

У ФОКУСІ УВАГИ ОНКОЛОГІВ

ГОРМОНОТЕРАПІЯ РАКУ ПРОСТАТИ

Ярослав Шпарик

“Пристипи частішали і були такими жорстокими, що після закінчення кожного з них люди, що доглядали за хворим, остаточно вибивалися з сил, так само як і він сам, і майже пасивно спостерігали за його муками. Нічого не можна було вдіяти. Тільки-но закінчувалися корчі, розпочиналися невральгічні болі. Майже кожна ділянка тіла ставала джерелом мук, й інтервали між закінченням одного приступу і початком нового заповнювалися суцільним ревінням”.

“Родина Тібо”, Roger MARTIN DU GARD
(лауреат Нобелівської премії з літератури, 1937 р.)

“Вплив на розвиток раку ендокринними методами має за основу три тези. По-перше, деякі типи ракових клітин за їх відповіддю на зміну гормонального статусу значно відрізняються від клітин, від яких вони походять. По-друге, деякі форми раку є гормонозалежними і при видаленні цих гормонів такі клітини гинуть. По-третє, розвиток деяких форм раку гальмується при введенні значних кількостей певних гормонів”.

Charls HUGGINS (Нобелівська лекція з фізіології та медицини, 1966 р.)

Спеціалісти в галузі історії медицини твердять, що пан Тібо, передсмертні муки якого описано в знаменитому романі, хворів на рак передміхурової залози (простати). Його син — лікар Антуан — міг лише незначно полегшувати болі, вводячи опіюідні анальгетики. Роман публікувався в 20—30-х рр. На 30-і рр. припадають і піонерські роботи сера Чарльза Хаггінса, які відкрили еру медикаментозного лікування раку, зокрема гормонотерапії. Він, зокрема, встановив позитивний ефект орхіектомії на перебіг раку простати. Якби події в романі Мартен дю Гара відбувалися трохи пізніше, то доля одного з головних героїв могла б змінитися.

Рак простати в розвинутих країнах займає перше місце за частотою. Наприклад, у США на нього припадає більше третини всіх випадків злоякісних новотворів, що значно перевищує кількість навіть раків легені (13%). До того ж ріст захворюваності на рак простати особливо швидкий. Головна причина — це продовження тривалості життя населення (на рак простати захворює кожен шостий чоловік віком понад 60 років). Успіхи в діагностиці (особливо внаслідок широкого застосування скринінгу за допомогою оцінки специфічного простатичного антигена — PSA — у крові) позначилися на поліпшенні результатів лікування — 5-річне виживання в США сягає нині 89%!

Цікаво порівняти, що в Україні цей тип раку складає лише 2% від загальної кількості злоякісних пухлин. Але також спостерігається тенденція до зростання захворюваності: за останніх 5 років на 30% — від 12,9 до 16,8 випадків на 100.000 чоловічого населення (за такий самий проміжок часу загальна онкологічна захворюваність не змінилася). На жаль, більше половини випадків раку простати в Україні реєструється в III—IV стадіях (див. нове видання класифікації TNM). Це одна з

причин того, що понад 25% хворих на рак простати в Україні помирає вже протягом першого року після встановлення діагнозу (у США протягом 5-річного спостереження гине 11%). Проте не слід закривати очі й на іншу причину неблагополуччя — неадекватна терапія, яка походить не тільки з наших економічних негараздів, але й з недостатнього знання лікарями деяких стратегічних основ лікування раку простати.

Класифікація раку простати (код МКХ-О С61) за системою TNM (5-е видання, 1997 рік)

Класифікація стосується лише аденокарцином. Перехідно-клітинна карцинома простати класифікується в розділі пухлин сечовидільного каналу.

