

ния химиотерапии в группах высокого риска. Однако заключение относительно несостоятельности перманентной андрогенной абляции кажется нам излишне категоричным. С одной стороны, большая часть клеток первично-выявленного РПЖ является андрогензависимыми, и их клиническое значение в условиях постоянной андрогенной блокады путем кастрации сохраняется в течение 18–24 мес [1]. С другой стороны, интермиттирующая терапия дает преимущества (улучшение качества жизни без ущерба для продолжительности жизни до прогрессирования) по сравнению с постоянным лечением только у больных со стадией M_0 , суммой баллов по шкале Глисона < 7, у которых достигнут нормальный

уровень ПСА после первого цикла лечения. Проведение прерывистого курса андрогенной депривации при наличии отдаленных метастазов приводит к снижению выживаемости [2]. Надеемся, что после завершения крупных рандомизированных исследований NCIC PR-7, SWOG-EORTC и SEUG9901 будет определено место интермиттирующей терапии в лечении РПЖ.

Литература

1. Dennis L.K., Resnick M.I. Analysis of recent trends in prostate cancer incidence and mortality // Prostate. — 2000. — Vol. 1, N. 42 (4). — P. 247–252.
2. Theyer G, Hamilton G. Current status of intermittent androgen suppression in the treatment of prostate cancer // Urology. — 1998. — Vol. 52(3). — P. 353–359.

Современные возможности химиотерапии гормонорезистентного рака предстательной железы

Б.П. Матвеев, В.А. Горбунова, Б.В. Бухаркин, С.А. Калинин

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН

Current potentialities of chemotherapy for hormone-resistant cancer of the prostate

B.P. Matveyev, V.A. Gorbunova, B.V. Bukharkin, S.A. Kalinin

The purpose of the study was to reveal the most optimal treatment of hormone-resistant prostatic cancer (HRPC), by comparatively analyzing the efficiency and toxicity of 4 chemotherapy regimens: 1) mitoxantrone, 12 mg/m², i.v. once 21 days; prednisolone, 10 mg/day (MP); 2) mitoxantrone, 12 mg/m², i.v. on day 2; cisplatin, 60 mg/m², i.v. on day 1; prednisolone, 10 mg/day (MCP); 3) docetaxel, 75 mg/m²; estramustine, 300 mg/m² daily; prednisolone, 10 mg/day (DEP); 4) doxorubicin, 20 mg/m², on day 1 of weeks 1, 3, and 5; ketoconazole, 1200 mg/day on days 1–7 of weeks 1, 3, and 5; docetaxel, 20 mg/m² on day 1 of weeks 2, 4, and 6; estramustine, 420 mg/day, on days 1–7 of weeks 2, 4, and 6; prednisolone, 10 mg/day (DKDEP). The study covering 39 patients indicated the low efficiency of MR (8,6%) as first-line chemotherapy for HRPC and the high efficiency of the docetaxel-induced regimens used mainly as second-line chemotherapy: DEP (40%) and DKDEP (30%). Treatment of HRPC was most effective when the docetaxel-containing combinations were administered. The latter may be used as first-line chemotherapy and second-line one after application of mitoxantrone-containing regimens.

Одной из актуальных проблем современной онкоурологии является повышение эффективности лечения гормонорезистентного рака предстательной железы (ГРРПЖ). Резистентность опухоли формируется, как правило, на заключительном этапе развития опухоли.

Основным методом лечения распространенного РПЖ является гормональная терапия, направленная на снижение воздействия андрогенов на ткань опухоли. К сожалению, эффект гормонотерапии временный — неизбежно развивается резистентность к гормональным препаратам. Средняя продолжительность жизни больных ГРРПЖ без лечения составляет 6–12 мес.

Тактика лечения ГРРПЖ вызывает существенные разногласия среди исследователей всего мира. Возможности хирургического лечения и лучевой терапии при большой распространенности опухоли ограничены.

