**Роль максимальной андрогенной блокады в лечении больных диссеминированным раком предстательной железы**

Рак предстательной железы (РПЖ) является одной из наиболее распространенных форм злокачественных опухолей у мужчин. В связи с особенностями клинического течения и несовершенством ранней диагностики от 60 до 80% больных РПЖ при первичном обращении имеют метастазы. Для повышения эффективности лечения и улучшения качества жизни этой группы больных в последние годы разработаны новые гормональные препараты, среди которых внимание клиницистов привлекают антиандрогены и аналоги гонадотропин-рилизинг гормона, а также их комбинация, получившая название "максимальная андрогенная блокада" (МАБ). Опыт лечения пациентов с диссеминированным РПЖ с использованием МАБ показал высокую эффективность данной комбинации, практическое отсутствие побочных проявлений, что позволяет рекомендовать МАБ в качестве первой линии гормонального лечения данного контингента больных.

РПЖ является одной из наиболее распространенных форм злокачественных опухолей у мужчин. Ежегодно в Европе регистрируется не менее 80 000 новых случаев заболевания. По данным S.L. Parker и соавт., 1996 [9], в США РПЖ в настоящее время является самой распространенной опухолью у мужчин, заболеваемость - 317 000 новых случаев в год, смертность - 41 400.
   В России просматривается явная тенденция к увеличению заболеваемости и смертности от РПЖ. Так, если в 1989 г. заболеваемость РПЖ составляла 8, 4 на 100 000 населения, то в 1996 г. этот показатель равнялся 11, 3. Показатель смертности в эти годы составлял 6, 5 и 7, 7 на 100 000 населения соответственно. Таким образом, темп прироста заболеваемости в период с 1989 по 1996 г. составил 34,5%, а смертности - 18,5%. Следует подчеркнуть, что по величине прироста заболеваемости РПЖ стоит на втором месте среди онкологических заболеваний, уступая лишь меланоме кожи и оставляя далеко за собой такие заболевания, как рак желудка (12-е место) и рак легкого (9-е место) (Н.Н. Трапезников, Е.М. Аксель, 1997) [2].
   РПЖ чаще всего наблюдается у мужчин старше 50 лет; более 80% всех случаев этого заболевания приходится на мужчин старше 65 лет; средний возраст первичного выявления рака этой локализации составляет 70 - 72 года.
   В связи с особенностями клинического течения и несовершенством ранней диагностики от 60 до 80% больных РПЖ при первичном обращении имеют метастазы.

|  |
| --- |
| **Таблица 1. Методы андрогенной блокады**1. Билатеральная орхидэктомия    2. Эстрогенная терапия    3. "Чистые" антиандрогены    4. Стероидные антиандрогены    5. Агонисты (аналоги) ЛГРГ   6. Орхидэктомия + антиандрогены    7. Антиандрогены + эстрогены    8. Агонисты (аналоги) ЛГРГ + антиандрогены |

   В России летальность на 1-м году жизни после установления диагноза составляет 32%, что свидетельствует о крайне низкой выявляемости начальных стадий заболевания (В. В. Двойрин и соавт., 1995) [1].
   Выбор методов лечения диссеминированного РПЖ и их последовательность зависят от общего состояния больного и чувствительности опухоли к тому или иному воздействию. Суть лечебных мероприятий состоит в максимальном снижении концентрации эндогенного тестостерона - так называемой андрогенной блокаде. Возможные методы достижения андрогенной блокады представлены в табл. 1.
   Начало эры гормонального лечения РПЖ приходится на 40-е годы текущего столетия. После серии известных работ Huggins и Hodges (1939 - 1941 гг. ) [6] долгое время наиболее распространенным методом лечения РПЖ всех стадий являлась эстрогенотерапия и/или билатеральная орхидэктомия. Хороший клинический эффект при лечении РПЖ с помощью кастрации и эстрогенов обусловил широкое распространение этого метода. Благодаря успехам гормонотерапии другие методы лечения были надолго оттеснены на второй план. Основное место в гормонотерапии отводилось синтетическим аналогам женских половых гормонов - эстрогенам.
   По данным различных статистик, 5-летняя выживаемость больных РПЖ, леченных эстрогенами, в зависимости от стадии составляет от 18 до 62%. Однако эстрогенотерапия имеет ряд весьма существенных недостатков, а именно: осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, свертывающей системы крови, угнетение иммунитета. Больные погибают именно от осложнений, связанных с применением синтетических препаратов эстрогенного действия.
   Данные литературы свидетельствуют о высоком проценте летальности при лечении больных РПЖ эстрогенными препаратами. По сводной статистике, от осложнений эстрогенной терапии умирает больных больше, чем непосредственно от РПЖ.
   Таким образом, данные литературы и наш опыт, основанный на лечении большого числа больных, свидетельствуют о высокой частоте осложнений и неудовлетворительной эффективности рутинной эстрогенной терапии (табл. 2).
**Таблица 2. Осложнения (в %) эстрогенотерапии (сводные данные литературы за 1960 - 1995 гг. )**

|  |  |
| --- | --- |
| Осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы | 60 - 70  |
| Нарушения свертывающей системы крови | 30 - 40  |
| Гепаторенальная токсичность | 80 - 85  |
| Гинекомастия | 100  |
| Иммунодепрессия | 80 - 100 |
| Импотенция | 100 |

