

- 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

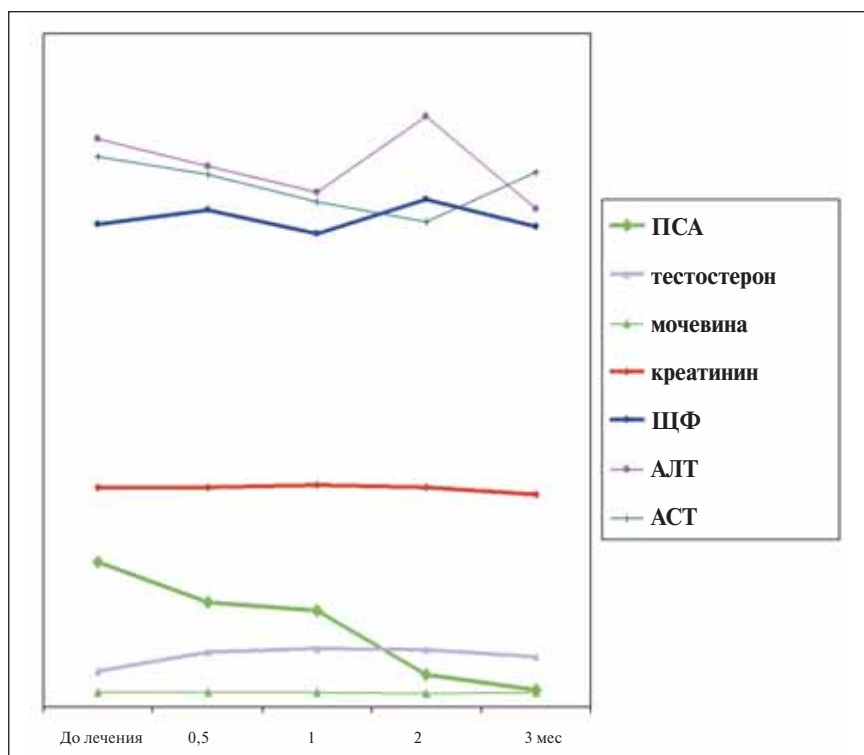
ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, ФУВ ГОУ ВПО РГМУ

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



Динамика исследуемых параметров при применении препарата «Билумид» 50 мг

нилутамид. Основное действие этих препаратов заключается в блокировании андрогенного импульса на уровне рецепторов предстательной железы.

Синтез антиандрогенов расширил возможности лечения. Если пациенты отказываются от кастрации и хотят сохранить половую активность, выбор можно остановить на монотерапии антиандрогенами. В каждом конкретном случае решение о назначении монотерапии антиандрогенами должно приниматься только после информированного согласия больного.

Результаты нескольких исследований подтвердили, что больные РПЖ придают особое значение половому влечению и половой функции. Сравнительное исследование больных РПЖ и мужчин, не страдающих данным заболеванием (342 и 314 человек соответственно), показало, что снижение половой функции является наиболее частой причиной стресса, связанного с данным заболеванием [3].

Поэтому естественным является интерес практикующих врачей к применению антиандрогенов в монорежиме. Добиться эффективности лечения можно лишь при строгом соблюдении пациентом рекомендаций лечащего врача. Большинство антиандрогенов необходимо принимать 2–3 раза в сутки. Многочисленные исследования показали, что лишь небольшая доля больных строго придерживается схемы лечения, поэтому степень андрогенной блокады может несколько колебаться у разных боль-

ных, получающих препараты для приема внутрь [4].

Какие же средства может использовать врач, чтобы помочь пациенту, страдающему РПЖ, сохранить половую активность?

Одним из первых нестероидных антиандрогенов, внедренных в медицинскую практику, является флутамид (синонимы — эулексин, эуфлекс, флюцином). В связи с торможением механизма обратной связи в системе яички — аденогипофиз при лечении флутамидом отмечается повышение уровня тестостерона в сыворотке крови до 50%. Следствие этого — сохранение половой функции и полового влечения. К наиболее часто встречающимся побочным эффектам флутамида следует отнести гинекомастию (до 50% случаев) [5]. Среди других побочных эффектов препарата — нарушение функций печени, тошнота, рвота.

В урологическом отделении РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН при лечении пациентов с диссеминированным РПЖ флутамидом в режиме монотерапии через 12 мес были получены следующие результаты: частичная регрессия опухоли — у 42,4 %, стабилизация — у 33,3%, прогрессирование — у 24,3% [4]. Полученные данные примерно соотносимы с опубликованными результатами зарубежных исследований. Так, Kassemi и соавт. в 1982 г. применяли монотерапию флутамидом в дозе 750 мг/сут у 108 пациентов: частичная регрессия достигнута в 87% случаев; стабилизация — в 10%, прогрессирование процесса наступило у 3% пациентов.