На сегодняшний день ведущим методом лечения ГРРПЖ является химиотерапия. Долгое время эффективность химиотерапии при ГРРПЖ оставалась низ-

кой. В 1993 г. Yagoda A. и Petrylak D. [22] проанализировали результаты 26 исследований, посвященных монотерапии различными химиопрепаратами, традиционно использовавшимися в онкологии. Средняя эффективность лечения достигала всего 8,7%.

Чтобы замедлить процесс прогрессирования болезни, в последние годы разработаны новые направления воздействия химиопрепаратов на молекулярные механизмы, основанные на более глубоком понимании биологии гормонорезистентного рака [1–4]. В качестве наиболее перспективных направлений лечения (мишеней) рассматриваются: белки протоонкогены и антионкогены, положительно либо отрицательно модулирующие апоптоз (bcl-2, p53), цитоплазматические микротрубочки, ядерный матрикс, белковые факторы роста, топоизомеразы, ингибиторы ангиогенеза [5–7].

Многочисленные исследования показали, что применение комбинаций препаратов с различными механизмами действия, как правило, усиливает лечебный эффект. Однако до настоящего времени не существует стандартной схемы химиотерапии

Таблица 1. Комбинации, основанные на таксанах и эстрамустине

Автор	Препараты	Число больных	Количество больных со снижением уровня ПСА $\geq 50\%$, %	Эффективность терапии, %
Haas N. и соавт. [11]	Паклитаксел 3 ч + эстрамустин	21	64	55
Hudes G.R. и соавт. [12]	Паклитаксел 96 ч + эстрамустин	35	53	44
Hudes G.R. и соавт. [13]	Паклитаксел 1 ч + эстрамустин	63	58	27
Kelly K. и соавт. [14]	Паклитаксел 1 ч + эстрамустин + карбоплатин	26	73	64
Smith D.C. и соавт. [15]	Паклитаксел 1 ч + эстрамустин + этопозид	40	65	45
Natale R. и Zaretsky S. [16]	Доцетаксел (ежедневно) + эстрамустин	18	78	67
Petrylak D.P. и соавт. [17]	Доцетаксел (1 раз в 21 день) + эстрамустин	34	70	28
Savarese D.M. и соавт. [18]	Доцетаксел (1 раз в 21 день) + эстрамустин	21	58	56

ГРРПЖ. Чаще всего в последние годы используются комбинации, основанные на митоксантроне, эстрамустине и таксанах.

Наиболее широкое применение для лечения ГРРПЖ в последнее время нашла комбинация митоксантрона с низкими дозами кортикостероидов. В большом рандомизированном исследовании оценивалась эффективность комбинации митоксантрон 12 мг/м^2 каждые 3 нед + преднизолон 10 мг в сравнении с монотерапией преднизолоном 10 мг у 161 больного ГРРПЖ [8]. Обезболивающий эффект был выше (29%) и длился дольше (43 нед) у тех, кто получал комбинацию препаратов, по сравнению с больными, получавшими один преднизолон, у которых снижение болей наблюдалось в 10% случаев и их средняя продолжительность составила 18 нед. Не было разницы в уровнях простатспецифического антигена (ПСА) и выживаемости. В дальнейшем 50 больным, у которых наблюдалось прогрессирование процесса после монотерапии преднизолоном, дополнительно был назначен митоксантрон, при этом у 22% из них отмечен обезболивающий эффект.

В другом рандомизированном исследовании, включающем 242 больных ГРРПЖ, изучалась эффективность схемы митоксантрон + гидрокортизон 40 мг по сравнению с монотерапией гидрокортизоном 40 мг [9]. Результаты лечения оценивались по следующим параметрам: выживаемость, время до прогрессирования, объективный эффект, токсичность и качество жизни. Снижение уровня ПСА более чем на 50% чаще выявлялось при использовании комбинации препаратов — 38%, чем при лечении только гидрокортизоном — 22%, при этом удлинялось время до прогрессирования заболевания — 31,1 нед против 17,4 нед. Переносимость лечения в обеих группах была хорошей. Однако не получено заметной разницы в общей выживаемости: 12,3 мес при комбинированной терапии и 12,6 мес при использовании гидрокортизона.

