

Сравнительный анализ результатов постоянной и интермиттирующей гормонотерапии распространенного рака предстательной железы

Э.Р. Бабаев¹, В.Б. Матвеев², М.И. Волкова²

¹Онкологический диспансер №4 ЮАО; ²отделение урологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Контакты: Эдуард Рафаилович Бабаев Edbabaev@yandex.ru

Цель исследования — сравнение результатов проведения постоянной и интермиттирующей гормонотерапии (ГТ) у неоперированных больных распространенным раком предстательной железы (РПЖ).

Материалы и методы. В исследование включены 113 больных верифицированным РПЖ cT2b–4N0–1M0–1. Медиана возраста пациентов составила $70 \pm 7,3$ года. Медиана концентрации простатического специфического антигена (ПСА) до лечения — 309,8 нг/мл. Категория cT2 диагностирована у 12 (10,6%), cT3 — у 85 (75,2%), cT4 — у 16 (14,2%), cN+ — у 32 (28,3%), M+ — у 74 (65,5%) больных. Медиана исходного показателя Глисона $(3,0 \pm 0,8) + (4,0 \pm 0,9) = 7,0 \pm 1,7$. Все пациенты получали немедленную ГТ: кастрационное лечение проведено у 2 (1,8%), максимальная андрогенная блокада — 96 (85%), монотерапия антиандрогенами — 15 (13,3%) больным. В 100 (70,8%) случаях использовали постоянный, в 33 (29,2%) — интермиттирующий режим лечения. Медиана наблюдения составила $31,9 \pm 17,7$ мес.

Результаты. Интермиттирующий режим ГТ ассоциирован с достоверным увеличением общей выживаемости по сравнению с таковой при постоянном лечении (медианы $57,8 \pm 11,6$ и $25,2 \pm 2,8$ мес соответственно, $p = 0,031$). Преимущество общей выживаемости сохранялось в группе плохого прогноза (наличие боли в костях и/или показатель ПСА ≥ 100 нг/мл и/или cT4 и/или M+). В группе хорошего прогноза (отсутствие боли в костях, уровень ПСА < 100 нг/мл, cT $< T4$, M0) режим ГТ на выживаемость не влиял. Импотенцию на фоне прерывистого лечения отмечали реже, чем при осуществлении постоянной абляции (68,2 и 96,2% соответственно, $p = 0,002$). Зависимости частоты возникновения других осложнений от режима ГТ не выявлено. Достоверной разницы показателей качества жизни между группами до лечения и на фоне его проведения не зарегистрировано. Средняя стоимость одного года прерывистого лечебного курса была достоверно ниже, чем при лечении в постоянном режиме (50 586,7 и 72 996,0 руб. соответственно, $p < 0,0001$).

Выводы. Применение интермиттирующей ГТ не приводит к клинически значимому ухудшению качества жизни, способствует улучшению сексуальной функции и является экономически целесообразным. В группе плохого прогноза проведение прерывистого лечения обуславливает достоверное увеличение времени до гормонорефрактерности и уровня общей выживаемости по сравнению с данными показателями при использовании постоянного режима. Среди больных с хорошим прогнозом в отношении общей выживаемости интермиттирующая терапия не уступает постоянной андрогенной абляции.

Ключевые слова: распространенный рак предстательной железы, гормонотерапия, постоянный режим, интермиттирующий режим

Comparative analysis of the results of continuous and intermittent hormone therapy for disseminated prostate cancer

E.R. Babaev¹, V.B. Matveev², M.I. Volkova²

¹Cancer Dispensary Four, South Administrative District;

²Department of Urology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Objective: to compare the results of continuous and intermittent hormone therapy (HT) in unselected patients with disseminated prostate cancer (PC).

