

Заключение

Полученные данные наблюдения и лечения 16 пациентов позволяют сделать предварительный вывод о том, что у больных, хирургически излеченных от РПЖ и имеющих клинические и биохимические проявления возрастного гипогонадизма при условии строгого отбора пациентов и тщательного наблюдения за ними возможно проведение АЗТ с хорошим результатом. Вместе с тем число больных и сроки на-

блюдения в нашем и других подобных исследованиях невелики, и формулирование руководств по этому достаточно спорному вопросу возможно только после проведения мультицентровых рандомизированных плацебоконтролируемых проспективных исследований. Поэтому в настоящее время решение о проведении АЗТ пациентам с успешно пролеченным РПЖ и проявлениями возрастного гипогонадизма рекомендуем принимать в каждом случае индивидуально.

Литература

- Han M., Partin A.W., Zahurak M. et al. Biochemical (prostate specific antigen) recurrence probability following radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2003;169:517—523.
- Slater S., Oliver R.T. Testosterone: its role in development of prostate cancer and potential risk from use as hormone replacement therapy. *Drugs Aging* 2000;17:431—9.
- McConnell J., Denis L., Akaza H. et al. Prostate cancer. Chapter 9. Androgen therapy in men at risk for prostate disease. 2006. p. 360—2.
- Kaufman J.M., Graydon R.J. Androgen replacement after curative radical prostatectomy for prostate cancer in hypogonadal men. *J Urol* 2004;172:920—2.
- Agarwal P.K., Oefelein M.G. Testosterone replacement therapy after primary treatment for prostate cancer. *J Urol* 2005;173:533—6.
- Rhoden E.L., Morgentaler A. Risks of testosterone-replacement therapy and recommendations for monitoring. *N Engl J Med* 2004;350:482—92.
- Morgentaler A. Testosterone and prostate cancer: an historical perspective on a modern myth. *Eur Urol* 2006;50:935—9.
- Пушкарь Д.Ю., Сергал А.С. Андрогензаместительная терапия и состояние предстательной железы. *Фарматека* 2006;15:62—5.
- Tubaro A. Testosterone and prostate cancer. *Eur Urol* 2007;51:293—5.
- Rhoden E., Morgentaler A. Testosterone replacement therapy in hypogonadal men at high risk of prostate cancer: results of 1 year treatment in men with prostatic intraepithelial neoplasia. *J Urol* 2003;170:2348—51.
- Hoffman M.A., DeWolf W.C., Morgentaler A. Is low serum free testosterone a marker for high grade prostate cancer? *J Urol* 2000;163:824—7.
- Massengill J.C., Sun L., Moul J.W. et al. Pretreatment total testosterone level predicts pathological stage in patients with localized prostate cancer treated with radical prostatectomy. *J Urol* 2003;169:1670—5.

Сравнительный анализ результатов монотерапии бикалутамидом и кастрации у больных неметастатическим местно-распространенным раком предстательной железы при сроке наблюдения 6,3 года

P. Iversen, C.J. Tyrrel, A.V. Kaisary, J.B. Anderson, H. van Poppel, T.L.J. Tammela, M. Chamberlain, K. Carrol, I. Melezinek

Статья впервые опубликована в J. Urol. Vol. 164, 1579—1582, November 2000.

ANALYSIS OF RESULTS OF BICALUTAMIDE MONOTHERAPY VERSUS CASTRATION IN PATIENTS WITH NON-METASTATIC LOCALLY ADVANCED PROSTATE CANCER DURING 6.3-YEAR FOLLOW-UP

P. Iversen, C.J. Tyrrel, A.V. Kaisary, J.B. Anderson, H. van Poppel, T.L.J. Tammela, M. Chamberlain, K. Carrol, I. Melezinek

Objective. Monotherapy with nonsteroid antiandrogens may be used in a number of patients with advanced prostate cancer (PC). We present the results of analysis of survival and safety of treatment in patients with nonmetastatic (M0) locally advanced PC treated with bicalutamide, 150 mg, or castrated in two studies.

Materials and methods: These were pooled data of two open-labeled multicenter studies of the identical design. The patients with PC (T3—4) were randomized to treatment with bicalutamide, 150 mg/day or castration (bilateral orchiectomy or goserelin acetate, 3.6 mg, once every 28 days) in a ratio of 2:1.

Results: 480 patients with locally advanced PC were randomized. During a median follow-up of 6.3 years, mortality was 56%. There were significant differences in overall survival (relative risk 1.05; the upper 95% CI 1.31; $p=0.70$) and in interval before progression (1.20; 1.45; $p=0.11$) between both groups. Bicalutamide therapy was ascertained to have an advantage in two life quality indices: sexual function ($p=0.029$) and physical capacities ($p=0.046$). The most common adverse reactions were hot flushes in the castration group and breast pain and gynecomastia in the bicalutamide group. The frequency of other side effects of the therapy was low. Bicalutamide was well tolerated. The drug used during the study had to be discontinued due to adverse reactions only in several cases. There were no new problems associated with the safety of bicalutamide therapy during a long-term follow-up.