Другой препарат, часто применяемый при ГРРПЖ, — эстрамустин. Его эффективность при монотерапии составляет 14% [10]. При этом отмечаются значительные побочные эффекты — тошнота, рвота, отеки, тромбоз сосудов, гинекомастия.

Комбинация таксанов с эстрамустином дает значительный положительный эффект (табл. 1).

Представляет интерес комбинация, которую американские исследователи в альтернирующем (чередующемся) режиме использовали у 46 больных ГРРПЖ: доксорубицин 20 мг/м^2 и кетоконазол по 1200 мг/сут в 1-, 3- и 5-ю недели, винбластин 5 мг/м^2 и эстрамустин по 420 мг/сут — во 2-, 4- и 5-ю недели [19]. Из 16 пациентов с измеряемыми проявлениями заболевания эффект наблюдался у 12 (75%). Регрессия ПСА $>50\%$ отмечена у 67% больных. Периферические отеки возникли в 49% случаев, тромбоз глубоких вен — в 18%, проявления гематологической токсичности встречались относительно редко.

Недавно опубликованы результаты двух больших мультицентровых, рандомизированных исследований. В одно из них было включено 1006 больных [20].

Сравнивали схемы митоксантрон + преднизолон с комбинацией доцетаксел + преднизолон с еженедельным режимом введения доцетаксела и введением доцетаксела 1 раз в 3 нед. Результаты этого исследования представлены в табл. 2.

В другом исследовании, включавшем 770 больных, сравнивались комбинации: доцетаксел 60 мг/м^2 раз в 3 нед + эстрамустин в дозе 280 мг/м^2 в 1–5-й дни и митоксантрон 12 мг/м^2 1 раз в 21 день + длительный ежедневный прием преднизолона в дозе 10 мг [21]. При этом выявлено увеличение медианы выживаемости в группе получавших доцетаксел + эстрамустин до 18 мес по сравнению с больными, леченными комбинацией митоксантрон + преднизолон (15 мес). Ответ по измеряемым проявлениям заболе-

Таблица 2. Результаты исследования Eisenberger M.A. и соавт. [20]

Схема	Митоксантрон + преднизолон	Доцетаксел 1 раз в 21 день + преднизолон	Доцетаксел еженедельно + преднизолон
Количество больных	337	335	334
Выживаемость, мес	16,5	18,9	17,4
Ответ по ПСА, %	32	45	48

вания составил 17% при использовании доцетаксела и 10% — митоксантрона.

Таким образом, по последним данным, имеется преимущество комбинаций с доцетакселом над схемами, включающими митоксантрон.

Цель исследования — сравнительный анализ эффективности и токсичности различных схем химиотерапии и выявление наиболее оптимального варианта химиотерапии при ГРРПЖ. На базе отделения урологии ГУ НИИ КО РОНЦ РАМН проведено изучение 4 различных комбинаций, в основе которых находятся препараты, зарекомендовавшие себя как наиболее перспективные в лечении таких больных. При этом использовались единые критерии оценки эффективности и токсичности исследуемых комбинаций.

Материал и методы

В исследование включены 39 больных, страдающих ГРРПЖ, которые получали лечение с 2000 по 2004 г. Критериями эффективности терапии ГРРПЖ стали: 1) регрессия метастазов; 2) снижение уровня ПСА $\geq 50\%$; 3) улучшение качества жизни. Токсичность каждой комбинации оценивали в соответствии с рекомендациями ВОЗ и NCIC-CTG на протяжении всех лечебных курсов.

Противоопухолевое лечение по схеме митоксантрон 12 мг/м^2 внутривенно 1 раз в 21 день, преднизолон по 10 мг в день длительно проведено 23 больным ГРРПЖ в качестве первой линии химиотерапии (схема МР). Возраст больных в этой группе колебался от 48 лет до 81 года.

