

Правильно ли мы лечим рак предстательной железы?

В.Б. Матвеев, Б.Я. Алексеев, М.И. Волкова

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН

Do We Treat Prostatic Cancer Correctly?

V.B. Matveev, B.Ya. Alekseev, M.I. Volkova

N.N. Blokhin Russian Oncological Research Center, Russian Academy of Medical Sciences; P.A. Gertzen Moscow Institute of Oncology

The results of interactive voting on the problem of therapeutic strategy in different stages of prostatic cancer are summed up. The voting was carried out at the VIth All-Russian Conference "Pressing Problems in Oncourological Diseases". Based on the results of priority studies and metanalyses, the authors discuss a wide spectrum of disputable problems concerning the indications for radical surgery, hormone and symptomatic treatment of the disease.

С 4 по 5 октября 2005 г. в Москве проходила VI Всероссийская конференция «Актуальные вопросы лечения онкоурологических заболеваний». Конференция привлекла более 800 участников из стран СНГ и ближнего зарубежья. В нескольких докладах были представлены современные позиции относительно спорных аспектов лечебной тактики при раке предстательной железы (РПЖ). После окончания выступлений был проведен анонимный интерактивный опрос, отразивший мнение аудитории о показаниях к различным подходам у больных раком простаты в разных стадиях на реальных клинических примерах. В данной статье рассмотрены и проанализированы результаты этого опроса.

Клиническое наблюдение 1

Больной, 62 года, пенсионер, обратился с жалобами на учащенное мочеиспускание (ночью — 2–3 раза). Концентрация простатического специфического антигена (ПСА) — 65 нг/мл. Ректальное исследование: предстательная железа (ПЖ) резко увеличенная, плотная, бугристая, контуры ее нечеткие. Трансректальное УЗИ (ТРУЗИ): объем ПЖ 87 см³, отмечено наличие множественных сливных гипоехогенных участков в периферических зонах обеих долей ПЖ с признаками выхода опухоли за пределы капсулы. При остеосцинтиграфии очаги повышенного накопления радиофармпрепарата (РФП) не выявлены. $Q_{\max}$ 12 мл/с. Объем остаточной мочи — 80 мл. Выполнена биопсия простаты из 8 точек. При гистологическом исследовании обнаружена аденокарцинома (3+4) 7 баллов по Глиссону в 4 из 4 столбцов в левой доле и в 3 из 4 — в правой. Произведена лапароскопическая тазовая лимфаденэктомия, во время которой удалено 22 лимфатических узла. При гистологическом исследовании метастазы в лимфатические узлы не выявлены.

Вопрос: Какова оптимальная тактика лечения пациента?

Варианты ответов и распределение мнений аудитории:

1) неоадъювантная гормонотерапия (ГТ) + лучевая терапия — ЛТ (13% ответов);

2) ЛТ (18%);

3) ЛТ + адъювантная ГТ (29%);

4) неоадъювантная ГТ + ЛТ + адъювантная ГТ (9%);

5) ГТ (23%);

6) трансуретральная резекция (ТУР) простаты + ГТ (5%);

7) ТУР простаты + ЛТ (0%).

На основании представленных результатов обследования пациенту можно установить диагноз: РПЖ T3aN0M0, (3+4) 7 баллов по Глиссону. Методом выбора при местно-распространенном раке простаты является дистанционная ЛТ, позволяющая добиться полного эффекта у 40% таких больных. ГТ в монорежиме представляет собой лишь паллиативный метод лечебного воздействия. Только эндокринное лечение при стадии T3N0M0, как правило, рекомендуется пациентам с большими опухолями (T3b), выраженными клиническими проявлениями заболевания, высоким уровнем ПСА (>25 нг/мл) и небольшой ожидаемой продолжительностью жизни.

Вопрос о необходимости дополнительного проведения ГТ до (неоадъювантная), во время (конкурентная) и/или после (адъювантная) облучения является спорным. В ряде исследований [1, 2] комбинированное лечение обеспечивало преимущество второстепенных результатов (частота полных эффектов, риск развития отдаленных метастазов, безрецидивная выживаемость и выживаемость без признаков прогрессирования) по сравнению с облучением. Увеличение общей выживаемости, являющейся результатом первостепенной значимости, при дополнительном проведении гормонотерапии зарегистрировано в протоколе EORTC (конкурентная и адъювантная ГТ), а также при реанализе данных протокола RTOG 85—31 у всех больных, особенно при показателе Глиссона более 7 баллов [3]. В исследовании [4] общая и специфическая выживаемость была достоверно более высокой после длительной (неоадъювантной, конкурентной и адъювантной) ГТ только среди пациентов с показателем Глиссона 8–10.

У описанного в наблюдении 1 пациента, согласно результатам гистологического исследования биопсийной ткани, показатель Глиссона составил 7 баллов. Следует учитывать, что в 30% наблюдений пока-

затель Глисона в биопсийном материале оказывается ниже по сравнению с данными морфологического исследования после простатэктомии. В связи с этим нельзя исключить, что в представленном клиническом наблюдении опухоль может оказаться низкодифференцированной, а пациент нуждается в проведении ГТ не только с симптоматической целью, но и для увеличения продолжительности жизни.