Conclusion: Monotherapy with bicalutamide in a dose of 150 mg is an attractive alternative to castration in patients with locally advanced PC in whom hormonal treatment is indicated.

Рак предстательной железы (РПЖ) является распространенным злокачественным образованием у мужчин. В США частота выявления новых случаев заболевания составляет 29% [1]. Постоянное увеличение заболеваемости РПЖ обусловлено многими факторами, в том числе увеличением средней продолжительности жизни, совершенствованием методов диагностики и повсеместным внедрением скрининговых программ [2]. Важную роль в лечении распространенного РПЖ играют кастрация и максимальная андрогенная блокада — МАБ (кастрация в сочетании с антиандрогенами). Однако в последнее время отмечается повышение интереса к использованию монотерапии нестероидными антиандрогенами, отчасти из-за психологического воздействия, которое кастрация оказывает на многих мужчин [3, 4], а также ввиду возможности избежания таких побочных эффектов кастрационного лечения, как снижение либидо, эректильной функции [5] и развитие остеопороза [6].

Как кастрация, так и нестероидные антиандрогены оказывают лечебное действие за счет снижения воздействия андрогенов на клетки аденокарциномы простаты, однако механизм их работы различается. Хирургическая кастрация исключает выработку тестостерона в яичках. Медикаментозная кастрация аналогами рилизинг-гормона лютеинизирующего гормона (РГЛГ) приводит к гиперстимуляции рецепторов и истощению выработки лютеинизирующего гормона (ЛГ) и, как следствие, секреции тестостерона. Низкий уровень сывороточного тестостерона после кастрации вызывает снижение сексуального интереса и активности [7], а также приводит к остеопорозу у мужчин с [8] и без [9] РПЖ. Нестероидные антиандрогены, такие как бикалутамид, блокируют связывание тестостерона с рецепторами. На фоне монотерапии бикалутамидом чаще отмечается незначительное повышение, чем понижение концентрации тестостерона в сыворотке крови [10].

Монотерапия бикалутамидом при распространенном РПЖ изучалась в нескольких исследованиях. Приемлемой оказалась доза препарата 150 мг/сут [11]. В работе F. Vossardo и соавт. [12] 220 больных распространенным РПЖ были рандомизированы на лечение бикалутамидом (150 мг/сут) или гозерелином (3,6 мг 1 раз в 28 дней) с флутамидом (750 мг/сут) [12]. При медиане наблюдения 38 мес достоверных различий в общей выживаемости и выживаемости без признаков прогрессирования не выявлено. В другом исследовании проводилось сравнение монотерапии бикалутамидом (100 или 150 мг/сут) и кастрации (орхиэктомия или гозерелин 3,6 мг 1 раз в 28 дней) с нилутамидом (300 мг/сут) у 270 пациентов с распространенным РПЖ. При этом достовер-

ных различий в частоте объективных ответов в течение 6 мес, времени до прогрессирования и общей выживаемости между группами выявлено не было. Однако отмечено преимущество бикалутамида в отношении сохранения сексуального интереса [13, 14]. На основании этих данных бикалутамид в дозе 150 мг был признан приемлемой альтернативой МАБ у больных, желающих сохранить сексуальную функцию [14].

Два больших исследования, сравнивающих бикалутамид в дозе 150 мг и кастрацию у больных местно-распространенным (M0) или диссеминированным (M1) РПЖ, были начаты в 1992 г. В исследования 306 и 307 было набрано 1435 пациентов. Опубликованы результаты анализа лечения 805 больных со стадией M1 и 480 пациентов — M0 при медиане срока наблюдения 3,9 года, когда умер 31% пациентов [16]. В предшествующем анализе в группе больных, не имевших метастазов (M0), достоверных различий выживаемости между пациентами, получавшими бикалутамид в дозе 150 мг или подвергнутых кастрации, не выявлено. Мы представляем анализ эффективности и безопасности лечения неметастатического РПЖ при медиане срока наблюдения 6,3 года.

Материалы и методы

Пациенты. В оба исследования включали больных местно-распространенным (M0) или метастатическим (M1) РПЖ T3–4 с концентрацией простатического специфического антигена (ПСА) более 20 нг/мл. Критериями исключения являлись: предшествующая системная терапия по поводу РПЖ или лучевая терапия в течение 3 мес до рандомизации, инвазивные злокачественные опухоли в течение последних 5 лет и соматический статус 3 или 4 по шкале Восточной объединенной онкологической группы (ECOG).