   В связи с изложенными данными, рутинная эстрогенотерапия как первая линия лечения диссеминированного РПЖ практически повсеместно оставлена, хотя значение ее в качестве второй линии терапии никем не оспаривается.
   Для повышения эффективности лечения и улучшения качества жизни этой группы больных в последние годы разработаны новые гормональные препараты, среди которых внимание клиницистов привлекают антиандрогены и аналоги гонадотропин-рилизинг гормона, а также их комбинация, получившая название "максимальная андрогенная блокада" (МАБ).
   Антиандрогены связываются с внутриядерными рецепторами клеток предстательной железы, тем самым блокируя доступ к ним продуктов метаболизма эндогенных андрогенов, стимулирующих рост опухоли. Существуют два вида антиандрогенов: к группе нестероидных антиандрогенов относятся такие препараты, как флюцином (флютамид), касодекс (бикалютамид), анандрон (нилютамид); к антиандрогенам стероидного строения относится андрокур (ципротеронацетат).
   Аналоги гонадотропин-рилизинг гормона (LHRH), действуя на уровне гипоталамо-гипофизарной оси, приводят к химической кастрации.
   К этой группе препаратов относятся золадекс (гозерелин), декапептил , простап (леупролин ацетат) и др.
   После публикации работы F. Labrie и соавт. в 1986 г. [8], сообщающей о фантастических преимуществах МАБ (94% частичных регрессий и 6% стабилизации), интерес к этой проблеме стал повсеместным.
   Работа Labrie была нерандомизированной и выполнена на относительно небольшом числе больных. Другие авторы, проводившие подобные исследования на ограниченном контингенте пациентов, так и не смогли повторить его результатов.
   Затем были проведены 3 крупных исследования, результаты которых подтвердили преимущества МАБ перед стандартной кастрацией, по данным общей и безрецидивной выживаемости.
   В крупном плацебо-контролируемом исследовании Национального ракового института (NCI) было проведено сравнение эффективности МАБ (комбинация LHRH-аналога и флютамида) с хирургической кастрацией в лечении распространенного РПЖ. В результате было показано, что МАБ обеспечивает достоверное удлинение общей выживаемости на 7,3 мес по сравнению с хирургической кастрацией (35,6 мес против 28,3 мес, р = 0,039), а также достоверно удлиняет безрецидивную выживаемость (16,5 против 13,9 мес, р = 0,035).
   В рандомизированном исследовании EORTC проводилось сравнение эффективности МАБ (золадекс + флютамид) с хирургической кастрацией. Результаты исследования продемонстрировали достоверное удлинение выживаемости при применении МАБ (с учетом только онкологической летальности), которое составило (43,9 против 28,8 мес, р = 0,007), а также достоверное удлинение времени до прогрессирования.
   Другое большое рандомизированное многоцентровое двойное слепое исследование (R.A. Janknegt и соавт., 1993) [7] также демонстрирует преимущества МАБ перед кастрацией. В исследование были включены две группы сравнения. Больные одной группы получали после кастрации антиандроген нилутамид (анандрон), другие - плацебо. Медиана общей выживаемости была достоверно выше в группе МАБ (37 мес по сравнению с 30 мес, р = 0,071). Медиана времени до прогрессирования была также достоверно выше в группе МАБ (20,8 мес против 14,9 мес, р = 0,05).
   Также представляет большой интерес метаанализ 7 клинических исследований, проведенный группой С. Bertagna и соавт., 1994 [3], которая оценивала сравнительную эффективность МАБ (кастрация + нилутамид) и комбинацию кастрации с плацебо. Метаанализ продемонстрировал достоверное преимущество МАБ в отношении удлинения общей и безрецидивной выживаемости. Кроме того, применение МАБ достоверно увеличивало частоту ремиссии (50% против 33%, р < 0,001) и достоверно снижало риск прогрессирования (частота риска 0,84, р = 0,05).
   В большом рандомизированном многоцентровом североамериканском исследовании группы Пола Шелхаммера (P.F. Schellhammer и соавт., 1998) [10] была проведена сравнительная оценка эффективности комбинации различных антиандрогенов - касодекса и флютамида в сочетании с LHRH-аналогом. Касодекс получали 404 больных в дозе 50 мг 1 раз в день в комбинации с LHRH-аналогом; флутамид - 409 больных в дозе 250 мг 3 раза в день в сочетании с LHRH-аналогом. Исследование проводили двойным слепым методом.
   У всех больных, включенных в исследование, определяли уровень простатспецифического антигена (ПСА). У 685 из 813 его уровень был повышен. Через 3 мес лечения в каждой группе уровень ПСА снизился на 99% . У 70% пациентов показатель ПСА снизился до нормальных значений. Средний уровень ПСА в каждой группе после 3 мес лечения составил 0,8 нг/мл.