Средний возраст составил 63,7 года. Предшествующее гормональное лечение у всех пациентов состояло из максимальной андрогенной блокады. Причем у 16 (69,6%) из них лечение начиналось с хирургической кастрации в объеме двусторонней орхидэктомии или энуклеации яичек, а у 7 (30,4%) проводилась медикаментозная кастрация золадексом. В дальнейшем 5 (21,7%) больным, у которых лечение начиналось с медикаментозной кастрации, также была выполнена двусторонняя орхидэктомия.

Минимальная длительность гормонального лечения — 5 мес, максимальная — 65 мес. Медиана времени от установления диагноза до развития ГРРПЖ — 31,7 мес. Разброс концентраций тестостерона до начала химиотерапии был в пределах 0,1–1,8 нмоль/л, в среднем — 0,9 нмоль/л. Исходный уровень

ПСА у всех больных превышал норму и колебался от 7,1 до 6483 нг/мл. Средний уровень ПСА составил 430 нг/мл. Все больные этой группы имели распространенный опухолевый процесс с поражением костей. У 14 (60,9%) пациентов с метастазами в костях был сопутствующий болевой синдром. Качество жизни больных до начала химиотерапии оценено по шкале ВОЗ: ВОЗ 0 — у 8 (34,8%) больных, ВОЗ 1 — у 9 (39,2%), ВОЗ 2 — у 5 (21,7%), ВОЗ 3 — у 1 (4,3%).

С целью усиления эффективности комбинации митоксантрон + преднизолон нами проведено изучение противоопухолевой активности комбинации митоксантрон 12 мг/м^2 внутривенно в 1-й день, цисплатин 60 мг/м^2 внутривенно в 1-й день, преднизолон по 10 мг в день ежедневно длительно (схема МСР). Интервалы между введениями химиопрепаратов составляли 21 день. В исследование включено 13 больных ГРРПЖ, получавших лечение в качестве первой линии химиотерапии. Средний возраст больных составил 62,6 года (от 45 до 72 лет). Всем больным на этапе гормональной терапии проводилась МАБ, причем у 10 из них это была хирургическая кастрация и лечение флутамидом, у 3 — медикаментозная кастрация + флутамид. Однако к моменту развития гормональной резистентности все пациенты подверглись двусторонней орхидэктомии. Медиана времени до развития гормонорезистентности составила 26,4 мес (от 5 до 39 мес). Концентрация сывороточного тестостерона у всех пациентов была на кастрационном уровне — от 0 до 4,5 нмоль/л, в среднем — 1,4 нмоль/л. Исходный уровень ПСА колебался от 36,5 до 741 нг/мл, медиана его составила 253 нг/мл. Перед началом химиотерапии качество жизни у больных этой группы было следующим: ВОЗ 0 — у 5 (38,5%), ВОЗ 1 — у 3 (23,1%), ВОЗ 2 — у 4 (30,8%), ВОЗ 3 — у 1 (7,7%). Жалобы на боли в костях предъявляли 7 (53,8%) больных.

Мы также провели изучение комбинации доцетаксел 75 мг/м^2 ; эстрамустин 300 мг/м^2 ежедневно длительно, преднизолон 10 мг ежедневно длительно (схема ДЕР). В исследование включены 10 больных ГРРПЖ. 7 (70%) больных получали химиотерапию в данном режиме в качестве второй линии на фоне прогрессирования болезни после предыдущего лечения. Среднее время от развития гормонорезистентности до начала лечения по данной схеме составило 5,8 мес. Возраст больных в этой группе колебался от 55 до 79