Subjects and methods. The study enrolled 113 patients with verified stage cT2b–4N0–1M0–1 PC. The median age of the patients was 70 ± 7.3 years. The median pretreatment concentration of prostate-specific antigen (PSA) was 309.8 ng/ml. The cT2 category was diagnosed in 12 (10.6%) patients, cT3 in 85 (75.2%), cT4 in 16 (14.2%), cN+ in 32 (28.3%), and M+ in 74 (65.5%). At baseline, the median Gleason grade was $(3.0 \pm 0.8) + (4.0 \pm 0.9) = 7.0 \pm 1.7$. All the patients received immediate HT: castration therapy was performed in 2 (1.8%) patients, maximal androgen blockade in 96 (85%), and antiandrogen monotherapy in 15 (13.3%). Continuous and intermittent treatment regimens were used in 100 (70.8%) and 33 (29.2%) cases, respectively. The median follow-up was 31.9 ± 17.7 months.

Results. The intermittent HT regimen was associated with a significant increase in overall survival versus that during continuous treatment (medians 57.8 ± 11.6 and 25.2 ± 2.8 months, respectively; $p = 0.031$). Overall survival benefit remained in the poor prognosis (bone pain and/or a PSA of ≥ 100 ng/ml and/or cT4 and/or M+) group. The HT regimen failed to affect survival in the good prognosis (no bone pain, a PSA of < 100 ng/ml, cT $< T4$, M0) group. Impotence was less common during intermittent treatment than during continuous ablation (68.2 and 96.2%, respectively; $p = 0.002$). No relationship was found between the incidence of other complications and the HT regimen. There

was no significant difference between the groups in quality-of-life indicators before and during treatment. The average cost of an intermittent course of therapy per year was significantly lower than that of a continuous course (50586.7 and 72996.0 rubles, respectively; $p < 0.0001$).

Conclusions. Intermittent HT fails to result in a clinically relevant worsening of the quality of life, promotes better sexual function, and is economically expedient. In the poor prognosis group, intermittent treatment causes a significant increase in the time to hormone refractoriness and in overall survival rates as compared with these indicators when the continuous regimen is used. Intermittent therapy is as good as continuous ablation for overall survival among the good prognosis patients.

Key words: disseminated prostate cancer, hormone therapy, continuous regimen, intermittent regimen

Введение

При распространенном раке предстательной железы (РПЖ) гормонотерапия (ГТ) является единственным методом лечения, позволяющим улучшить исход заболевания благодаря увеличению времени до прогрессирования, снижению интенсивности симптомов и предотвращению развития осложнений опухолевого процесса [1]. ГТ не оказывает влияния на общую выживаемость (ОВ), следовательно, ее можно отнести к разряду паллиативных методов [2]. В связи с этим первостепенное значение при выборе лечебной тактики приобретают такие факторы, как токсичность и экономическая целесообразность. По данным рандомизированных исследований, применение интермиттирующего режима ГТ позволяет снизить частоту возникновения осложнений и уменьшить стоимость лечения без ущерба для ОВ [3–10]. Тем не менее общая популяция больных РПЖ по ряду показателей не сопоставима с когортой пациентов, вошедших в завершённые клинические исследования, включение в которые происходило согласно жестким критериям отбора. В связи с этим актуальным представляется проведение сравнительного анализа эффективности, токсичности и стоимости постоянного и интермиттирующего режимов эндокринного лечения у неопределённых больных РПЖ.

Материалы и методы

В исследование включены 113 больных распространенным РПЖ cT2b–4N0–1M0–1, получавших гормональное лечение в Онкологическом диспансере №4 Южного административного округа Москвы в период с июля 2001 г. по декабрь 2008 г. Медиана возраста пациентов — $70 \pm 7,3$ года (55–88 лет). Средняя концентрация простатического специфического антигена (ПСА) до лечения составила 309,8 (9,9–4069) нг/мл: < 100 — у 63 (55,8%), ≥ 100 — у 50 (44,2%) больных. По классификации ВОЗ TNM (2002) категория cT расценена как cT2 у 12 (10,6%), cT3 — у 85 (75,2%), cT4 — у 16 (14,2%) пациентов из 113. Метастазы выявлены в 79 (69,9%) случаях: cN+ — у 32 (28,3%), M+ — у 74 (65,5%) больных. Во всех наблюдениях до начала лечения верифицирована аденокарцинома. Медиана исходного показателя Глисона — $(3,0 \pm 0,8) + (4,0 \pm 0,9) = 7,0 \pm 1,7$; уровень Глисона < 7 имел место у 45 (39,8%), ≥ 7 — у 68 (60,2%) пациентов.