TNM Клінічна класифікація

T — Первинна пухлина

TX	Не досить даних для оцінки первинної пухлини
T0	Первинна пухлина не визначається
T1	Клінічно безсимптомна пухлина, яка не пальпується і не візуалізується інструментальними методами
T1a	Пухлину виявлено випадково при гістологічному дослідженні; вона займає не більше 5% резекованої тканини
T1b	Пухлину виявлено випадково при гістологічному дослідженні; вона займає понад 5% резекованої тканини
T1c	Пухлину виявлено при пункційній біопсії (наприклад, з причини підвищеного рівня PSA)
T2	Пухлина обмежена простатою
T2a	Пухлина уражає одну частку
T2b	Пухлина уражає обидві частки
T3	Пухлина поширюється за межі капсули простати
T3a	Екстракапсулярне поширення (з одного боку або двобічне)
T3b	Пухлина поширюється на сідим'яні пухирці
T4	Пухлина нерухома або поширюється на суміжні структури, інші, ніж сідим'яні пухирці, шийка сечового міхура, зовнішній сфінктер, пряма кишка, піднімаючий м'яз і/або стінка таза

Примітки: 1. Пухлина, виявлена в одній або обох частках пункційною біопсією, але непальпабельна і невидима для методів візуалізації, класифікується як T1c.

2. Інвазія у верхівку простати або в капсулу простати (але не за її межі) класифікується не як T3, а як T2.

N — Регіонарні лімфатичні вузли¹

NX	Не досить даних для оцінки стану регіонарних лімфатичних вузлів
N0	Немає ознак ураження регіонарних лімфатичних вузлів
N1	Наявні метастази в регіонарних лімфатичних вузлах

¹ Регіонарними лімфатичними вузлами при раку простати є "справжні" тазові вузли, тобто ті, які розташовані нижче від розгалуження загальних здухвинних артерій. Латералізація не впливає на класифікацію N.

M — Віддалені метастази

MX	Не досить даних для визначення віддалених метастазів
M0	Віддалені метастази не визначаються
M1	Наявні віддалені метастази
M1a	Нерегіонарний лімфатичний вузол (вузли)
M1b	Кістка(и)
M1c	Інша структура(и)

pTNM Патоморфологічна класифікація

Категорії pT, pN та pM відповідають категоріям T, N та M.

Однак немає категорії pT1, бо взято надто мало тканини залози для оцінки максимальної pT категорії.

G — Гістопатологічна градація

GX	Ступінь диференціації не може бути визначений
G1	Високий ступінь диференціації (легка анаплазія)
G2	Середній ступінь диференціації (середня анаплазія)
G3-4	Низький ступінь диференціації/недиференційована пухлина (виражена анаплазія)

Групування за стадіями

Стадія I	T1a	N0	M0	G1
Стадія II	T1a	N0	M0	G2, 3-4
	T1b	N0	M0	Будь-яке G
	T1c	N0	M0	Будь-яке G
	T1	N0	M0	Будь-яке G
	T2	N0	M0	Будь-яке G
Стадія III	T3	N0	M0	Будь-яке G
Стадія IV	T4	N0	M0	Будь-яке G
	Будь-яке T	N1	M0	Будь-яке G
	Будь-яке T	Будь-яке N	M1	Будь-яке G

Загальні питання лікування раку простати не є предметом цієї статті. Зауважимо лише, що дотепер триває активна дискусія щодо переваг та недоліків при більшості стадій трьох підходів: радикальної простатектомії, опромінення та спостереження (до розвитку серйозної симптоматики) (табл. 1).

Фізіологічні гормональні впливи на простату

Рак простати є одним з найхарактерніших прикладів гормонозалежних пухлин. Справді, андрогени беруть активну участь у регуляції росту клітин простати — як нормальних, так і трансформованих. Узагальнено ця дія здійснюється в гіпоталамо-гіпофізо-гонадній ланці ендокринної системи. Для теми, що розглядається, важливими є такі впливи в межах вказаної ланки:

Гіпоталамус продукує лютенізуєчого гормону рилізінг-фактор (ЛГРФ), який стимулює виділення гіпофізом низки гормонів. Серед останніх

- ◆ лютеїнізуючий (ЛГ) та фолікулоstimулюючий гормони (ФСГ) активують виробництво основного андрогена — тестостерону — в яєчках (тестостерон, своєю чергою, за принципом зворотного зв'язку впливає на синтез ЛГРФ у гіпоталамусі);
- ◆ аденокортикотропний гормон (АКТГ) впливає на синтез двох інших андрогенів — андростендіону та дегідроепіандростерону — в наднирниках.