Дизайн исследования. Оба открытых параллельных исследования проводились по одному дизайну с целью совместного анализа полученных данных. Больные были рандомизированы в следующие лечебные группы: бикалутамид 100 мг/сут или 150 мг/сут, орхиэктомия или гозерелин ацетат 3,6 мг 1 раз в 28 дней в соотношении 2:2:1. В связи с тем что снижение уровня ПСА через 12 нед после начала лечения было более выраженным в группе пациентов, получавших бикалутамид в дозе 150 мг/сут, чем 100 мг/сут, всем мужчинам, рандомизированным на терапию бикалутамидом, до окончания исследования проводили монотерапию данным антиандрогеном в дозе 150 мг/сут (соотношение бикалутамид: кастрация — 2:1). Данные по подгруппам с категориями M0 и M1 анализировали отдельно, так как при медиане наблюдения около 100 нед было отмечено достоверное влияние исход-

ного лечения и метастатического статуса на выживаемость (лечение А было лучше, чем лечение В в 1-й подгруппе, а лечение В было лучше, чем лечение А в другой подгруппе) [15].

Оценка результатов. Точкой отсчета времени являлась рандомизация. Как единственный критерий эффективности оценивали время до смерти и объективного прогрессирования (увеличение объема простаты на 50% и более, появление метастазов в костях, по данным рентгенографии или радиоизотопного сканирования, появление внекостных метастазов). Контроль данных конечных точек осуществляли на 4, 8, 12-й неделях после рандомизации, далее — каждые 12 нед. Качество жизни больные оценивали на 4, 12, 24 и 48-й неделях после рандомизации путем заполнения опросника [17].

Побочные эффекты регистрировали в течение лечения на 28 и 56-й дни после начала лечения гозерелином или бикалутамидом соответственно. Измерение минеральной плотности костей позвоночника, проксимального отдела и всей бедренной кости у 29 больных с категорией М0 было включено как поправка к протоколу. Исследования проводились в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации и Руководством по клинической практике. Протокол был утвержден локальными Этическими комитетами. Все больные давали письменное информированное согласие до начала лечения.

Статистика. Исследования были разработаны с тем, чтобы продемонстрировать отсутствие различий между бикалутамидом и кастрацией в отношении летальности, частоты прогрессирования и неэффективного лечения и отвергнуть гипотезу, что бикалутамид по крайней мере на 25% уступает кастрации. Для подтверждения эк-

вивалентности верхняя граница 95% доверительного интервала (ДИ) и предела достоверности (ПД) для относительного риска (ОР) монотерапии бикалутамидом и кастрации должна была быть менее 1,25. ОР меньше 1 демонстрирует, что с более высоким риском события ассоциирована кастрация, а больше 1 — бикалутамид.

Данные об эффективности и качестве жизни были проанализированы на основании проведенного лечения. Время до смерти или до прогрессирования анализировали с помощью модели Сох и кривых Каплана — Майера. Каждый параметр качества жизни на 48-й неделе анализировали, используя ковариационный анализ, чтобы проверить нулевую гипотезу об отсутствии различий между видами лечения.

Результаты

Когорта больных, включенных в исследование. Из 480 больных, не имевших отдаленных метастазов (М0), 320 были рандомизированы на монотерапию бикалутамидом 150 мг/сут, 138 — медикаментозную и 22 — хирургическую кастрацию. Шесть пациентов, рандомизированных на монотерапию бикалутамидом, не получали данного лечения и были исключены из анализа осложнений, однако включены в анализ переносимости других лечебных подходов, которые у них были применены в действительности. Исходно группы больных были хорошо сбалансированы (данные были опубликованы ранее) [16].

Эффективность. При медиане срока наблюдения 6,3 года летальность составила 56%. Достоверных различий общей выживаемости между двумя группами не выявлено (ОР 1,05; 95% ДИ 0,81—1,36; верхняя граница одностороннего 95% ПД 1,31; $p=0,70$; рис. 1, а). Медиана выживаемо-