Во всех случаях сразу после установления диагноза распространенного РПЖ больным начато проведение

гормонального лечения. Только кастрационную терапию получали 2 (1,8%), максимальную андрогенную блокаду (МAB) — 96 (85%), монотерапию антиандрогенами — 15 (13,3%) из 113 пациентов. В 100 (70,8%) случаях был использован постоянный, в 33 (29,2%) — интермиттирующий режим гормонального лечения. Под интермиттирующей ГТ подразумевали осуществление индукционной андрогенной абляции с последующей отменой лечения в случае снижения показателя ПСА до < 4 нг/мл или на $\geq 90\%$ от исходного уровня. Проведение ГТ возобновляли при повышении концентрации ПСА до ≥ 20 нг/мл или на $\geq 90\%$ по сравнению с достигнутым надиром. Лечение вновь прерывали после снижения уровня ПСА и возобновляли при повышении его до указанных выше значений. Когорты, в которых применяли различные режимы ГТ, были несопоставимы по ряду признаков (табл. 1). Медиана возраста пациентов в группе постоянной ГТ составила $69,9 \pm 7,7$, в группе интермиттирующей ГТ — $71,1 \pm 5,9$ года ($p = 0,454$), медиана уровня ПСА — $393,7 \pm 704,5$ и $106,3 \pm 191,9$ нг/мл соответственно.

Среди пациентов, получавших интермиттирующую андрогенную абляцию, отмечен достоверно более низкий исходный уровень ПСА ($p = 0,023$), также преобладало число больных с концентрацией ПСА < 100 нг/мл ($p = 0,016$), категорией M0 ($p = 0,038$) и суммой баллов Глисона < 7 ($p = 0,007$). Это объясняется селекцией пациентов с более благоприятным прогнозом для проведения ГТ в прерывистом режиме. Медиана наблюдения составила $31,9 \pm 17,7$ (1–83) мес. Продолжительность жизни оценивали начиная с первого дня лечения РПЖ до последнего дня наблюдения или смерти. Выживаемость рассчитывали по методу Каплана–Майера, различия выживаемости определяли с помощью log-rank теста. Для выявления прогностически значимых для выживаемости факторов использовали одно- и многофакторный регрессионный анализ Сох. Изучение качества жизни проведено у 30 больных (15 получали постоянную, 15 — интермиттирующую ГТ) путем анкетирования до лечения и через 3 мес после его начала при помощи русской версии опросника EORTC QLQ-C30 (версия 3).

Для расчета социально-экономической эффективности ГТ использованы усредненный прейскурант лечебно-диагностических процедур урологических клиник Москвы и усредненная закупочная стоимость гормональных препаратов.

Таблица 1. Сравнительная характеристика больных распространенным РПЖ, получавших постоянную и интермиттирующую ГТ

Показатель	Постоянная ГТ (n = 80)		Интермиттирующая ГТ (n = 33)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Уровень ПСА, нг/мл:					
< 100	39	48,8	24	72,7	0,023
≥ 100	41	51,3	9	27,3	0,016
cT2	9	11,3	3	9,1	0,242
cT3	57	71,3	28	84,8	
cT4	14	17,5	2	6,1	
cN1	23	28,8	9	27,3	0,534
cM+	57	71,3	17	51,1	0,038
cT3–4N0M0	20	25	14	42,4	0,550
cT2–4N+ и/или M+	60	75	19	57,6	
Сумма Глисона, баллы:					
< 7	25	31,3	20	60,6	0,007
≥ 7	55	68,7	13	39,4	

Результаты

В группе интермиттирующей терапии медиана числа лечебных циклов составила $4 \pm 2,1$ (2–10). Длительность лечебного цикла колебалась от $6 \pm 2,3$ до $12 \pm 3,2$ мес. Время вне лечения составляло в среднем $56,5 \pm 8,6\%$ продолжительности цикла ГТ.