Таблиця 1.

Можливі варіанти стандартного лікування раку простати (за даними “практичних рекомендацій”, Preferred Oncology Network of America, 1996)

Стадії	I	II	III	IV
Спостереження	+	+	+	—
Променева терапія	+	+*	+*	+
Радикальна простатектомія	+	+*	—	—
Орхіектомія	—	++	++	+
Самостійна медикаментозна гормонотерапія	—	+	+	+

“+” — метод лікування рекомендується (всі опції рівноцінні);

“++” — оптимальний метод лікування;

“—” — метод лікування не рекомендується.

* — Після неoad'ювантної гормонотерапії (максимальної андрогенової блокади).

Названі андрогени проникають у цитоплазму клітин простати, де під впливом ферменту 5-альфа-редуктази перетворюються в 5-альфа-дигідротестостерон. Останній приєднується до специфічного рецептора, і утворений комплекс проникає в ядро клітини. Взаємодія цього комплексу з ДНК активізує її синтез.

Гормонотерапія раку простати

Наріжним каменем у лікуванні раку простати є обмеження впливу андрогенів на ріст клітин пухлини, що досягається різними методами. Ще в середині 30-х рр. для лікування раку простати було застосовано естрогени. В основі їх дії — використання принципу зворотного зв'язку і зниження продукції ЛГРФ у гіпоталамусі. Незважаючи на виражені побічні ефекти (втрата лібідо і потенції, гінекомастія, серцево-судинні ускладнення і т. д.), естрогени (наприклад, фосфестрол² — в організмі він швидко перетворюється в добре відомий естроген диетилстильбестрол/DES) продовжують застосовуватися в цілому світі з огляду на сприятливе співвідношення “вартість-ефект”.

У 1936 р. Keyes та Ferguson реалізували ідею зменшення впливу андрогенів в організмі, опромінивши яєчка, а в 1941 р. Huggins та Hodges вперше провели хворим на метастатичний рак простати хірургічну кастрацію. Встановлено, що таким методом можна стабілізувати протікання раку в 60—80% хворих. Проте виявилось, що навіть кастрація не гарантує від продовження дії андрогенів на пухлину простати.

² Зареєстрований в Україні під назвою Honvan® (ASTA Medica).

Хоча концентрація тестостерону в плазмі крові після кастрації й справді знижується принаймні на 95%, проте структурні попередники тестостерону, синтезовані в наднирниках, легко активізуються в простаті. Нині вважається, що після кастрації в простаті 65-річного чоловіка залишається приблизно 40% андрогенів, які можуть продовжувати стимулювати ріст пухлини.

Антиандрогени

На початку 60-х рр. стало зрозумілим, що необхідні додаткові впливи. Як результат — розширення діапазону гормонотерапії раку простати протягом останніх десятиріч за рахунок кількох груп нових засобів та їх комбінацій. Ще на початку 60-х рр. висловлено ідею про антиандрогени, тобто фактори, завданням яких є “пригнічення синтезу і/або секреції андрогенів шляхом безпосереднього впливу на гонади” (Dorfman, 1962). У той час це була лише ідея й побажання, бо жоден з відомих тоді засобів не мав антиандрогенової дії такого потенціалу, що дозволило б його застосування в клініці.