Принимая во внимание все приведенные факты, можно предположить, что назначение дополнительной неoadъювантной, конкурентной и адъювантной ГТ, по крайней мере, с целью улучшения качества жизни при длительных сроках наблюдения за счет увеличения периода без рецидива и отдаленных метастазов является обоснованным.

ТУР ПЖ, учитывая удовлетворительные данные урофлоуметрии и ожидаемое симптоматическое улучшение после начала специфического лечения, данному больному не показана.

Клиническое наблюдение 2 (часть I)

Больной, 60 лет, инженер. Жалоб не предъявляет. ПСА 27 нг/мл. Ректальное пальцевое исследование: ПЖ увеличенная, плотная, асимметричная за счет плотного узлового образования в правой доле. По данным ТРУЗИ, нельзя исключить экстракапсулярную инвазию опухоли в правой доле. При компьютерной томографии (КТ) выявлена опухоль ПЖ с признаками экстракапсулярной инвазии. Лимфатические узлы малого таза не увеличены. При гистологическом исследовании биоптата простаты (12 точек) обнаружена аденокарцинома, (3+3) 6 баллов по Глисона: 4/6 — в правой доле, 2/6 — в левой. При сцинтиграфии очаги гиперфиксации РФП не выявлены.

Вопрос: Какова оптимальная тактика лечения данного пациента?

Варианты ответов и распределение мнений аудитории:

- 1) тщательное наблюдение (2% ответов);*
- 2) неoadъювантная гормонотерапия (ГТ) + радикальная простатэктомия (35%);*
- 3) радикальная простатэктомия (27%);*
- 4) неoadъювантная ГТ + ЛТ (15%);*
- 5) ЛТ (13%);*
- 6) ЛТ + адъювантная ГТ (4%);*
- 7) ГТ (0%).*

На основании представленных результатов обследования пациенту можно установить диагноз: РПЖ T3aN0M0, (3+3) 6 баллов по Глисона. Как уже было отмечено выше, методом выбора в лечении таких больных является ЛТ в сочетании с длительной ГТ, которую необходимо начинать до облучения, продолжать на протяжении всего курса лучевого воздействия и в течение 2 лет после него.

Динамическое наблюдение при распространенном РПЖ проводили в исследованиях [5–7], в которых сравнивали результаты при выжидательной тактике и незамедлительном лечении. При дли-

тельных сроках наблюдения у больных местно-распространенными опухолями назначение лечения непосредственно после установления диагноза рака простаты не приводило к увеличению общей выживаемости по сравнению с таковой при отсроченной андрогенной абляции. Следовательно, описанному больному может быть назначена отсроченная ГТ.

До настоящего времени ни в одном исследовании не продемонстрированы преимущества гормонотерапии перед радикальной простатэктомией при раке простаты T3. Ряд авторов выполняли хирургическое вмешательство у данной категории пациентов с удовлетворительными отдаленными результатами. При этом у 10% больных, подвергнутых радикальной простатэктомии при стадии cT3, во время морфологического исследования выявляли стадию pT2. Специфическая 5- и 10-летняя выживаемость в группе достигала 85–90 и 72–80% соответственно [8]. Для сравнения: аналогичные показатели у пациентов, получавших радикальную ЛТ, составляют 82 и 44% соответственно. К сожалению, исследования, в которых бы непосредственно сравнивали результаты хирургического и лучевого лечения у больных РПЖ cT3, не проводились.

Результаты лечения при проведенной неoadъювантной ГТ перед радикальной простатэктомией исследовали в ряде работ. Согласно данным трех проспективных рандомизированных исследований, проведение эндокринного лечения перед радикальной простатэктомией не оказывает влияния на выживаемость. Использование андрогенной абляции до хирургического вмешательства при локализованных опухолях (T1–2) способствует снижению частоты позитивных краев резекции и уменьшению категории pT, но не влияет на общую, специфическую и безрецидивную выживаемость. ГТ у больных местно-распространенными формами заболевания (T3) не приводит даже к снижению риска оставления опухолевых клеток по краю разреза и также не влияет на выживаемость. Поэтому проведение неoadъювантной ГТ перед радикальной простатэктомией не показано [9–11].

Клиническое наблюдение 2 (часть II)

Больному проведена неoadъювантная ГТ агонистами лютеинизирующего гормона и рилизинг-гормона (ЛГРГ) в течение 3 мес. ПСА 5,8 нг/мл. Выполнена радикальная простатэктомия. При гистологическом исследовании в обеих долях выявлена аденокарцинома, (4+3) 7 баллов по Глисона, со слабыми признаками патаморфоза; инвазивный рост за пределы капсулы правой доли, инвазия в семенные пузырьки. Признаков опухолевого роста по линии резекции нет. Метастазы в лимфатических узлах не выявлены. ПСА через 1 мес после операции не определялся.

Вопрос: Какова тактика дальнейшего ведения больного?

Варианты ответов и распределение мнений аудитории:

- 1) наблюдение (60% ответов);
- 2) адъювантная ЛТ (11%);
- 3) адъювантная ГТ (27%).

Практически у 100% пациентов, страдающих раком простаты рТ3, подвергнутых только радикальной простатэктомии, отмечается прогрессирование заболевания в течение 24–36 мес после операции. При этом риск прогрессирования возрастает по мере увеличения показателя Глисона и зависит от уровня ПСА до операции. Так, у больных, не получавших адъювантную терапию, при концентрации ПСА >25 нг/мл рецидив заболевания в течение первых 2 лет после простатэктомии регистрируется в 80% случаев, при ПСА от 10 до 25 нг/мл — в 60%, менее 10 нг/мл — в 40%. Таким образом, возможность прогрессирования заболевания заставляет задуматься о необходимости назначения дополнительного лечения радикально оперированным больным раком простаты рТ3.