Другим нестероидным антиандрогеном, внедренным в широкую клиническую практику, является касодекс (бикалутамид), не оказывающий другого эндокринного действия [6]. Препарат характеризуется длительным периодом полувыведения, что повышает вероятность его регулярного приема больным. Значительный интерес представляют результаты исследований, полученные при применении этого препарата в дозе 150 мг/сут в монорежиме [7]. В исследование вошли 1453 пациента с диагностированным распространенным РПЖ, ранее не получавшие специфическое лечение. Снижение уровня простатспецифического антигена (ПСА) через 3 мес после начала лечения отмечено у 91,1% больных. При



Альтернативный ВЫХОД

veropharm 
Билумид

Бикалутамид 150 мг
Бикалутамид 50 мг

- **Альтернатива** хирургической кастрации и инъекциям аналогов ГнРГ
- **Блокирует** андрогенную стимуляцию рака предстательной железы
- **Антиандроген** для максимальной андрогенной блокады (МАБ)

анализе на момент смерти 43% пациентов, имевших отдаленные метастазы, при медиане наблюдения 3,9 лет, оказалось, что общая выживаемость в группе больных, леченных касодексом в дозе 150 мг/сут, достоверно хуже, чем в группе аналогичных больных, перенесших кастрацию. Однако при оценке качества жизни отмечено, что пациенты, получавшие бикалутамид в дозе 150 мг, сохраняли половое влечение, а также физическую работоспособность на достоверно высоком

уровне 3 мес. Оценивалась динамика уровня ПСА и тестостерона в крови, а также почечных и печеночных показателей (см. таблицу). При контрольном обследовании через 3 мес после начала приема препарата выяснилось, что титр ПСА достоверно снизился у 100% больных, а титр тестостерона сыворотки крови достоверно возрос у 94%. Не зарегистрировано ни одного случая почечной или печеночной токсичности, требующей отмены препарата. Мониторинг параметров, указанных в табл. 1, проводился через 2

Результаты применения препарата «Билумид» у пациентов с РПЖ $T_{2-3}N_0M_0G_3$ в дозе 150 мг/сут ($M \pm m$)

Параметр	До лечения	Через 3 мес приема препарата	p
ПСА общ., нг/мл	53,8 $\pm$ 22,7	7,49 $\pm$ 2,59	0,045
Тестостерон, нмоль/л	15,3 $\pm$ 1,91	22,3 $\pm$ 1,89	0,001
Мочевина, ммоль/л	16,4 $\pm$ 0,51	6,7 $\pm$ 0,36	0,271
Креатинин, мкмоль/л	97,6 $\pm$ 1,9	106 $\pm$ 9,5	0,389
АЛТ, Ед/л	22,7 $\pm$ 2,4	20,4 $\pm$ 1,8	0,262
АСТ, Ед/л	24,7 $\pm$ 1,9	22,5 $\pm$ 2,1	0,315
Щелочная фосфатаза, Ед/л	207,4 $\pm$ 21	198,5 $\pm$ 21,1	0,344

уровне, чем больные, подвергнутые кастрации. К достоинствам препарата можно отнести субъективный ответ на лечение у больных, страдавших РПЖ с метастазами. Из 805 пациентов с метастазами у 36% имелись симптомы заболевания. При анализе результатов лечения выяснилось, что у 70% пациентов, получавших бикалутамид, имелся субъективный эффект на лечение, тогда как в группе кастрации он отмечен только у 58%.

Однако следует учитывать, что терапия препаратом дает такие побочные эффекты, как гинекомастия (до 50% случаев), болезненность молочных желез. Также при лечении бикалутамидом отмечались нарушения функции печени, но они редко носили тяжелый характер. Указанные нарушения часто были проходящими и исчезали после окончания лечения. Монотерапия бикалутамидом в дозе 150 мг не вызывает побочных эффектов, характерных для лечения стероидными препаратами [8].

В урологическом отделении РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН было проведено исследование препарата «Билумид» (бикалутамид) 50 мг. Исследование включало 15 пациентов с диагнозом РПЖ $T_{2-3}N_0M_0$, ранее не получавших специфического лечения. Средний возраст пациентов составил 67 лет (57—77 лет). Гистологически у большинства из них была верифицирована аденокарцинома со средним баллом по шкале Глисона 6. Пациенты получали билумид в дозе 150 мг /сут в монорежиме на протяже-

нед после начала лечения, а также через 1,2 и 3 мес. Динамика показателей представлена на рисунке.

Вместе с тем применение антиандрогенов, в частности бикалутамида, в монорежиме не ограничивается первой линией гормональной терапии РПЖ. В урологическом отделении РОНЦ РАМН было проведено исследование, в которое вошли 36 пациентов с гормонорефрактерным раком простаты $T_{2-4}N_{0-1}M_1$, принимавших касодекс в дозе 150 мг/сут в качестве гормональной терапии второй линии. Все пациенты перенесли максимальную андрогенную блокаду (а большинство — и хирургическую кастрацию), а также получали полихимиотерапию по различным схемам при развитии гормонорефрактерности заболевания. При анализе непосредственных результатов лечения установлено, что прогрессирование заболевания имело место у 22 (61,1%) больных, стабилизация (отсутствие роста уровня ПСА) — у 14 (38,9%) пациентов, у 7 (19,5%) пациентов более 4 мес отмечались признаки регрессии уровня ПСА. Снижение уровня ПСА более чем на 50% отмечено у 6 (16,7%) больных. Медиана продолжительности регрессии уровня ПСА у этих больных составила 4,2 (от 1 до 9 мес). В результате лечения у 25% пациентов отмечалось снижение интенсивности болевого синдрома в костях.