Через 3 мес после начала андрогенной абляции в 98 (98,2%) наблюдениях зарегистрировано снижение уровня ПСА. Медиана надир ПСА составила $0,65 \pm 62,3$ (0,00–562,01) нг/мл: < 4 нг/мл — у 79 (69,9%), ≥ 4 — у 34 (30,1%) пациентов. Факторами неблагоприятного прогноза снижения уровня ПСА < 4 нг/мл являлись исходный уровень маркера ≥ 100 нг/мл ($p=0,015$) и наличие регионарных и/или отдаленных метастазов ($p=0,019$).

В группе больных, получавших интермиттирующую ГТ, снижение маркера до < 4 нг/мл отмечалось значительно чаще, чем при использовании постоянного режима абляции: в 30 (90,9%) и 49 (61,3%) случаях соответственно ($p=0,005$). Наиболее вероятным объяснением данного факта служит преобладание среди пациентов, подвергнутых прерывистому лечению, исходного показателя ПСА < 100 нг/мл, что является доказанным фактором благоприятного прогноза снижения маркера.

Пятилетняя беспрогрессивная выживаемость, выживаемость без гормонорефрактерности, специфическая выживаемость и ОВ составили 29,7; 31,8; 39,3 и 26% соответственно. В многофакторном анализе продемонстрировано неблагоприятное влияние на ОВ таких признаков, как наличие боли в костях, категории cT4

и M+, надир ПСА ≥ 4 нг/мл ($p<0,05$) и исходный уровень ПСА ≥ 100 нг/мл ($p=0,057$). Выделены группы: 1) хорошего прогноза (отсутствие боли в костях, концентрация ПСА < 100 нг/мл, cT<T4, M0); 2) плохого прогноза (наличие боли в костях и/или показатель ПСА ≥ 100 нг/мл и/или cT4 и/или M+). Медиана ОВ в группах составила $39,8 \pm 3,9$ и $29,8 \pm 4,2$ мес соответственно ($p=0,048$).

Выживаемость без прогрессирования, выживаемость без гормонорефрактерности, специфическая выживаемость и ОВ в группе интермиттирующей терапии оказались достоверно выше, чем среди больных, получавших постоянную андрогенную абляцию (табл. 2).

Таблица 2. Однолетняя выживаемость (%) больных РПЖ T2–4N0/+M0/+ в зависимости от режима ГТ

Однолетняя выживаемость	ГТ		p	
	постоянная (n=80)	интермиттирующая (n=33)	ОФ	МФ
Беспрогрессивная	69 (18±4,4)	93,6 (58±8,8)	0,001	0,052
Без гормонорефрактерности	69 (18±4,4)	93,6 (58±8,8)	0,001	0,010
Специфическая	87,1 (29,8±4,7)	96,7 (82,9±0)	<0,0001	0,010
Общая	85 (25,2±2,8)	90,9 (57,8±11,6)	0,001	0,031

Проведен сравнительный анализ результатов различных режимов эндокринного лечения в группах хорошего и плохого прогноза. Соответствующие подгруппы, получавшие постоянную ($n=16$ и $n=64$ соответственно) и интермиттирующую ($n=12$ и $n=21$) ГТ, оказались сопоставимы по всем признакам, кроме числа больных. Стратификация результатов по принадлежности к прогностической группе показала отсутствие различий выживаемости между больными группы хорошего прогноза в зависимости от режима проведенной ГТ (рис. 1).