Проведение адъювантного облучения после радикальной простатэктомии в группе высокого риска (рТ3, концентрация ПСА до лечения более 10 нг/мл, показатель Глисона 7 баллов) достоверно улучшает отдаленные результаты лечения. В протоколе EORTC 22911 облучение оперированных больных со стадией рТ3 приводило к достоверному увеличению выживаемости без признаков ПСА-рецидива, а также без клинических симптомов заболевания. 5-летняя специфическая выживаемость пациентов, получавших комбинированное лечение, составила 74,0% по сравнению с 52,6% в группе больных, подвергнутых только радикальной простатэктомии.

Адъювантная ГТ также позволяет улучшить результаты радикальной простатэктомии у больных раком простаты рТ3. В ретроспективном исследовании андрогенная абляция после операции при РПЖ рТ3bN0M0 приводила к достоверному увеличению выживаемости без признаков биохимического рецидива (с 23 до 67%) по сравнению с таковой при динамическом наблюдении. Разница между специфической выживаемостью в группах (78 и 90% соответственно) достигла статистической значимости при длительных (10 лет) сроках наблюдения [12]. В другой серии наблюдений монотерапия нестероидными антиандрогенами привела к достоверному снижению частоты рецидивов на 20% в течение 4 лет [13]. В исследовании [14] адъювантная монотерапия бикалутамидом 150 мг после проведения радикальных видов лечения местно-распространенного рака простаты была ассоциирована с тенденцией к улучшению выживаемости.

Клиническое наблюдение 2 (часть III)

Больной оставлен под динамическим наблюдением. Концентрация ПСА через 3 мес составила 0,1 нг/мл, через 6 мес — 0,4 нг/мл, через 8 мес — 0,9 нг/мл.

Вопрос: Какова тактика дальнейшего лечения больного?

Варианты ответов и распределение мнений аудитории:

- 1) ГТ в непрерывном режиме (35% ответов);
- 2) ГТ в интермиттирующем режиме (33%);
- 3) ЛТ (13%);
- 4) ЛТ + ГТ (19%).

У 15–30% больных РПЖ, подвергнутых радикальным видам лечения, отмечается повышение уровня ПСА. После простатэктомии увеличенной считается концентрация маркера более 0,2 нг/мл. Для выбора метода дальнейшего лечения большое значение имеет локализация рецидива опухоли. К сожалению, современные методы исследования, такие как УЗИ, КТ и магнитно-резонансная томография, не позволяют своевременно визуализировать небольшие очаги поражения. Поэтому для дифференциации местного и отдаленного рецидивов рака простаты необходимо ориентироваться на сроки и скорость повышения уровня ПСА. Раннее увеличение содержания маркера и короткое время его удвоения (менее 6–10 мес) являются признаками диссеминации опухолевого процесса. Напротив, медленное повышение уровня ПСА и срок его удвоения более 6 мес характерны при местном рецидиве. Таким образом, у описанного в наблюдении 2 пациента имеет место биохимический рецидив РПЖ, при этом период удвоения концентрации ПСА составляет менее 6 мес, что позволяет предположить большую вероятность наличия отдаленных метастазов, чем местного рецидива опухоли. Следовательно, наиболее логичным в этом случае является назначение ГТ.

Роль последней у пациентов с биохимическим рецидивом после радикальных видов лечения не изучена. Не проводились рандомизированные исследования, посвященные определению влияния уровня ПСА на момент начала терапии на выживаемость этой специфической категории больных. Назначение постоянной ГТ при биохимическом рецидиве после радикальной простатэктомии приводит к снижению уровня маркера, а также обеспечивает длительную выживаемость без повторного повышения концентрации ПСА. Однако влияние андрогенной абляции на общую выживаемость таких больных не доказано. Кроме того, не следует сбрасывать со счетов осложнения традиционной ГТ, особенно у молодых пациентов с незначительно увеличенным содержанием ПСА и отсутствием каких-либо жалоб.

В последние годы пристальное внимание урологов приковано к интермиттирующей андрогенной блокаде, предложенной с целью улучшения качества жизни больных раком простаты. В серии наблюдений Kurek и соавт. (1999), проводивших интермиттирующее лечение больным с биохимическим рецидивом рака простаты после радикального хирургического лечения при уровне ПСА более 3 нг/мл, при среднем сроке наблюдения 48 мес ни в одном случае

не зарегистрировано прогрессирующее и переход заболевания в гормонорефрактерную фазу. Медиана времени без лечения составила 26,6 мес. В других исследованиях, посвященных данному вопросу, критерии включения больных и схемы лечения были весьма вариабельными, в связи с чем сравнивать их результаты сложно. Несмотря на всеобщий энтузиазм относительно преимуществ интермиттирующей андрогенной блокады, пациент должен быть информирован об отсутствии данных о ее результатах при длительных сроках наблюдения.

Спасительная ЛТ показана только при местном рецидиве после радикальной простатэктомии у больных с уровнем ПСА менее 1,5 нг/мл. При концентрации ПСА более 1,5 нг/мл, как правило, применяют немедленную или отсроченную ГТ.