лет, в среднем — 63,8 года. К моменту развития гормонорезистентности двусторонняя орхидэктомия была проведена 9 (90%) больным. Средний уровень сывороточного тестостерона при развитии гормонорезистентности составлял 1,3 нмоль/л (0—4,5 нмоль/л). Длительность предшествовавшей гормональной терапии первой линии в среднем составила 36,6 мес (8—66 мес). Исходный уровень ПСА превышал норму у всех пациентов и варьировал от 5,92 до 1132 нг/мл, в среднем — 352,2 нг/мл. 8 пациентов до начала химиотерапии предъявляли жалобы на боли в костях. По шкале ВОЗ исходное общее состояние больных распределилось следующим образом: ВОЗ 0 — 3 (30%) пациента; ВОЗ 1 — 2 (20%), ВОЗ 2 — 3 (30%), ВОЗ 3 — 2 (30%).

В нашем исследовании 10 больных ГРПЖ в качестве второй и третьей линии химиотерапии получали комбинацию доксорубицин 20 мг/м² в 1-й день 1-, 3-, 5-й недели; кетоконазол 1200 мг в день 1—7-й дни 1-, 3-, 5-й недели; доцетаксел 20 мг/м² в 1-й день 2-, 4-, 6-й недели, эстрамустин 420 мг/сут 1—7-й дни 2-, 4-, 6-й недели, преднизолон по 10 мг/сут длительно (схема ДЕКАР). В эту группу вошли наиболее тяжелые больные ГРПЖ с прогрессированием процесса после применения различных схем химиотерапии.

Медиана времени от развития гормонорезистентности до начала лечения по этой схеме составила 7,7 мес. Средний возраст пациентов этой группы был 66,5 года (от 62 до 73 лет). На этапе гормонального лечения всем им проводилась МАБ, включая хирургическую кастрацию. Средняя продолжительность времени до развития гормонорезистентности — 36,1 мес (12—63 мес). Концентрация сывороточного тестостерона колебалась от 0 до 1,8 нмоль/л, в среднем — 0,95 нмоль/л. Средний уровень ПСА до начала лечения составил 426,8 нг/мл (62 нг/мл — 1244,2 нг/мл). Тяжесть состояния пациентов перед началом лечения по указанной схеме характеризует также то, что 8 (80%) из них получали обезболивающие препараты. При этом качество жизни, оцененное по шкале ВОЗ, было следующим: ВОЗ 0 — 1 (10%) больной, ВОЗ 1 — 3 (30%), ВОЗ 2 — 5 (50%), ВОЗ 3 — 1 (10%).

Результаты

Общий ответ на химиотерапию по схеме МР зарегистрирован лишь у 6 (26,1%) пациентов, причем у 2 (8,7%) из них отмечена частичная регрессия, а у 4 (17,4%) стабилизация. У остальных 17 (73,9%) пациентов болезнь прогрессировала на фоне химиотерапии. Средняя продолжительность ремиссии (частичная регрессия и стабилизация) при применении комбинации МР составила 4,3 мес. У всех 6 пациентов, отреагировавших на химиотерапию, лечение привело к снижению уровня ПСА, но регрессия маркера более чем на 50% наблюдалась только у 2 (8,7%) больных с признаками частичной регрессии. Улучшение качества жизни, сочетавшееся со снижением болевого син-

дрома в костях, наблюдалось у 3 (13%) пациентов. Токсичность такого режима была невысокой и заключалась преимущественно в кратковременных анемии и лейкопении I степени. Отсрочек очередного курса химиотерапии, связанных с побочным действием химиотерапии, не было ни в одном случае.

Результаты исследования показали, что частичный эффект при использовании схемы МСР отмечен у 3 (23%) больных, стабилизация — у 5 (38,5%). Прогрессирование констатировано у 5 (38,5%) пациентов. Медиана продолжительности ответа на лечение — 6,5 мес. Общая регрессия ПСА отмечена у 8 (61,5%) больных. Снижение уровня ПСА более чем в 2 раза наблюдалось в 23% случаев. Благодаря химиотерапии у 6 (46,2%) пациентов уменьшились боли и улучшилось качество жизни.