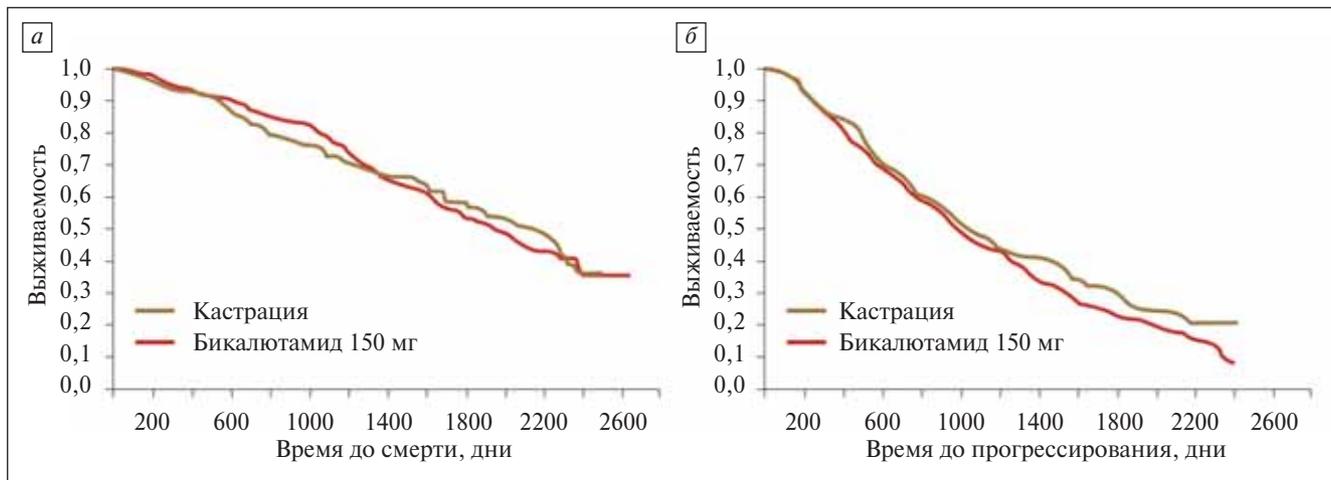


Рис. 1. Кривые Каплана — Майера демонстрируют отсутствие достоверных различий общей выживаемости (а) и выживаемости без признаков прогрессирования (б) между больными РПЖ М0, получавшими терапию бикалутамидом в дозе 150 мг, или пациентами, подвергнутыми кастрации. Данные комбинированного анализа исследований 306 и 307 при медиане срока наблюдения 6,3 года

сти пациентов, получавших бикалютамид, составила 63,8 мес, больных, подвергнутых кастрации, — 69,9 мес. Кривые выживаемости Каплана — Мейера в группах частично совпадают и через некоторое время пересекаются. Оценка ОР является более точным методом выявления различий результатов разных видов лечения, так как отражает разницу выживаемости на протяжении всего периода наблюдения, составившего 6,3 года, тогда как метод Каплана — Майера концентрируется в одной временной точке, ближе к концу кривых, когда уменьшается число рисков, и сделать точную оценку медианы выживаемости сложно.

При медиане наблюдения 6,3 года прогрессирование заболевания зарегистрировано у 368 (77%) из 480 больных. Достоверных различий времени до прогрессирования между группой, получавшей бикалютамид, и группой, подвергнутой кастрации, не выявлено (ОР 1,20; 95% ДИ 0,96—1,51; верхняя граница 95% ПД — 1,452, $p=0,11$; рис. 1, б).

Качество жизни. Отмечено достоверное преимущество для больных, получавших бикалютамид, по сравнению с подвергнутыми кастрации в отношении таких критериев качества жизни, как сексуальный интерес ($p=0,029$) и физические способности (проводилась оценка способностей ходить, одеваться, мыться, ходить за покупками, подниматься по лестнице, заниматься спортом и наклоняться; $p=0,046$) через 12 мес после начала лечения (рис. 2) [18]. Также выявлено лучшее качество жизни на фоне лечения бикалютамидом по 6 другим параметрам, однако разница результатов между группами не достигла статистической достоверности. Продемонстрировано недостоверное преимущество в пользу кастрации только по 1 критерию качества жизни.

Из 183 пациентов, включенных в исследование, практически все ответили на вопросы, связанные с сексуальной активностью. Преимущество бикалютамида в отношении сексуального интереса появлялось в течение 1 мес после начала терапии и сохранялось в течение всего периода лечения. Через 12 мес достоверное снижение сексуального интереса относительно исходного уровня отмечалось у 47% больных, подвергнутых кастрации, и только у 23% пациентов, получавших бикалютамид. Всего 70 больных, которые при первичном анкетировании сообщили о том, что пы-

таются сохранять сексуальную активность, в дальнейшем ответили на специфические вопросы, касающиеся половой функции. По сравнению с исходным уровнем снижение сексуальной функции отмечено у 18% больных, получавших бикалютамид, и у 37% пациентов, подвергнутых кастрации.