Клиническое наблюдение 2 (часть IV)

Больному назначена интермиттирующая ГТ в режиме максимальной андрогенной блокады. Пациент жив без признаков прогрессирующего РПЖ при сроке наблюдения 4 года, ПСА не определяется.

Клиническое наблюдение 3 (часть I)

При обследовании пациента, 62 года, не предъявлявшего жалоб, выявлено повышение уровня ПСА до 190 нг/мл. При ректальном исследовании отмечено увеличение и уплотнение ПЖ, уплотнение параректальной клетчатки справа. При гистологическом исследовании биопсийного материала во всех полученных столбиках выявлена аденокарцинома (4+3) 7 баллов по Глисон. При сканировании костей скелета очаговая патология не обнаружена. КТ брюшной полости и малого таза: множественные метастазы в тазовых и парааортальных лимфатических узлах.

Вопрос: Какую схему лечения вы выберете?

Варианты ответов и распределение мнений аудитории:

1) двусторонняя орхидэктомия (20% ответов);

2) агонисты ЛГРГ (3%);

3) монотерапия антиандрогенами (5%);

4) максимальная андрогенная блокада — МАБ (72%).

У данного пациента диагностирован РПЖ Т3N+M1, (4+3) 7 баллов по Глисон. Единственным методом лечения распространенного РПЖ является ГТ, подразумевающая блокаду андрогенной стимуляции опухоли. До недавнего времени «золотым стандартом» первой линии терапии диссеминированного рака простаты являлось удаление обоих яичек, снижающее уровень сывороточного тестостерона на 95% в течение 3 мес.

С целью избежания психологического дискомфорта, ассоциированного с хирургической кастрацией, предложено использовать медикаментозную кастрацию агонистами ЛГРГ, вызывающими гиперстимуляцию рецепторов ЛГРГ, что приводит к супрессии продукции лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов и соответственно тестостерона. При этом кастрационный уровень тестостерона дос-

тигается в течение 2—3 нед после начала лечения. В многоцентровых рандомизированных исследованиях доказана равная эффективность медикаментозной и хирургической кастрации, позволяющей добиться объективного ответа более чем у 80% больных. Средний срок до прогрессирования заболевания после данного вида лечения составляет 12—33 мес [15].

МАБ подразумевает сочетание кастрации (медикаментозной или хирургической) и антиандрогенов, приводящих к блокаде как продукции тестостерона, так и его взаимодействия с рецепторами. С целью сравнения результатов МАБ и только кастрации проводились многочисленные работы. В 4 больших двойных слепых плацебоконтролируемых исследованиях МАБ обеспечивала преимущество выживаемости от 6 до 20 мес, в 2 работах увеличение выживаемости при использовании данного вида андрогенной абляции не достигнуто. В крупнейшем метаанализе RCTCG, включившем данные 8275 больных, отмечено достоверное увеличение 5-летней выживаемости на 2% в группе, получавшей МАБ; при исключении из анализа пациентов, получавших стероидные антиандрогены, преимущество выживаемости достигло 3% [16—22].

Монотерапия антиандрогенами была предложена как метод андрогенной блокады, который может предотвратить побочные эндокринные эффекты, в том числе и подавление сексуальной функции. В нескольких работах при монотерапии флутамидом продемонстрированы одинаковые отдаленные результаты с таковыми при МАБ и орхэктомии в отношении выживаемости и сроков до прогрессирования заболевания. Бикалутамид в дозе 50 мг/сут уступал кастрации в отношении медианы выживаемости и периода до прогрессирования. Увеличение дозы до 150 мг позволило добиться результатов, аналогичных таковым при использовании МАБ, у пациентов со стадией M0. В мета-анализе 8 исследований, включивших 2717 больных, показано, что монотерапия антиандрогенами действительно уменьшает частоту побочных эффектов, снижая выживаемость по сравнению с таковой при кастрации [23].

Клиническое наблюдение 3 (часть II)

Больному назначена терапия золадексом. Уровень ПСА через 12 мес составил 3,6 нг/мл, через 15 мес — 5,0 нг/мл, через 18 мес — 8,0 нг/мл.

Вопрос: Какова тактика дальнейшего ведения больного?

Варианты ответов и распределение мнений аудитории:

1) продолжение лечения золадексом (3% ответов);

2) замена золадекса на другой агонист ЛГРГ (2%);

3) двусторонняя орхидэктомия (23%);

4) добавление стероидного антиандрогена (9%);

5) добавление нестероидного антиандрогена (28%);

6) монотерапия бикалутамидом (16%);

7) химиотерапия (19%).

Резистентность рака простаты к проводимому гормональному лечению диагностируется на основании повышения уровня ПСА в 2—3 измерениях, выполненных с интервалом 2 нед и более на фоне кастрационного уровня тестостерона, и является показанием к назначению ГТ второй линии или химиотерапии.

В многочисленных исследованиях разница в результатах применения различных агонистов ЛГРГ не обнаружена. В связи с этим замена золадекса на другой препарат данной группы необоснованна. Как уже было отмечено выше, хирургическая и медикаментозная кастрация обладают равной эффективностью. Поэтому двухсторонняя орхэктомия данному пациенту не показана.