Указанная комбинация характеризовалась как гематологической, так и негематологической токсичностью. Гематологическая токсичность привела у 30,8% больных к небольшим отсрочкам очередного курса лечения и у 7,7% к прекращению лечения. Нефротоксичность у 38,5% пациентов явилась причиной исключения цисплатина из указанной схемы после 3—7-го курсов лечения.

На эффективность химиотерапии по схеме ДЕР указывала частичная регрессия у 4 (40%) больных. Стабилизация опухолевого процесса наблюдалась у 3 (30%) пациентов. У остальных 3 (30%) пациентов отмечено прогрессирование заболевания на фоне химиотерапии. В целом у 70% больных получен ответ (частичная регрессия + стабилизация) на лечение продолжительностью 4,6 мес. Снижение уровня ПСА на фоне химиотерапии наблюдалось у 6 (60%) больных, у 4 (40%) из них имелась регрессия маркера > 50% от исходного значения; 4 (40%) пациента отметили улучшение качества жизни. У 3 (30%) больных уменьшились или исчезли боли в костях. Побочные эффекты, связанные как с гематологической, так и с негематологической токсичностью, встречались приблизительно одинаково редко. Частыми (40%) были сосудистые осложнения в виде флебитов подкожных вен в местах внутривенных инъекций. Однако серьезные сосудистые осложнения в виде тромбоза глубоких вен, а также тромбоэмболии мы не наблюдали.

Эффективность комбинаций ДЕКАР впечатляет. У 3 (30%) пациентов зафиксирована частичная регрессия и у половины (50%) стабилизация. Средняя продолжительность ответа на лечение — 6,3 мес. Редукция уровня ПСА ≥ 50% выявлена в 60% случаев со средней продолжительностью 6,8 мес. В общем редукция уровня ПСА наблюдалась у 9 (90%) больных. Улучшение качества жизни констатировано более чем у половины пациентов (60%). Данная комбинация отличалась как гематологической, так и негематологической токсичностью, но это ни разу не яви-

Таблица 3. Сравнительная оценка эффективности различных вариантов терапии ГРПЖ

Схема	ЧР	СТ	ЧР+СТ, %	Медиана длительности эффекта, мес	ПР
МР	2(8,7)	4(17,4)	26,1	4,3	17(73,9)
МСР	3(23)	5(38,5)	61,5	6,5	5(38,5)
ДЕР	4(40)	3(30)	70	4,6	3(30)
ДЕКАР	3(30)	5(50)	80	6,3	2(20)

Примечание. ЧР — частичная регрессия; СТ — стабилизация; ЧР+СТ — частота клинического улучшения, ПР — прогрессирование. В скобках — процент больных.

лось причиной отмены лечения, хотя в 2 случаях из-за кровотечений оно было временно приостановлено.

Обсуждение

Изучение 4 схем химиотерапии ГРПЖ показало, что возможности их различны, каждая обладает определенной эффективностью и токсичностью. Сравнительная оценка эффективности терапии, критериями которой является воздействие на метастазы при ГРПЖ, отражена в табл. 3.

Из представленных данных видно, что наименее эффективной является комбинация МР. Частота клинического улучшения при использовании данной комбинации составила 26,1%. Наиболее эффективными оказались комбинации, основанные на доцетакселе (ДЕР и ДЕКАР), частота клинического улучшения при их применении равна 70 и 80% соответственно. При сравнении эффективности схемы МР с остальными комбинациями получены статистически достоверные результаты.

Медиана продолжительности эффекта при применении различных схем лечения варьировала от 4,3 и 4,6 мес при использовании комбинаций МР и ДЕР до 6,3 и 6,5 мес при применении схем ДЕКАР и МСР.

Изучение частоты регрессии опухолевого маркера как критерия эффективности лечения ГРПЖ также показало, что наименее эффективной является схема МР, при которой снижение уровня ПСА вдвое наблюдается только у 8,7% больных. Высокую эффективность при использовании указанного критерия оценки имеют комбинации, основанные на доцетакселе, особенно ДЕКАР, при использовании которой регрессия маркера на 50% была наибольшей и составила 60%.