В группе плохого прогноза интермиттирующий режим оказался ассоциирован с достоверным увеличением выживаемости без прогрессирования, что транслировалось в преимущество выживаемости без гормонорефрактерности, специфической выживаемости и ОВ (рис. 2).

Значимых различий частоты возникновения осложнений ГТ, применявшейся в постоянном и интермиттирующем режимах, не зарегистрировано. Жалобы на импотенцию реже предъявляли пациенты, получавшие прерывистое лечение (за счет восстановления потенции в периоды без терапии) по сравнению с больными группы постоянной абляции (68,2 и 96,2% соответственно, $p=0,002$). Различий частоты развития приливов (53,8 и 48,5%, $p=0,381$), гинекомастии (43,8 и 57,6%, $p=0,129$) и гепатотоксичности (0 и 3% соответственно, $p=0,292$) между группами не отмечено. Риск смерти от сердечно-сосудистых осложнений на фоне постоянной и интермиттирующей

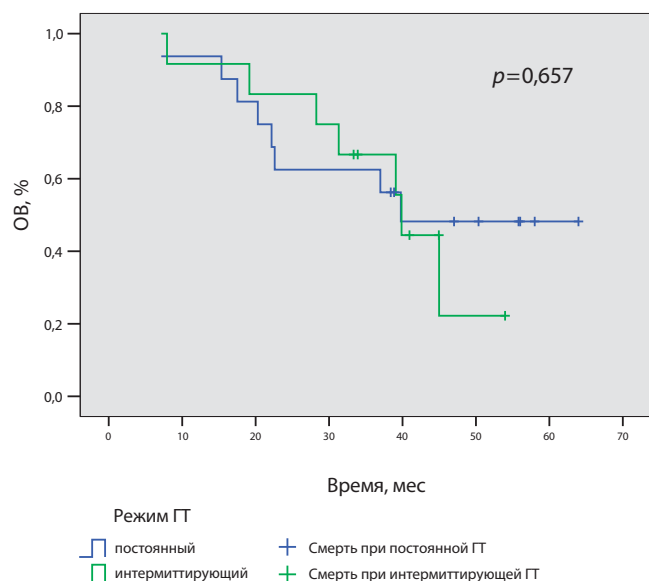


Рис. 1. ОВ больных распространенным РПЖ группы хорошего прогноза в зависимости от режима ГТ

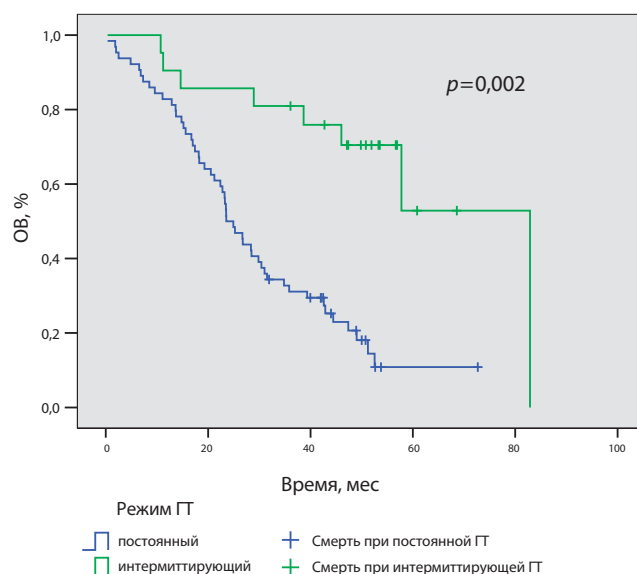


Рис. 2. ОВ больных распространенным РПЖ группы плохого прогноза в зависимости от режима ГТ

шей ГТ достоверно не различался (15 и 39,3% соответственно, $p=0,570$).

Показатели качества жизни, отражающие общее состояние здоровья, функциональной активности и интенсивности симптомов заболевания, до начала лечения не различались между группами пациентов, которым планировалось проведение ГТ в различных режимах ($p>0,05$).