В качестве ГТ второй линии больным, подвергнутым только кастрации, может быть рекомендовано дополнительное назначение антиандрогенов. Нестероидные антиандрогены в качестве второй линии ГТ позволяют добиться снижения уровня ПСА на 50% и более у 15—54% больных при средней продолжительности их приема 4—11 мес. Эффективность стероидных антиандрогенов у больных с гормонально-резистентной опухолью более низкая и составляет 0—9%. Отмена агониста ЛГРГ у пациентов, получающих антиандрогены второй линии или альтернативные антиандрогены, не рекомендуется [24].

В связи с низкой частотой объективных ответов на гормональные манипуляции второй линии в последние годы все большую популярность приобретает раннее назначение химиотерапии у пациентов гормонально-рефрактерным раком простаты. После получения результатов больших рандомизированных исследований SWOG и TAX стандартом системного цитотоксического лечения таких больных стали режимы, основанные на доцетакселе, позволяющие достоверно снизить риск смерти от РПЖ, увеличить медиану выживаемости, период до прогрессирования заболевания и повышения уровня ПСА, а также улучшить качество жизни [25, 26].

Клиническое наблюдение 3 (часть III)

К терапии золадексом добавлен касодекс (50 мг). Уровень ПСА через 6 мес — 0,8 нг/мл.

Клиническое наблюдение 4 (часть I)

Больного, 64 года, в течение 1 года беспокоили дизурические явления легкой степени. При ректальном исследовании отмечено увеличение ПЖ, выраженная экстрапростатическая инвазия. ПСА 68 нг/мл. Выполнена биопсия простаты. При гистологическом исследовании во всех биопсийных образцах выявлена аденокарцинома, (3+4) 7 баллов по Глиссону. Остеосцинтиграфия: солитарный очаг гиперфиксации РФП в правой подвздошной кости. При рентгенографии и КТ патологические изменения костей не выявлены.

Вопрос: Какова тактика лечения больного?

Варианты ответов и распределение мнений аудитории:

- 1) наблюдение, ГТ при прогрессировании или появлении симптоматики (27% ответов);
- 2) двусторонняя орхидэктомия (23%);
- 3) терапия агонистами ЛГРГ (17%);
- 4) монотерапия антиандрогенами (20%);
- 5) МАБ (13%).

На основании данных проведенного обследования больному можно установить диагноз: РПЖ Т3N0Mx, (3 + 4) 7 баллов по Глиссону.

Согласно результатам исследований VACURG, MRC и EORTC, приведенным выше, назначение ГТ при местно-распространенных опухолях только после появления клинических проявлений заболевания не приводит к снижению общей выживаемости по сравнению с таковой при немедленном проведении эндокринного лечения. В то же время у пациентов с отдаленными метастазами отсроченная терапия ассоциирована с повышением смертности от основного заболевания с 76 до 80% и двукратным увеличением риска развития обструкции верхних мочевых путей, патологических переломов, компрессии спинного мозга и появления внекостных метастазов [5—7]. Учитывая отсутствие данных, однозначно свидетельствующих о наличии диссеминации опухоли в клиническом наблюдении 4, больному может быть назначена отсроченная ГТ. Следует подчеркнуть необходимость индивидуального подхода при выборе выжидательной тактики у данной категории пациентов и принимать во внимание баланс между потенциальным увеличением продолжительности жизни при раннем проведении эндокринного лечения и возможным преимуществом качества жизни при отсроченном его назначении. Показания к применению различных режимов и схем андрогенной блокады рассмотрены выше.

Клиническое наблюдение 4 (часть II)

Больному назначена терапия: золадекс + касодекс (50 мг). Концентрация ПСА через 6 мес составила 12,4 нг/мл, через 12 мес — 4,4 нг/мл, через 24 мес — 16,1 нг/мл. Учитывая развитие гормональной резистентности опухоли, отменен касодекс. Через 3 мес уровень ПСА — 14,2 нг/мл. При остеосцинтиграфии, рентгенографии и КТ костей скелета наблюдалось отсутствие динамики.

Вопрос: Какова тактика дальнейшего лечения больного?

Варианты ответов и распределение мнений аудитории:

- 1) монокимиотерапия эстрацитом (5% ответов);
- 2) монокимиотерапия митоксантроном (12%);
- 3) химиотерапия с применением доцетаксела (55%);
- 4) терапия бисфосфонатами (15%);
- 5) ГТ до объективного прогрессирования заболевания (13%).

У пациента с гормонорезистентным раком простаты снижение уровня ПСА в ответ на гормональные манипуляции второй линии (отмена ка-

содекса) составило 12%, что не может быть расценено как объективный эффект. В связи с этим перспектива эффективности дальнейшей ГТ сомнительна. Методом выбора у данной категории больных является химиотерапия. При монокимиотерапии эстрацитом продемонстрирована низкая частота объективных ответов при гормонорезистентных опухолях. До недавнего времени стандартом в лечении гормонорезистентного РПЖ являлась комбинация митоксантрона с преднизолоном, позволяющая снизить интенсивность боли в 30% наблюдений, однако не оказывающая влияние на выживаемость. Завершенные в 2004 г. исследования SWOG и TAX убедительно продемонстрировали преимущество режимов, основанных на доцетакселе.

Клиническое наблюдение 4 (часть III)

Больной отказался от предложенной химиотерапии. Через 8 мес появилась боль в правом бедре. При остеосцинтиграфии выявлены множественные метастазы в костях.