Переносимость. Общая частота побочных эффектов в обеих группах была одинакова и составила около 10% (см. таблицу). Среди пациентов, подвергнутых кастрации, наиболее распространенным фармакологическим побочным эффектом являлись приливы (50,0% по сравнению с 13,1% в группе бикалютамида), у больных, получавших бикалютамид, — боль в грудных железах (40,1%) и гинекомастия (49,4%). Частота диареи в обеих группах была низкой (12,5 и 6,4% на фоне кастрации и терапии бикалютамидом соответственно).

Данные минеральной плотности костей были получены у 26 пациентов, подвергнутых кастрации, и у 22 получавших бикалютамид. Средняя минеральная плотность проксимального отдела бедра после непрерывного лечения бикалютамидом в течение 28 нед была такой же, как у здоровых, тогда как у кастрированных пациентов зарегистрировано ее достоверное снижение.

Произведена переоценка частоты отмены терапии в связи с побочными эффектами по отношению к предшествующим анализам [15, 16]. Частота отмены терапии из-за связанных с лечением побочных эффектов в группе больных, получавших бикалютамид, была низкой (4,1%). При этом лечение было прервано по причине боли в грудных железах и/или

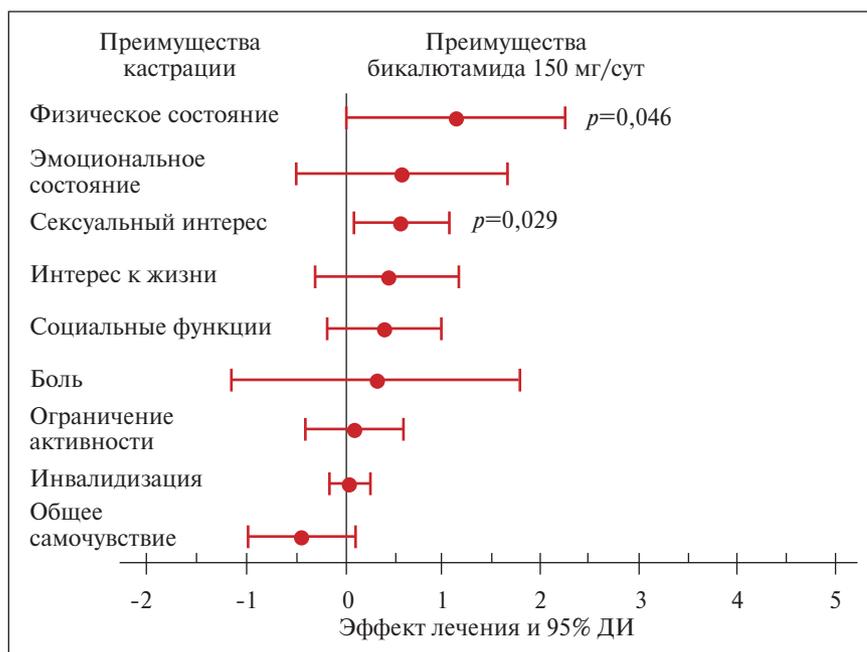


Рис. 2. Анализ качества жизни больных РПЖ МО через 12 мес после начала лечения бикалютамидом 150 мг/сут или кастрации [18]

гинекомастии только в 4 (1,3%) наблюдениях. В течение 6,3-летнего наблюдения не было выявлено никаких новых проблем, касающихся безопасности терапии бикалутамидом в дозе 150 мг.

Обсуждение

При настоящем анализе результатов исследований 306 и 307 достоверных различий в общей выживаемости больных, получавших монотерапию бикалутамидом в дозе 150 мг/сут или подвергнутых кастрации, при сроке наблюдения 6,3 года не выявлено. В предыдущей нашей публикации были отмечены различия во времени до прогрессирования между двумя группами [16], однако в данном анализе это не получило подтверждения, так как ДИ практически совпадают, что позволило провести комбинированный анализ. Несмотря на то что при длительном сроке наблюдения достоверных различий оцениваемых результатов лечения между группами не выявлено, статистическая эквивалентность между сравниваемыми методами терапии не доказана, так как односторонний 95% ПД был более 1,25.

Отмечено достоверное преимущество монотерапии бикалутамидом в дозе 150 мг в отношении таких важных аспектов качества жизни, как сексуальный интерес и физические способности. Вопросы, касающиеся сексуальной функции, задавали после вопросов относительно сексуального интереса, что частично могло повлиять на малое количество отве-

тивших пациентов. Кроме того, в анализ включались только ответы пациентов, которые при первичном анкетировании отметили, что пытались поддерживать сексуальную активность в течение предыдущего месяца. Статистический анализ был невозможен, так как только 70 больных местно-распространенным РПЖ предоставили информацию о сексуальной активности. Отмечено недостоверное преимущество кастрации в отношении такого параметра, как общее самочувствие. Однако общему самочувствию, в отличие от других оценивавшихся параметров качества жизни, был посвящен только 1 вопрос анкеты, поэтому эти данные могут быть очень субъективными и сделать однозначных выводов по данному пункту сложно.