Проведение ГТ в постоянном режиме способствовало значимому улучшению общего состояния здоровья по сравнению с состоянием до лечения ($61,8 \pm 17,2$ и $76,6 \pm 19,3\%$ соответственно, $p=0,035$). Существенных изменений показателей по функциональным шкалам на фоне терапии в данной группе не обнаружено ($p>0,05$). Зарегистрировано значимое снижение проявлений слабости (с $11,8 \pm 12,2$ до $7,3 \pm 5,7\%$, $p=0,010$) и интенсивности боли (с $19,5 \pm 23,3$ до $4,9 \pm 13,3\%$, $p=0,044$) на фоне постоянного лечения. Интермиттирующая ГТ также ассоциирована с достоверным улучшением общего состояния больных распространенным РПЖ (с $69,6 \pm 14,5$ до $80,7 \pm 8,9\%$, $p=0,019$). Других статистически значимых изменений показателей по функциональным и симптомным шкалам в группе не наблюдалось (табл. 3).

Показатели качества жизни, отражающие общее состояние здоровья, функциональной активности и интенсивности симптомов заболевания, не различались между группами пациентов через 3 мес после начала ГТ в постоянном или интермиттирующем режимах ($p>0,05$).

Средняя стоимость 1 мес постоянной и интермиттирующей ГТ достоверно не различалась (6957,4 и 7178,1 руб. соответственно, $p=0,830$). Средняя стоимость 1 года прерывистого лечебного курса оказалась достоверно ниже, чем у лечения в постоянном режиме (50 586,7 и 72 996,0 руб. соответственно, $p<0,0001$).

Обсуждение

ГТ, вызывающая блокаду андрогенной стимуляции опухоли, является единственным эффективным методом лечения распространенного РПЖ [1]. В наше исследование вошли 113 пациентов, страдающих аденокарциномой предстательной железы T×N+ и/или T×N×M+, которым амбулаторно было проведено эндокринное лечение.

Одним из путей улучшения качества жизни больных, получающих ГТ, является применение интермиттирующей андрогенной блокады. В нашем исследовании приняли участие 33 пациента, которым проводили прерывистую андрогенную абляцию. Данная группа была сопоставима с когортой больных, получавших ГТ в постоянном режиме ($n=80$) по таким признакам, как исходный уровень ПСА, категория M+ и сумма Глисона, что объясняется селекцией пациентов с более благоприятным прогнозом для проведения интермиттирующего лечения. Это заставляет с осторожностью относиться к полученным результатам.

В группе интермиттирующей терапии длительность лечебного цикла составляла 6–12 мес, при этом около 57% продолжительности цикла ГТ проходило вне лечения. Аналогичные показатели опубликованы J.de Leval et al. [6], в работе которых ($n=68$) медиана продолжительности терапии равнялась 9,5 мес, а время без лечения в среднем составляло 59,5% длительности цикла.

В группе пациентов, получавших интермиттирующую ГТ, снижение маркера до уровня <4 нг/мл отмечали значительно чаще, чем при использовании постоянного режима абляции ($p=0,005$). Наиболее вероятным объяснением данного факта служит преобладание среди больных, подвергнутых прерыви-

Таблица 3. Показатели качества жизни больных распространенным РПЖ до и во время ГТ в постоянном и интермиттирующем режимах по шкале EORTC QLQ-C30