Вопрос: Какова тактика дальнейшего лечения больного?

Варианты ответов и распределение мнений аудитории:

1) дистанционное облучение правой бедренной кости (23% ответов);

2) радиоактивный стронций (11%);

3) химиотерапия (41%);

4) преднизолон (7%);

5) терапия бисфосфонатами (18%).

Несомненно, методом выбора для данного пациента является химиотерапия. Преднизолон также может быть применен при гормонорезистентном раке простаты в качестве ГТ второй-третьей линии. При этом ПСА-ответ регистрируется в 20% случаев. Однако высокая частота побочных эффектов, ассоциированных с данным видом лечения, заставляет

с осторожностью подходить к назначению кортикостероидов данной категории больных.

Паллиативная терапия занимает немаловажное место в лечении пациентов с костными метастазами РПЖ, проявляющимися клинически. Облучение области метастаза в кость в 10 фракциях по 3 Гр или в 5 фракциях по 4 Гр позволяет добиться обезболивающего эффекта в 30–40% наблюдений.

Использование радиоактивного стронция приводит к достоверному снижению числа костных поражений, выявляемых при остеосцинтиграфии, и уровня щелочной фосфатазы. Однако выраженная миелосупрессия, которая может быть вызвана применением ^{89}Sr у 15% больных, заставляет сдержанно относиться к данному виду паллиативного лечения при планировании химиотерапии у больных гормонорезистентным раком простаты.

В рандомизированном исследовании III фазы, в котором сравнивали результаты локальной ЛТ и лечения радиоактивным стронцием у больных гормонорезистентным раком простаты, выявлено достоверное преимущество общей выживаемости пациентов, подвергнутых локальному облучению. Различия в выживаемости без признаков прогрессирования и сроках до прогрессирования заболевания между группами не отмечены. Биохимический ответ после ЛТ и лечения ^{89}Sr зарегистрирован в 13 и 10%, субъективное улучшение состояния — в 33,3 и 34,7% случаев соответственно. Значимые различия по частоте осложнений между группами не выявлены [27].

Бисфосфонаты позволяют достоверно отсрочить развитие костных осложнений, уменьшить болевой синдром и улучшить качество жизни у больных с метастазами РПЖ в кости и могут быть рекомендованы в качестве поддерживающей терапии [28].

Литература

1. Pilepich M.V., Winter K., John M.J. et al. Phase III radiation therapy oncology group (RTOG) trial 86—10 of androgen deprivation adjuvant to definitive radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2001;50:1243—1252.
2. Lawton C.A., Winter K., Murray K. et al. Updated results of the phase III Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) trial 85—31 evaluating the potential benefit of androgen suppression following standard radiation therapy for unfavorable prognosis carcinoma of the prostate // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2001;49:937—946.
3. Bolla M., Gonzalez D., Warde P. et al. Improved survival in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and goserelin // *N. Engl. J. Med.* — 1997;337:295—300.
4. Hanks G.E., Lu J., Machtay M. et al. RTOG Protocol 92—02: A phase III trial of the use of long term androgen suppression following neoadjuvant hormonal cytoreduction and radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* — 2000;19:1284.
5. Byar D.P. Proceedings: The Veterans Administration Cooperative Urological Research Group's studies of cancer of the prostate // *Cancer.* — 1973;32:1126—1130.
6. Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group. Immediate versus deferred hormone therapy for prostate cancer: How safe is androgen deprivation? // *BJU Int.* — 2000;86:220.
7. Schroder F.H., Kurth K.H., Fossa S.D. Early versus delayed endocrine treatment of pN1–3 M0 prostate cancer without local treatment of the primary tumor: results of European Organisation for the Research and Treatment of Cancer 30846—a phase III study // *J. Urol.* — 2004; Sep;172(3):923—927.
8. Van Poppel H. Treatment options for locally advanced prostate cancer. // *Controversies in the management of bladder cancer and prostate cancer.* — Bologna, 21—23 January, 2005. — P. 47.
9. Gleave M.E., Goldenberg S.L., Chin J.L. et al. Randomized comparative study of 3 versus 8-month neoadjuvant hormonal therapy before radical prostatectomy: Biochemical and pathological effects // *J. Urol.* — 2001;166: 500—507.
10. Schulman C.C., Debruyne F.M., Forster G. et al. 4-Year follow-up results of a European prospective randomized study on neoadjuvant hormonal therapy prior to radical prostatectomy in T2—3N0M0

prostate cancer. European Study Group on Neoadjuvant Treatment of Prostate Cancer // Eur. Urol. — 2000;38:706—713.

11. Soloway M.S., Pareek K., Sharifi R. et al. Neoadjuvant androgen ablation before radical prostatectomy in cT2bNxMo prostate cancer: 5-year results. Lupron Depot Neoadjuvant Prostate Cancer Study Group // J. Urol. — 2002;167:112—116.
12. Zincke H, Lau W, Bergstralh E, et al. Role of early adjuvant hormonal therapy after radical prostatectomy for prostate cancer // J. Urol. — 2001;166:2208—2215.
13. Wirth M., Frohmüller H., Marz F. et al. Randomized multicenter trial on adjuvant flutamide therapy in locally advanced prostate cancer after radical surgery: Interim analysis of treatment effect and prognostic factors [abstract] // Br. J. Urol. — 1997;80:263.
14. See W., McLeod D. Iversen P. et al. The bicalutamide Early Prostate Cancer Program: Findings of the North American Trial at median 5.7 years' follow-up // J. Urol. — 2005. — V. 173, № 4. — Abstr. 674.
15. Hellerstedt B.A., Pienta K.J. The current state of hormonal therapy for prostate cancer // Cancer J. Clin. — 2002. — V. 52 (3). — P. 154—179.
16. Benson RC. Total androgen blockade: the United States experience // Eur. Urol. — 1993;24(2):72—76.