Согласно предварительным данным, минеральная плотность костей у больных, получавших монотерапию бикалутамидом в дозе 150 мг, в общей популяции соответствующего возраста такая же, тогда как у кастрированных пациентов она ниже. Следовательно, лечение бикалутамидом ассоциировано с меньшим риском развития переломов костей на фоне остеопороза, чем кастрация.

Эта информация может быть полезна больным РПЖ, а также врачам при выборе оптимального метода лечения. Несмотря на одинаковую выживаемость и время до прогрессирования при использовании монотерапии бикалутамидом и кастрации,

другие параметры, ассоциированные с данными видами лечения, различаются. Вопросы качества жизни больных вообще и пациентов с РПЖ в частности в последнее время привлекают все больше внимания. Отмечается тенденция к повышению частоты выявления РПЖ на ранних стадиях у молодых мужчин [2]. Подобным пациентам, которые заинтересованы в сохранении физической и сексуальной активности, может потребоваться проведение лечения на протяжении длительного времени.

В доступной нам литературе мы не обнаружили сообщений о каком-либо еще исследовании III фазы, сравнивавшем кастрацию с монотерапией другим нестероидным антиандрогеном. В работе, включившей 220 больных РПЖ, половина из которых не имела отдаленных метастазов, достоверных различий в общей выживаемости и выживаемости

Побочные эффекты, отмеченные по крайней мере у 10% больных обеих групп

Побочный эффект	Бикалутамид 150 мг, n (%)	Кастрация, n (%)
Гинекомастия	155 (49,4)	7 (4,4)
Боль в грудных железах	126 (40,1)	3 (1,9)
Боль	60 (19,1)	37 (23,1)
Запор	43 (13,7)	23 (14,4)
Аггравация	42 (13,4)	31 (19,4)
Инфекция	42 (13,4)	23 (14,4)
Приливы	41 (13,1)	80 (50,0)
Боль в спине	40 (12,7)	26 (16,3)
Гематурия	39 (12,4)	13 (8,1)
Боль в области таза	36 (11,5)	16 (10,0)
Астения	36 (11,5)	12 (7,5)
Мочевая инфекция	33 (10,5)	24 (15,0)
Боль в животе	33 (10,5)	9 (5,6)
Задержка мочи	31 (9,9)	18 (11,3)
Диарея	20 (6,4)	20 (12,5)

без признаков прогрессирования между группами, получавшими монотерапию бикалутамидом в дозе 150 мг/сут или флутамид 750 мг/сут с гозерелином 3,6 мг 1 раз в 28 дней, выявлено не было [12]. Отмечена тенденция к улучшению отдельных параметров качества жизни в группе, получавшей бикалутамид в дозе 150 мг/сут, однако число больных, предоставивших данные, было небольшим, а информация собиралась через 6 мес после начала лечения. Монотерапия бикалутамидом была ассоциирована с меньшей частотой диареи и отмен лечения из-за побочных эффектов, чем лечение гозерелином и флутамидом. Несмотря на малое число включенных больных и недостаточный срок наблюдения, результаты этого исследования аналогичны нашим. Таким образом, монотерапия бикалутамидом в дозе 150 мг/сут является более предпочтительным видом лечения, чем кастрация у молодых сексуально активных мужчин, которые желают сохранить оптимальные физические способности, а также у пациентов, отказывающихся от двусторонней орхиэктомии по физическим или эмоциональным причинам. Согласно опубликованным данным, 154 (67%) из 230 мужчин, находившихся в клинике общего профиля, предпочли лечение, ассоциированное с высокой летальностью (снижение ожидаемой продолжительности жизни на 14%), только для того, чтобы избежать 100% риска

развития импотенции [19]. Побочные эффекты лечения также влияют на выбор лечебной тактики и качество жизни. Приливы, являющиеся распространенным побочным эффектом кастрации и требующие назначения дополнительного лечения такими препаратами, как ципротерона ацетат, представляют собой серьезную проблему для некоторых больных. С другой стороны, гинекомастия, чаще развивающаяся при приеме бикалутамида, чем после кастрации, может быть предотвращена или излечена с помощью облучения, хирургического вмешательства или медикаментозной терапии [20]. Методики лечения этого состояния, вероятно, будут постепенно улучшаться по мере накопления опыта.

Заключение

Данный анализ не выявил достоверных различий в общей выживаемости и выживаемости без признаков прогрессирования между пациентами, получавшими монотерапию бикалутамидом в дозе 150 мг/сут, и больными, подвергнутыми кастрации. Отмечено преимущество монотерапии бикалутамидом в дозе 150 мг/сут в отношении таких аспектов качества жизни, как сексуальный интерес и физические способности, а также переносимость лечения. Это делает монотерапию бикалутамидом привлекательной альтернативой кастрации при местно-распространенном РПЖ.