Показатель	Постоянная ГТ (n = 15)			Интермиттирующая ГТ (n = 15)		
	до лечения	во время лечения	p	до лечения	во время лечения	p
Общее состояние здоровья QL2	61,8 ± 17,2	76,6 ± 19,3	0,035	69,6 ± 14,5	80,7 ± 8,9	0,019
Функционирование:						
физическое (PF2)	61,8 ± 14,3	66,4 ± 12,6	0,366	66,3 ± 11,7	70,7 ± 7	0,217
ролевое (RF2)	73,1 ± 12,9	76,1 ± 11,6	0,519	71,8 ± 13,1	75,6 ± 13,5	0,447
эмоциональное (EF)	78,7 ± 12,9	80,7 ± 11,3	0,646	83,5 ± 9,6	83,1 ± 9,9	0,927
когнитивное (CF)	80,8 ± 10,6	79,9 ± 10,1	0,821	87,9 ± 5,5	86,6 ± 7,4	0,581
социальное (SF)	79,3 ± 10,4	79,9 ± 10,5	0,972	83,3 ± 9,9	83 ± 10	0,986
Слабость (FA)	11,8 ± 12,2	7,3 ± 5,7	0,010	13,7 ± 5,5	4,4 ± 3,7	0,169
Тошнота и рвота (NV)	0,93 ± 1,5	0,7 ± 1,2	0,597	1 ± 0,1	0	—
Боль (PA)	19,5 ± 23,3	4,9 ± 13,3	0,044	18,8 ± 14,3	2,4 ± 6,1	0,326
Одышка (DY)	5,7 ± 8,8	5,1 ± 8,4	0,847	2 ± 07	0,1 ± 0,3	0,568
Бессонница (SL)	9,7 ± 12,4	8,7 ± 12,2	0,933	1,8 ± 3,4	3,1 ± 8,1	0,890
Потеря аппетита (AP)	3,1 ± 7	2,6 ± 5,9	0,824	2 ± 4,1	1,8 ± 3,7	0,931
Запор (CO)	4,1 ± 6,2	3,7 ± 5,8	0,856	4,9 ± 8,7	1,8 ± 3,7	0,935
Диарея (DI)	2,9 ± 8,5	3,1 ± 9,2	0,935	1,7 ± 4,5	1,8 ± 4,3	0,915
Финансовые трудности (FI)	4,7 ± 8,8	4,1 ± 7,8	0,861	6,4 ± 11,2	6,9 ± 12,2	0,497

Примечание. Представлено число баллов (медиана).

стому лечению, исходного уровня ПСА < 100 нг/мл, что является доказанным фактором благоприятного прогноза снижения маркера.

Медиана ОВ наших больных в группе интермиттирующей терапии оказалась достоверно больше, чем среди пациентов, получавших постоянную андрогенную абляцию (58 и 25 мес соответственно, $p=0,031$). С учетом исходной неоднородности групп больных мы предположили, что подобные результаты отражают селекцию пациентов с хорошим прогнозом для интермиттирующей андрогенной блокады. Для того чтобы выявить истинные различия выживаемости в зависимости от режима ГТ, был проведен анализ результатов в прогностических подгруппах. При этом продемонстрировано отсутствие разницы показателей ОВ среди пациентов с хорошим прогнозом. В группе плохого прогноза медиана ОВ оказалась достоверно больше у пациентов, которым проводили терапию в интермиттирующем режиме, по сравне-

нию с больными, получавшими постоянную андрогенную депривацию.

Проведение интермиттирующей андрогенной блокады, по мнению ряда авторов, может отсрочить развитие гормонорефрактерной стадии опухолевого процесса и, как следствие, возникновение смерти от РПЖ [11]. В нашей серии наблюдений в группе плохого прогноза выживаемость без гормонорефрактерности при проведении интермиттирующей терапии была выше, чем среди больных, получавших постоянную андрогенную абляцию, что в дальнейшем транслировалось в преимущество ОВ. При медиане наблюдения 32 мес в группе хорошего прогноза выживаемость без гормонорефрактерности не зависела от режима лечения. Не исключено, что для реализации различий времени до гормонорефрактерности и смерти в группе хорошего прогноза необходим больший срок наблюдения.