Реже всего улучшение качества жизни наблюдалось у пациентов, получавших химиотерапию по

схеме МР (13%). Среди больных, получавших комбинацию МСР, улучшение качества жизни отметили 46%. Особенно важно то, что этот эффект наиболее выражен у самой тяжелой категории больных, которым проводилась вторая и третья линии химиотерапии комбинациями, основанными на доцетакселе. Так, улучшение качества жизни отметили более половины пациентов (60%), получавших комбинацию ДЕКАР, у 40% уменьшились или исчезли боли.

Выводы

Сравнение по различным критериям эффективности изучаемых комбинаций химиопрепаратов показало, что минимальный эффект наблюдался при использовании стандартной схемы МР, максимальный — при назначении схем, основанных на доцетакселе. Минимальная токсичность также наблюдалась при лечении по схеме МР.

Сравнение по критериям эффективности и токсичности двух комбинаций, использованных нами в качестве первой линии химиотерапии, показало, что наиболее эффективна комбинация МСР, но и осложнения при ней встречаются чаще.

Мы считаем, что наиболее эффективны при ГРПЖ комбинации на основе доцетаксела в первой линии. Оправдано применение этих комбинаций и в качестве химиотерапии второй линии после неудачи лечения митоксантроном. При исследовании комбинаций с использованием митоксантрона как первой линии лечения ГРПЖ выявлена сравнительно высокая эффективность комбинации МСР. Если в процессе лечения возникнут токсические осложнения, из этой схемы можно исключить цисплатин, тогда лечение будет продолжено по схеме МР.

Литература

1. Бухаркин Б.В. Лечение гормонорефрактерного рака предстательной железы // Матвеев Б.П. (ред.). Клиническая онкоурология. — М., 2003. — С. 593—596.
2. Graft N., Shostac Y., Carey M. et al. A

- mechanism for hormone-independent prostate cancer through modulation of androgen receptor signaling by the HER-2/neu tyrosine kinase // Nature Med. — 1999. — Vol. 5, № 3. — P. 280—285.
3. Green S., Furr B. Prospects for the

- treatment of endocrine-responsive tumors // Endocr. Relat. Cancer. — 1999. — Vol. 6, № 3. — P. 349—371.
4. Lein M., Yung K., Dinh L.K. et al. Synthetic inhibitor of metalloproteinases (batimastat) reduces prostate cancer growth