Литература

1. Landis S.H., Murray T., Bolden S. et al. Cancer statistics, 1999. *CA Cancer J Clin* 1999;49: 8.
2. Kirby R. Treatment options for early prostate cancer. *Urology* 1998;52:948.
3. Cassileth B.R., Soloway M.S., Vogelzang N.J. et al. Patients' choice of treatment in stage D prostate cancer. *Urology* 1989; 33 (Suppl): 57.
4. Fossa S.D., Aass N., Opjordsmoen S. Assessment of quality of life in patients with prostate cancer. *Semin Oncol* 1994;21: 657.
5. Lucas M.D., Strijdom S.C., Berk M. et al. Quality of life, sexual functioning and sex role identity after surgical orchi-dectomy in patients with prostatic cancer. *Scand J Urol Nephrol* 1995;29: 497.
6. Daniell H.W., Dunn S.R., Ferguson D.W. et al. Progressive osteoporosis during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Urol* 2000;163: 181.
7. van Basten J.P., van Driel M.F., Jonker-Pool G. et al. Sexual functioning in testosterone-supplemented patients treated for bilateral testicular cancer. *Br J Urol* 1997;79: 461.
8. Eastell R., Boyle I.T., Compston J. et al. Management of male osteoporosis: report of the UK Consensus Group. *QJM* 1998;91: 71.
9. Jackson J.A., Riggs M.W., Spiekerman A.M. Testosterone deficiency as a risk factor for hip fractures in men: a case-control study. *Am J Med Sci* 1992;304: 4.
10. Verhelst J., Denis L., van Vliet P. et al. Endocrine profiles during administration of the new non-steroidal anti-androgen Casodex in prostate cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994;41: 525.
11. Kolvenbag G.J., Nash A. Bicalutamide dosages used in the treatment of prostate cancer. *Prostate* 1999;39: 47.
12. Boccardo F., Rubagotti A., Barichello M. et al. Bicalutamide monotherapy versus flutamide plus goserelin in prostate cancer patients: results of an Italian Prostate Cancer Project study. *J Clin Oncol* 1999;17: 2027.
13. Chatelain C., Rousseau V., Cosaert J. French multicentre trial comparing Casodex (ICI 176,334) monotherapy with castration plus nilutamide in metastatic prostate cancer: a pre-liminary report. *Eur Urol* 1994; 26 (Suppl): 10.
14. Chatelain C., Fourcade R.O., Delchambre J. Bicalutamide (Casodex®) versus combined androgen blockade (CAB): open French multicentre study in patients with metastatic prostate cancer. *Br J Urol* 1997; 80 (Suppl): 283, abstract 1111.
15. Tyrrell C.J., Kaisary A.V., Iversen P. et al. A randomized comparison of 'Casodex' (bicalutamide) 150 mg monotherapy versus castration in the treatment of metastatic and locally advanced prostate cancer. *Eur Urol* 1998;33: 447.
16. Iversen P., Tyrrell C.J., Kaisary A.V. et al. Casodex (bicalutamide) 150-mg monotherapy compared with castration in patients with previously untreated non-metastatic prostate cancer: results from two multicenter randomized trials at a median follow-up of 4 years. *Urology* 1998;51: 389.
17. Cleary P.D., Morrissey G., Oster G. Health-related quality of life in patients with advanced prostate cancer: a multinational perspective. *Qual Life Res* 1995;4: 207.
18. Iversen P. Quality of life issues relating to endocrine treatment options. *Eur Urol* 1999; 36 (Suppl): 20.
19. Mazur D.J., Hickam D.H. Patient preferences: survival vs quality-of-life considerations. *J Gen Intern Med* 1993;8: 374.
20. Tyrrell C.J. Gynaecomastia: aetiology and treatment options. *Prost Cancer Frost Dis* 1999;2: 167.

Комментарий к статье P. Iversen и соавт. 2000 г.

Работа P. Iversen и соавт. является первым крупным рандомизированным многоцентровым исследованием, сравнившим эффективность и переносимость монотерапии касодексом в дозе 150 мг/сут и кастрации (хирургической или медикаментозной) у больных РПЖ. В протокол включали больных с местно-распространенным и метастатическим РПЖ. В данной публикации представлены отдаленные результаты двух вариантов лечения (терапия Касодексом в дозе 150 мг/сут и кастрация) у больных с неметастатическими опухолями.