17. Denis L.J., Carnelro de Moura J.L. Goserelin acetate and flutamide versus bilateral orchiectomy: a phase III EORTC trial (30853) EORTC GU Group and EORTC Data Center // Urology. — 1993; Aug;42(2):119—129; discussion 129—130.
18. Eisenberger M.A., Crawford E.D., Wolf M. Prognostic factors in stage D2 prostate cancer; important implications for future trials: results of a cooperative intergroup study (INT.0036). The National Cancer Institute Intergroup Study #0036 // Semin. Oncol. — 1994; Oct;21(5):613—619.
19. Klotz L. // BJU Int. — 2001; 87: 806—813.
20. Moinpour C.M., Savage M.J., Troxel A. Quality of life in advanced prostate cancer: results of a randomized therapeutic trial // J. Natl. Cancer Inst. — 1998; Oct 21;90(20):1537—1544.
21. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials // Lancet. — 2000;355:1491—1498.
22. Zalberg J.R., Raghaven D., Marshall V., Thompson P.J. Bilateral orchidectomy and flutamide versus orchidectomy alone in newly diagnosed patients with metastatic carcinoma of the prostate—an Australian multicentre trial // Br. J. Urol. — 1996; Jun;77(6):865—869.

23. Seidenfeld J., Samson D.J., Hasselblad V. Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis // Ann. Intern. Med. — 2000. — V. 4, № 132 (7). — P. 566—577.
24. Kasamon K.M., Dawson N. Update on hormone-refractory prostate cancer // Current Opinion in Urology. — 2004;14:185—193.
25. Petrylak D.P., Tangen C.M., Hussain M.H. et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer // N. Engl. J. Med. — 2004. — V. 7, № 351 (15). — P. 1513—1520.
26. Tannock I.F., de Wit R., Berry W.R. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer // N. Engl. J. Med. — 2004. — V. 7, № 351(15). — P. 1502—1512.
27. Oosterhof G.O., Roberts J.T., de Reijke T.M. Strontium(89) chloride versus palliative local field radiotherapy in patients with hormonal escaped prostate cancer: a phase III study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Genitourinary Group // Eur. Urol. — 2003; Nov;44(5):519—526.
28. Coleman R.E. Skeletal complications of malignancy // Cancer. — 1997. — V. 80. — P. 1588—1594.

ИНФОРМАЦИЯ

Кафедра онкологии факультета усовершенствования врачей Российского государственного медицинского университета, созданная в 2004 г. на базе Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина РАМН (зав. кафедрой — проф. В.А. Хайленко), проводит набор курсантов (онкологов, хирургов, гинекологов, терапевтов, рентгенологов и др.) для усовершенствования по специальности «Онкология».

Тематическое усовершенствование: «Методы диагностики и лечения опухолей различных локализаций». Продолжительность — 2 нед (72 ч).

Общее усовершенствование (сертификационный цикл): «Онкология. Диагностика и лечение злокачественных новообразований, новые медицинские технологии». Продолжительность — 1 мес (144 ч).

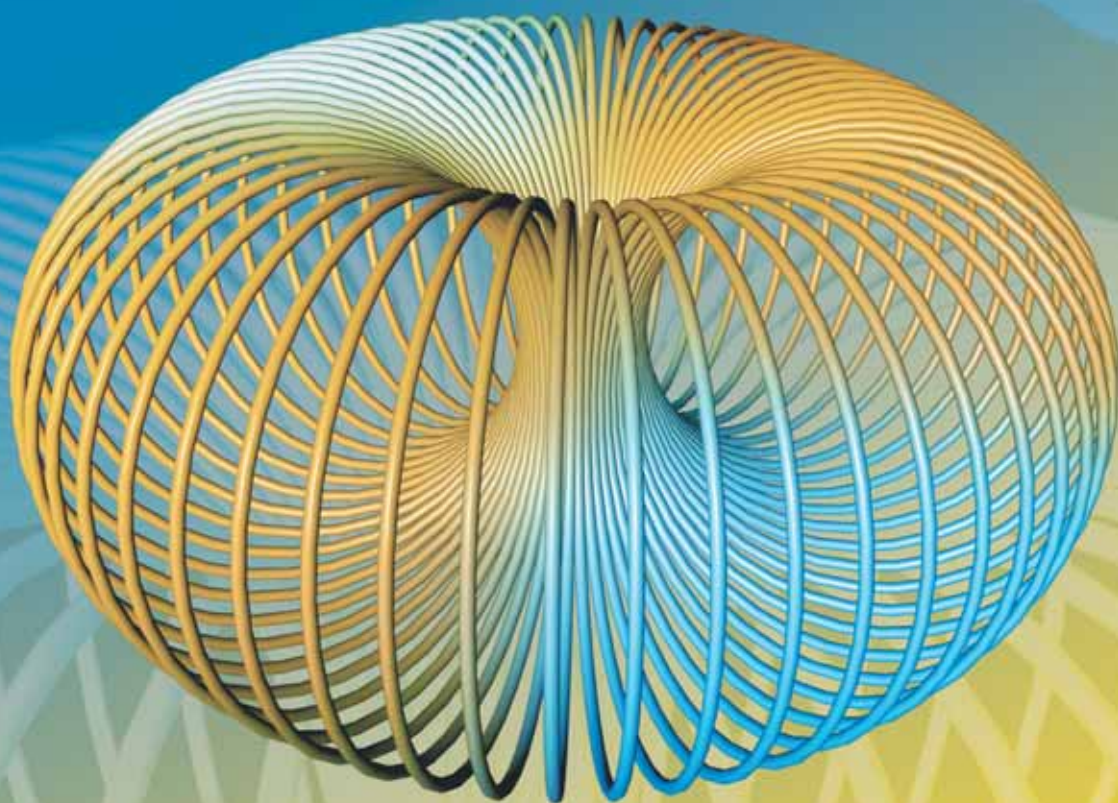
Специализация по онкологии. Продолжительность — 4 мес (576 ч).

