутамидом 150 мг на 38% и составил 45 ± 19 см³ ($p < 0,05$).

За период наблюдения у 3 (9%) больных в группе неoadъювантной терапии бикалутамидом 150 мг диагностирован биохимический рецидив заболевания, после чего им начата гормональная терапия. В группе хирургического лечения биохимическое прогрессирование диагностировано у 4 (22,2%) больных, но с учетом относительно небольшого количества пациентов межгрупповые различия оказались недостоверными. Следует отметить более раннее выявление биохимического рецидива у больных, подвергавшихся радикальным методам лечения, по сравнению с испытуемыми в группе комбинированного лечения. Так, в группах больных, получавших неoadъювантную гормональную терапию, в первые 6 мес прогрессирование процесса диагностировано только у 1 человека, тогда как в группе больных, не получавших неoadъювантной терапии, прогрессирование в те-

Исходные данные больных по группам

Группа больных	Число больных	Средний возраст больных, годы	Средний уровень ПСА, нг/мл	Объем предстательной железы, см ³
1-я	7	63,2	17,2	58
2-я	8	71,3	42,3	98
3-я	11	67,3	13,7	37
4-я	18	67,0	11,7	53

чение первого полугодия после радикального лечения отмечено у 3 пациентов.

Обсуждение

Данные предварительного анализа, полученные нами в ходе проведенного исследования эффективности неoadъювантной гормонотерапии бикалутамидом в дозе 150 мг перед радикальными методами лечения у больных локализованным и местно-распространенным РПЖ, показывают преимущество комбинированного лечения, которое выражается в снижении уровня ПСА, уменьшении объема предстательной железы и снижении количества больных с биохимическим рецидивом.

В заключение следует отметить, что бикалутамид в дозе 150 мг является наиболее эффективным препаратом для гормонального лечения больных РПЖ, как альтернатива максимальной андрогенной блокады, а также в качестве неoadъювантной гормональной терапии перед радикальными методами лечения у больных с локализованными и местно-распространенными формами РПЖ.

К настоящему времени проведено множество исследований, показавших эффективность бикалутамида в дозе 50 и 150 мг как в монотерапии, так и в комбинации с другими вариантами гормонального воздействия. Препарат отличается хорошей переносимостью, не вызывает серьезных побочных эффектов и осложнений. Проведение неoadъювантной гормонотерапии бикалутамидом 150 мг перед РПЭ позволяет уменьшить частоту нерадикальных операций (положительного хирургического края), а неoadъювантная гормональная терапия перед радикальными лучевыми методами лечения (ДГТ, брахитерапией) дает возможность повысить эффективность облучения и сократить число местных рецидивов. Монотерапия бикалутамидом в дозе 150 мг не уступает по эффективности стандартным методам гормонотерапии и способствует улучшению качества жизни больных локализованным и распространенным РПЖ за счет меньшей частоты побочных реакций и осложнений лечения.

Литература

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2001 г. М., 2003.
2. Харченко В.П., Каприн А.Д., Гафанов Р.А. и др. Химиотерапия гормонорезистентного рака простаты. Тезисы I конгресса профессиональной ассоциации андрологов России. Кисловодск—Домбай, 2001. с. 35—6.
3. Huggins C., Huges C.V. Studies on prostate cancer. The effect of castration. *Cancer Res* 1941;385—402.
4. Anderson J. Treatment of prostate cancer — the role of primary hormone therapy. *EAU Update Series* 2003;1:32—9.
5. Dawson N.A. Intermittent androgen deprivation. *Curr Oncol Rep* 2000;2:409—16.
6. Neumann F. et al. Pharmacological basis for clinical use of antiandrogens. *J Steroid Biochem* 1983;19(1A):391—402.
7. Knuth U.A., Hano R., Nieschlag E. Effect of flutamide or cyproterone acetate on pituitary and testicular hormones in normal men. *J Clin Endocrinol Metabol* 1984;59(5):963—9.
8. Geller J., Vazka G., Fruchtman B. et al. The effect of cyproterone acetate on advanced carcinoma of the prostate. *Surgery Gynecol Obstetrics* 1968;127:748—58.
9. Smith R.B., Walsh P.C., Goodwin W.E. Cyproterone acetate in the treatment of advanced carcinoma of the prostate. *J Urol* 1973;110(1):106—8.
10. Altwein J.E., Jacobi G.H., Hohenfellner R. Estrogen versus cyproterone acetate in untreated inoperable carcinoma of the prostate: first results of an open, prospective, randomized study. Abstracts 3rd Congress of the European Association of Urology, Monte Carlo, 1978.
11. Jacobi G.H., Altwein J.E., Kurth K.H. et al. Treatment of advanced prostatic cancer with parenteral cyproterone acetate: a phase III randomized trial. *Brit J Urol* 1980;52:208—15.
12. Varenhorst E., Wallentin L., Risberg B. The effects of orchiectomy, estrogens and cyproterone acetate on the antithrombin III concentration in carcinoma of the prostate. *Urol Res* 1981;9:25—8.
13. Tunn U.W., Senge T., Jacobi G.H. Clinical experience with cyproterone acetate as monotherapy in inoperable carcinoma of the prostate. The therapy of advanced carcinoma of the prostate, Schering AG, Germany 1984; 67—75.
14. Pavone-Macaluso M., de Voogt H.J., Viggiano G. et al. Comparison of diethylstilbestrol, CPA and medroxy-progesterone acetate in the treatment of advanced prostatic cancer: final analysis of a randomized phase III trial of the Europ. Organisation for research and treatment of cancer. *J Urol* 1986; 136:624—31.
15. Schroder E.H., Whelan P., Kurth K.H. et al. A preliminary report on EORTC protocol 30892. E.H. Schroder (ed); Recent advances in prostate cancer and BPH., Proceedings of the PACIOU IV-Congress, 1996; Parthenon, N.Y., London 1996; 141—6.
16. Schulze R., Senge Th. Influence of different types of antiandrogens on luteinizing hormone-releasing hormone analogue-induced testosterone surge in patients with metastatic carcinoma of the prostate. *J Urol* 1990;144:934—41.
17. Waxman J., Williams G., Sandow J. et al. The clinical and endocrine assessment of three different antiandrogen regimens combined with a very long-acting gonadotrophin-releasing hormone analogue. *Am J Clin Oncol* 1988;11(Suppl 2):152—5.