Как известно, двусторонняя орхиэктомия (хирургическая кастрация) и терапия агонистами ЛГРГ (медикаментозная кастрация) являются основными методами гормональной терапии у больных РПЖ. В основе механизма действия этих методов антиандрогенной терапии лежит подавление продукции тестостерона яичками, что приводит к снижению уровня сывороточного тестостерона до посткастрационных значений. Снижение концентрации тестостерона приводит к развитию ряда побочных эффектов, среди которых основное значение имеют снижение сексуальной функции (либидо и потенция), физической активности, приливы и развитие остеопороза. Побочные реакции, связанные с посткастрационным синдромом, резко ухудшают качество жизни больных и в ряде случаев приводят к отказу от лечения. В ряде публикаций, основанных на анкетировании больных, показано, что некоторые пациенты предпочитают сохранить сексуальную функцию даже будучи информированными о снижении при этом их продолжительности жизни [1, 2]. Сохранение сексуальной и физической активности как основных компонентов качества жизни при проведении гормональной терапии особенно актуально для пациентов, которым планируется длительное лечение, то есть для больных с местно-распространенными новообразованиями и диссеминированным РПЖ с хорошим прогнозом. Монотерапия нестероидными антиандрогенами является привлекательной альтернативой кастрационным методам гормонотерапии за счет механизма действия антиандрогенных препаратов, в основе которого лежит конкурентное взаимодействие с андрогенными рецепторами клеток РПЖ, которое приводит не к снижению уровня тестостерона сыворотки, а чаще даже к его некоторому повышению. В связи с этим терапия антиандрогенами теоретически позволяет сохранить более высокое качество жизни, чем кастрация. В то же время основной целью гормонального лечения является увеличение продолжительности жизни больных, поэтому альтернативные кастрации варианты эндокринной терапии

должны не уступать ей по эффективности. Следует отметить, что результаты исследований, в которых сравнивалась эффективность кастрации и монотерапии такими антиандрогенами, как ципротерона ацетат, флутамид и нилутамид, противоречивы, что не позволяет однозначно утверждать, что их эффективность не уступает кастрационным методам. В то же время эти препараты обладают рядом серьезных побочных эффектов, нередко ведущих к отмене терапии (кардиоваскулярные осложнения у андрокура, диарея у флутамида, интерстициальная пневмония у нилутамида). Кроме того, в наиболее крупном исследовании по изучению эффективности и переносимости монотерапии флутамидом и ципротерона ацетатом EORTC 30892 показано, что 80% больных теряют потенцию независимо от применяемого препарата [3]. Поэтому монотерапия данными антиандрогенами в настоящее время не может быть признана стандартным методом лечения больных РПЖ.

В исследовании P. Iversen и соавт. первоначально в группе больных, получавших монотерапию Касодексом, применяли 2 дозировки препарата: 100 и 150 мг. Но в связи с более выраженным снижением уровня ПСА после 3 мес при назначении Касодекса в дозе 150 мг дальнейшее лечение всем пациентам проводили, используя дозировку 150 мг. При среднем периоде наблюдения 6,3 года не отмечено статистически достоверных различий между группами больных, получавших кастрационную терапию (гозерелин или двусторонняя орхиэктомия) и монотерапию Касодексом, по всем параметрам эффективности (общая выживаемость, медиана времени до смерти, медиана времени до прогрессирования) не выявлено, что свидетельствует о равной эффективности двух методов лечения. При анализе качества жизни больных в двух группах анализировали 9 параметров, отражающих сексуальную функцию, физическую и социальную активность, болевой синдром. При терапии Касодексом в дозе 150 мг отмечено статистически достоверное преимущество по сравнению с кастрацией в отношении сексуальной функции и физической активности, еще по 6 параметрам выявлено преимущество Касодекса, не достигшее уровня статистической достоверности.

Таким образом, исследование P. Iversen и соавт., сравнивающее монотерапию Касодексом в дозе 150 мг и кастрационную терапию, продемонстрировало равную эффективность данных методов лечения и существенно более высокое качество жизни при лечении Касодексом. Монотерапия Касодексом в дозе 150 мг может быть признана стандартным методом гормонального лечения у больных местно-распространенным РПЖ.

Литература

1. Singer P.A., Tasch E.S., Stocking C. Sex or survival: trade-offs between quality and quantity of life. J Clin Oncol 1991;9(2):328—34.
2. Mazur D.J., Hickman D.H. Patient

- preferences: survival vs quality-of-life considerations. J Gen Intern Med 1993;8(7):374—7.
3. Schroder F.H., Collette L., de Reijke T.M., Whelan P. Prostate cancer

- treated by anti-androgens: is sexual function preserved? EORTC Genitourinary Group. European Organization for Research and Treatment of Cancer. Br J Cancer 2000;82(2):283—90.