Начало очередных сертификационных циклов и цикла специализации 16.01.06.

За прохождение общего усовершенствования плата не взимается. После окончания обучения выдается удостоверение установленного образца. Иногородным предоставляется общежитие.

Обращаться по тел.: (095) 324-0239, 324-9150, 324-1280.

Очевидные преимущества



- **Единственный бисфосфонат 3-го поколения, зарегистрированный для лечения метастатической костной болезни (MBD)**
- **БЕЗОПАСНОСТЬ:**
Наименьшая частота побочных эффектов и отсутствие нефротоксичности^{1,2}
- **ЭФФЕКТИВНОСТЬ:**
Снижение риска развития тяжелых костных осложнений более, чем на 40% ($p=0.0001$)³
Снижение смертности от костных поражений на 20% ($p=0.004$)⁴
Быстрое и пролонгированное снижение интенсивности болевого синдрома и достоверное улучшение качества жизни онкологических больных
- **УДОБСТВО ПРИМЕНЕНИЯ:**
Равноэффективная инъекционная и таблетированная формы

¹ Dirk Henrich, Raoul Bergner et al, 2005

² Bengt Bergstrom, Mikhail Lichinitser et al, 2005

³ Kanis J., Diel IJ et al, 2003;

⁴ Body JJ, Lichinitser MR, et al, 2003; Scott M. et al, 2003

Бондронат® (Bondronat®)

Ибандроновая кислота

Химическое название: [1-Гидрокси-3-(метилпентиламино)пропилиден] бисфосфоновая кислота (в виде натриевой соли).

Препарат, подавляющий остеолиз.

Регистрационный номер 007952 (13.11.96).

Состав

Одна ампула с 1 мл концентрата для приготовления разведенного раствора для внутривенной инфузии содержит: Ибандроновой кислоты 1 мг (в виде натрия моногидроибандроната 1,125 мг).

Одна таблетка содержит:

Ибандроновой кислоты 50 мг.

Наполнители: натрия хлорид, уксусная кислота, натрия ацетат, вода для инъекций.

Показания

Метастатическая костная болезнь при опухолевых заболеваниях.

Гиперкальцемия при опухолевых заболеваниях (с метастазами или без).

Формула для расчета кальция, скорректированного по альбумину

Концентрация кальция в сыворотке с поправкой на альбумин (ммоль/л) равна: кальций сыворотки (ммоль/л) — $[0,02 \times \text{альбумин (г/л)}] + 0,8$.
Для пересчета концентрации в мг/дл полученный показатель умножают на 4.

Противопоказания

Гиперчувствительность к препарату; тяжелая почечная недостаточность (креатинин сыворотки > 5 мг/дл, или 442 мкмоль/л).

Ибандронат не следует назначать детям в связи с отсутствием клинического опыта, а также при беременности и лактации.

Побочные действия

Организм в целом: чаще всего — повышение температуры тела, иногда — гриппоподобный синдром (лихорадка, озноб, боли в костях и мышцах, которые в большинстве случаев специфического лечения не требуют, эти симптомы исчезают через несколько часов или дней); гиперчувствительность к препарату.

Желудочно-кишечный тракт: отдельные случаи желудочно-кишечной непереносимости препарата.

Лабораторные изменения: часто снижение экскреции кальция почками сопровождается уменьшением концентрации фосфатов в сыворотке, не требующим терапевтического вмешательства; иногда — гипокальциемия.

Органы дыхания: прием других бифосфонатов вызывал бронхоспазм у больных бронхиальной астмой, чувствительных к аспирину.

Лекарственные взаимодействия

Рекомендуется соблюдать осторожность при назначении бифосфонатов с аминогликозидами, поскольку препараты обоих типов уменьшают уровень кальция в сыворотке на длительное время. Следует помнить о возможности гипомагниемии.

Срок и условия хранения

2 года. Препарат не следует использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Приготовленный раствор для инфузии стабилен в течение 24 часов при 2—8°C.

«Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд», Базель, Швейцария.
Представительство в Москве: Тел.: 258 27 77, факс: 258 27 97.