- in an orthotopic rat model // Prostate. — 2000. — Vol. 43, № 2. — P. 77–82.
5. Petrylak D.P. Chemotherapy for advanced hormone refractory prostate cancer // Urology. — 1999. — Vol. 54. — P. 30–35.
6. Primo L.N., Meyers F.K. Treatment options in androgen-independent prostate cancer // Cancer Invest. — 1999. — Vol. 17, № 2. — P. 137–144.
7. Rosenthal M.A. Advances in the management of prostate cancer // Austral. & N.Z. J. Med. — 2000. — Vol. 30, № 5. — P. 593–599.
8. Tannock I.F., Osoba D., Stockier M.R. et al. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points // J. Clin. Oncol. — 1996. — Vol. 14 — P. 1756–1764.
9. Kantoff P.W., Halabi S., Conoway 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.
10. Hudes G.R. Estramustine-based chemotherapy // Semin. Urol. Oncol. — 1997. — Vol. 15. — P. 13–19.
11. Haas N., Garay C., Roth B. et al. Weekly paclitaxel by 3 hour infusion plus oral estramustine in metastatic HRPc // Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. — 1999. — Vol. 40. — P. 88 (Abstr. 340).
12. Hudes G.R., Nathan F., Khater C. et al. Phase II trial of 96 hour paclitaxel plus oral estramustine phosphate in metastatic hormone-refractory prostate cancer // J. Clin. Oncol. — 1997. — Vol. 15. — P. 3156–3163.
13. Hudes G.R., Manola J., Convooy J. et al. Phase II study of weekly paclitaxel by 1-hour infusion plus reduced-dose oral estramustine in metastatic hormone-refractory prostate carcinoma: a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group // Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. — 2001. — Vol. 42. — P. 177 (Abstr. 697).
14. Kelly K., Gaudin P., Slovin S. et al. Paclitaxel, estramustine and carboplatin in patients with advanced prostate cancer // J. Urol. — 1999. — Vol. 161. — P. 174 (Abstr. 683).
15. 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. — Vol. 17, № 6. — P. 1664–1671.
16. Natale R., Zaretsky S. Phase I/II trial of estramustine and taxotere in patients with hormone refractory prostate cancer // Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. — 1999. — Vol. 40. — P. 339 (Abstr. 1343).
17. Petrylak D.P., Macarthur R.B., O'Connor J. et al. Phase I trial of docetaxel with estramustine in androgen-independent prostate cancer // J. Clin. Oncol. — 1999. — Vol. 17. — P. 958–967.
18. Savarese D.M., Talpin 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. — Vol. 26. — P. 39–44.
19. Ellerhorst J.A., Tu S.M., Amato R.J. et al. Phase II trial of alternating weekly chemohormonal therapy for patients with androgen-independent prostate cancer // Clin. Cancer Res. — 1997. — Vol. 3. — P. 2371–2376.
20. Eisenberger M.A., De Wit R., Berry W. et al. A multicenter phase III comparison of docetaxel + prednisone and mitoxantrone + prednisone in patients with hormone-refractory prostate cancer // Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. — 2004. — Vol. 45. — P. 5 (Abstr. 4).
21. Petrylak D.P., Tangen C., Hussain M. et al. SWOG 99-16: Randomized phase III trial of docetaxel/estramustine versus mitoxantrone/prednisolone in men with androgen independent prostate cancer // Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. — 2004. — Vol. 45. — P. 5 (Abstr. 3).
22. Yagoda A., Petrylak D. Cytotoxic chemotherapy for advanced hormone resistant prostate cancer // Cancer (Philad.). — 1993. — Vol. 71. — P. 1098–1109.

Применение антиандрогенов в монорежиме при лечении рака предстательной железы

Б.В. Бухаркин, А.А. Аксенов

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, ФУВ ГОУ ВПО РГМУ

В 2003 г. злокачественными новообразованиями мочевых и мужских половых органов в России заболело 43 тыс. человек. В структуре онкологической заболеваемости на долю урологических локализаций приходится 9,4%. При этом около 68% составляет рак органов мочевыделительной системы и 32% — рак предстательной железы (РПЖ). Эта локализация находится на 4-м месте после рака легкого, желудка и кожи. Прирост абсолютного числа заболевших в 2003 г. составил 104% по сравнению с 1993 г. [1].

Одним из основных видов лечения РПЖ является гормональная терапия. На стадии генерализованного опухолевого процесса гормонотерапия является ведущим и наиболее эффективным вариантом лечения, позволяющим добиваться ремиссии и стабилизации заболевания у большинства больных. При локализованном и местно-рас-

пространенном РПЖ гормональная терапия может применяться как самостоятельный метод лечения, но чаще используется комбинированное лечение, включающее в себя сочетание гормональной и лучевой терапии либо оперативного вмешательства. В настоящее время существует несколько различных режимов и схем комбинированного лечения с применением гормональной терапии. Основной целью неoadъювантной и адъювантной гормонотерапии является увеличение общей и безрецидивной выживаемости больных РПЖ, но в различных ситуациях гормонотерапия решает неодинаковые задачи [2].

Одним из ключевых звеньев в гормональной терапии РПЖ являются нестероидные антиандрогены. Препараты этой группы применяются как самостоятельно, так и в комбинациях с другими препаратами. В эту группу входят бикалутамид, флутамид и