Токсичность, связанная с приемом касодекса в дозе 150 мг/сут, проявлялась болью в области груд-

ных желез у 7 (19,5 %) больных, тошнотой у 3 (8,3%), приливами у 9 (25%) и гинекомастией у 4 (11,1%). Эти побочные эффекты были выраженными и не потребовали снижения дозы препарата или его отмены. Других осложнений, связанных с использованием данного режима лечения, не было.

Выживаемость прослежена только у 17 больных, которым в дальнейшем не проводилось никакого противоопухолевого лечения. Медиана продолжительности жизни составила $11,1 \pm 1,3$ мес [9].

Литература

1. Аксель Е.М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями мочевых и мужских половых органов в России в 2003 г. // Онкоурология. — 2004. — № 1. — С. 6—8.
2. Алексеев Б.Я. Гормональная терапия в комбинированном лечении рака предстательной железы // Вместе против рака. — 2004. — № 3. — С. 35—38.
3. Singer P.A. et al. // J. Clin. Oncol. — 1991. — № 9. — P. 328—334.
4. Бухаркин Б.В. Гормональное лечение местно-распространенного и диссеминированного рака предстательной железы / Под ред. проф. Б.П. Матвеева // Клиническая онкоурология. — М., 2003. — С. 560—563.
5. Frank D., Sharpe N., Scott M.C. et al. Chronic effects of flutamide in male beagle dogs // Toxicol Pathol. — 2004. — N32(2). — P. 243.
6. Furr B.A.J. et al. Sex Hormones and antihormones in Endocrine-Dependent pathology: Basic and Clinical Aspects. — Amsterdam: Elsevier, 1994.
7. Inversen P. et al. // Urology. — 2000. — № 164. — P. 1579—1582.
8. Hedlund P.O. Side effects of endocrine treatment and their mechanisms: Castration, antiandrogens, and estrogens // Prostate Suppl. — 2000;10:32—37.
9. Калинин С.А. Лекарственная терапия гормонорезистентного рака предстательной железы: Реф. дисс... канд. мед. наук. — М., 2005. — С. 10—11.

Лечение поздних лучевых повреждений мочевого пузыря

О.В. Терехов, М.С. Бардычев, О.Б. Карякин, В.В. Пасов

Медицинский радиологический научный центр РАМН, Обнинск

Treatment of late radiation injuries to the urinary bladder

O.V. Terekhov, M.S. Bardychev, O.B. Karyakin, V.V. Pasov

The paper provides guidelines for the treatment of late radiation injuries. Prolonged and frequently recurring radiation-induced cystitis requires that new lines should be sought in the treatment of this pathology. The results of treatment in patients with late radiation injury to the bladder are analyzed. The findings show it necessary to apply a comprehensive and differential approach to treating this pathology.

Лучевая терапия (ЛТ) — один из основных методов лечения злокачественных новообразований органов малого таза. При отсутствии метастазов в регионарные лимфатические узлы ЛТ позволяет добиться полной или частичной регрессии опухоли в среднем у 70—75% больных (рак тела и шейки матки, рак предстательной железы, в меньшей степени рак мочевого пузыря и прямой кишки). При этом продолжительность жизни после лечения остается относительно высокой — около 4—5 лет [1 — 3].

К сожалению, у части больных (в среднем у 30%) формируются лучевые повреждения органов малого таза: мочевого пузыря, прямой кишки и внутритазовой клетчатки [4, 5]. Оценивая результаты диагностики и лечения лучевых повреждений органов малого таза, представленные в литературе, можно констатировать, что они остаются неудовлетворительными. После ЛТ часто возникают рецидивы цистита с исходом в сморщивание мочевого пузыря, внутритазовый лучевой фиброз (ВЛФ) со сдавлением интрамурального и юк-

ставезикального отделов мочеточников и развитием хронической почечной недостаточности [6 — 8].

ЛТ может осложниться развитием радиационно-индуцированного фиброза (РИФ), выраженность которого прямо пропорциональна величине суммарной поглощенной дозы, режиму фракционирования и времени после проведения облучения. Микроскопическое исследование тканей с участками РИФ показало, что его формирование сопровождается развитием каркаса в подслизистом слое стенки мочевого пузыря, в сетях которого фиксируются стенки мелких артерий и вен. Происходит лучевое повреждение и самой сосудистой стенки, особенно ее адвентиции, что приводит к потере сосудами эластичности и появлению ломкости. Клинически это проявляется гематурией различной степени выраженности, вплоть до профузного кровотечения. Развитие в последующем лучевого фиброза всей стенки мочевого пузыря значительно отягощает клинические проявления и выраженность лучевого цистита [9 — 11].