В большинстве исследований различий в выживаемости при использовании интермиттирующего

и постоянного режимов ГТ при распространенном РПЖ не выявлено [4, 8–10]. Однако в отдельных работах указано, что прерывистая ГТ может приводить к росту продолжительности жизни [6, 7]. Для получения окончательного ответа на вопросы, касающиеся увеличения времени до гормонорефрактерности при использовании интермиттирующей андрогенной блокады, необходимо продолжение исследований. В настоящее время на основании собственных результатов и данных литературы мы можем обоснованно полагать, что прерывистый режим как минимум не уступает постоянному в отношении выживаемости. Значимых различий частоты развития осложнений ГТ, применявшейся в постоянном и интермиттирующем режимах, не зарегистрировано. Жалобы на импотенцию реже предъявляли пациенты, получавшие прерывистое лечение, по сравнению с больными группы постоянной абляции. По данным наиболее репрезентативного рандомизированного исследования, в котором сравнивали эффективность интермиттирующей и постоянной ГТ ($n=625$), явления токсичности были более выраженными при постоянной абляции; интермиттирующий режим ассоциирован с лучшей сексуальной функцией [10].

В нашей серии наблюдений риск смерти от сердечно-сосудистых осложнений на фоне постоянной и интермиттирующей ГТ значимо не различался. Это противоречит результатам протокола C. da Silva et al. [10], в котором зарегистрирована большая частота смертей от кардиоваскулярных осложнений на фоне постоянной ГТ по сравнению с интермиттирующей.

В нашем исследовании не выявлено достоверных различий исходных показателей качества жизни между группами. Применение как постоянного, так и интермиттирующего режимов ГТ достоверно спо-

собствовало улучшению общего состояния здоровья пациентов. Степень изменения качества жизни от режима лечения не зависела.

По некоторым данным, периодическая отмена эндокринной терапии позволяет снизить стоимость лечения [11]. В нашем исследовании средняя стоимость однолетнего прерывистого лечебного курса закономерно оказалась меньше по сравнению с лечением в постоянном режиме.

Некоторые вопросы, касающиеся проведения прерывистой андрогенной абляции, остаются нерешенными. Так, не определены критерии отбора кандидатов для проведения интермиттирующей ГТ. Остается неясным, возможно ли использование агонистов релизинг-гормона лютенизирующего гормона в монорежиме, поскольку завершённые исследования были основаны на использовании МАБ. Также эмпирическими остаются длительность индукции и пороговый уровень ПСА, служащий показанием к возобновлению лечения. Все это требует продолжения тщательного изучения применения интермиттирующей ГТ при распространенном РПЖ.

Заключение

Проведение ГТ в интермиттирующем режиме не приводит к клинически значимому ухудшению качества жизни, способствует улучшению сексуальной функции и является экономически целесообразным. В группе плохого прогноза проведение прерывистого лечения достоверно сопровождается увеличением времени до гормонорефрактерности и уровня ОВ по сравнению с данными показателями при использовании постоянного режима. Среди больных с хорошим прогнозом в отношении ОВ интермиттирующая терапия не уступает постоянной андрогенной абляции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Матвеев Б.П., Бухаркин Б.В., Матвеев В.Б. Рак предстательной железы. М., 1999.
2. Heidenreich A., Aus G., Bolla M. et al. EAU guidelines on prostate cancer. Eur Urol 2008;53:68–80.
3. Pether M., Goldenberg S.L. Intermittent androgen suppression. BJU Int 2004; 93(3):258–61.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. Tunn U.W., Canepa G., Hillger H., Fuchs W. Intermittent androgen deprivation in patients with PSA relapse after radical prostatectomy – final results of a European randomized prospective phase-III clinical trial, AUO study AP 06/95, EC 507. American Urological Association 2007; abstr 600.
8. Miller K., Steiner U., Lingnau A. et al. Randomised prospective study of intermittent versus continuous androgen suppression in advanced prostate cancer. J Clin Oncol 2007;Part 1;25(18):abstr 5015.
9. Irani J., Celhay O., Hubert J. et al; Association for Research in Urological Oncology. Continuous versus six months a year maximal androgen blockade in the management of prostate cancer: a randomised study. Eur Urol 2008;54(2):382–91.
10. 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 III study of the South European Urooncological Group. Eur Urol 2009;55(6):1269–77.
11. 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.