   Медиана наблюдения составила 160 нед, т. е. более 3 лет. Процент умерших больных в группе касодекса составил 53%, а в группе флутамида - 57%. Медиана времени до смерти - 180 и 148 нед соответственно, медиана времени до прогрессирования - 97 и 77 нед, медиана времени лечения - 72 и 59 нед. Обе группы достоверно различались по побочным явлениям лишь частотой возникновения диареи (12 и 26%), что дало авторам основание сделать вывод о несколько лучшей переносимости касодекса по сравнению с флютамидом при равной их эффективности.
   Однако не все исследователи считают МАБ "золотым стандартом" лечения распространенного РПЖ. По сообщению Юго-Западной Группы исследований в онкологии США (SWOG 8894), МАБ не обладала преимуществами перед комбинацией орхидэктомии и флютамида (n = 687) с комбинацией орхидэктомия плюс плацебо (n = 700) у больных распространенным РПЖ с метастазами. Результаты этого исследования показали, что если в качестве компонента МАБ была выполнена орхидэктомия, то флютамид значимо не повышал эффективность лечения. Хотя уровень ПСА нормализовался у большего числа больных в группе МАБ (74 и 62% соответственно, р = 0,0002), это никак не повлияло на выживаемость. Результаты метаанализа 22 рандомизированных исследований, в которые были включены 5710 пациентов, опубликованные в 1995 г., показали некоторое, статистически незначимое, удлинение выживаемости больных после МАБ при сравнении с эффективностью кастрации. Однако проведенный недавно метаанализ 9 исследований подтверждает преимущества МАБ с использованием нестероидных антиандрогенов в сравнении с орхидэктомией.
   В ОНЦ РАМН лечение различными видами антиандрогенов проведено более чем 200 больным диссеминированным РПЖ.
   У 53 больных антиандрогены (флютамид в суточной дозе 750 мг, анандрон (нилютамид) 150 - 300 мг, нифталид 750 мг) были применены в монотерапии. Как свидетельствует наш опыт, у 37, 7% из них была достигнута частичная регрессия опухоли и метастазов, в таком же проценте случаев отмечена стабилизация процесса, и в 24, 6% имело место прогрессирование. В группе больных, получавших флютамид, результаты лечения были несколько лучше: так, частичных регрессий было больше на 12,5%.
   У 120 больных был использован режим максимальной андрогенной блокады. В качестве ее компонентов применена хирургическая (билатеральная орхидэктомия) либо химическая кастрация (золадекс 3, 6 мг подкожно 1 раз в 28 дней) в сочетании с различными антиандрогенами (флюцином в суточной дозе 750 мг, касодекс 50 мг или анандрон 150 - 300 мг).
   У пациентов этой группы частичная регрессия отмечена в 48, 7% случаев, стабилизация - в 43, 4%, а прогрессирование - лишь в 7, 9%. Таким образом, данный режим применения антиандрогенов является более эффективным, чем монотерапия.
   Особое внимание следует обратить на тот факт, что улучшение качества жизни, т. е. снижение интенсивности болевого синдрома, уменьшение дизурии, улучшение аппетита и т. д. , было отмечено у 97% больных.
   Опыт применения перечисленных препаратов показал, что они практически не обладают какими-либо серьезными побочными действиями, что выгодно отличает их от эстрогенов.
   К наиболее частым побочным действиям антиандрогенов относятся гинекомастия (25 - 40%), приходящие диспепсические расстройства (5 - 13%). Нарушения деятельности сердечно-сосудистой системы и свертывающей системы крови наблюдались лишь в 1 -7,7% случаев .
   В заключение следует сказать, что данные наших исследований соответствуют основным международным результатам и обоснованно позволяют рекомендовать МАБ как первую линию лечения диссеминированного РПЖ.

**Литература:**

   1. Двойрин В.В., Аксель Е.М., Трапезников Н.Н. // Статистика злокачественных новообразований в России и некоторых других странах СНГ в 1994 г. - М., 1995.
   2. Трапезников Н.Н., Аксель Е.М. // Заболеваемость злокачественными новообразованиями и смертность от них населения стран СНГ в 1996 г. - Москва, 1997.
   3. Bertagna C, De Gery A, Hucher M, et al. Efficacy of the combination of nilutamide plus orchidectomy in patients with metastatic prostatic cancer. A meta-analisis of seven randomised double-blind trials (1056 patients). Br J Urol 1994;73:396-402.
   4. Crawford ED, Eisenberger MA, McLeod DG, et al. A controlled trial of leuprolide with end without flutamide in prostatic carcinoma. N Engl J Med 1989;321:419-24.
   5. Denis LJ, Whelan P, Carnerio de Moura JL, et al. Goserelin acetate and flutamide versus bilateral orchiectomi: A Phase 111 EORTC trial (30853). Urology 1993;42:119-30.
   6. Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer. -I. Cancer Research 1. 1941;293-7.