Ципротерону ацетат

Першим препаратом, який наблизився до висунутих Дорфманом вимог, був запроваджений у середині 60-х рр. ципротерону ацетат (CPA), який має стероїдну структуру і прогестаційну активність (хіміки, синтезуючи цей препарат, йшли власне від засобів, що застосовувалися для запобігання перериванню вагітності). Дія CPA має три складових:

- ◆ Запобігання розвитку активності андрогенів в тканинах-мішенях. Це найважливіший ефект CPA, в основі якого лежить пригнічення приєднання дигідротестостерону до андрогенових рецепторів і в т. ч. взаємодії утвореного комплексу з ДНК.

- ◆ Антигонадотропна активність. Внаслідок прогестаційної дії, CPA пригнічує секрецію гонадотропнів і продукцію тестостерону (це одна з основних відмінностей від “чистих” антиандрогенів, які не мають антигонадотропної дії). Зниження рівня тестостерону зумовлює розвиток імпотенції, а також порушення лібідо, загальну слабкість, зниження енергійності хворих. Разом з тим для CPA нехарактерні т. зв. “приливи”, бо відсутність зворотного зв’язку з гіпоталамусом, який здійснювався тестостероном, компенсується імітацією такого зв’язку самим CPA. “Противприливна” дія CPA використовується, наприклад, у хворих після кастрації.

- ◆ Вплив на синтез андрогенів у яєчках і наднирниках. CPA пригнічує активність деяких ферментів, які необхідні для синтезу андрогенів.

Нестероїдні антиандрогени

Першим препаратом з чистою антиандрогеновою дією (без андрогенової, естрогенової, прогестаційної, глюкокортикоїдної чи інших видів гормональної та антигормональної активностей) став нестероїдний (т. зв. “чистий”) антиандроген — флутамід. Флутамід пригнічує перехід андрогенових рецепторів з цитоплазми в ядро клітин-мішеней, зокрема простати і гіпоталамуса. Зворотний зв’язок, який підтримується тестостероном, порушується — його сигнали не реєструються в гіпоталамусі, що зумовлює підвищення секреції ЛГРФ та ЛГ. В яєчках синтезується більше тестостерону, поступово підвищується рівень його концентрації в плазмі. Він досягає піку (приблизно 50% над базовою концентрацією) після 6 місяців терапії флутамідом, але після річного застосування препарату концентрація тестостерону в плазмі знову нормалізується. Власне завдяки цьому аспекту дії флутаміду для препарату не характерний такий психологічно неприємний побічний ефект терапії, як імпотенція. Потенція зберігається в 70—80% чоловіків, які приймають флутамід, хоча

якщо врахувати те, що імпотенція характерна для половини хворих на рак простати, то збереження потенції можливе тільки в другій половини, тобто в 40% загального числа пацієнтів. Іншим наслідком зростання рівня тестостерону в плазмі крові є підвищення рівня естрогенів, які відповідальні за розвиток гінекомастії (у 60—70% хворих), хоча це рідко буває після кастрації.

Максимальна андрогенова блокада

У центрі наукових дискусій з лікування раку простати протягом останніх років постала концепція т. зв. “максимальної андрогенової блокади” (МAB). Ця елегантна ідея висунута канадським онкоурологом Labrie на початку 80-х рр. В її основі лежать дані про те, що в організмі є принаймні два основних джерела андрогенів — яєчка та наднирники. Через те очікується, що вплив на обидва джерела одночасно може ефективніше впливати на ріст ракових клітин, ніж у випадку виключення продукції андрогенів лише в яєчках. “Золотим стандартом” МAB вважається нині комбінація орхієктомії (хірургічної чи медикаментозної — агоністами ЛГРФ) та флутаміду (рисунок). Проведено понад 20 рандомізованих досліджень, присвячених ролі МAB, і їх недавній мета-аналіз (J.F. Caubet, 1997) підтвердив позитивну роль такого методу лікування. Все ширше МAB застосовується перед простатектомією чи променевою терапією для зменшення об’єму пухлини (т. зв. неоад’ювантна гормонотерапія).

Фармакоекономіка раку простати

Вартість терапії з кожним роком стає щораз важливішою серед факторів, які впливають на вибір методу лікування. В Україні фармакоекономіка тільки-но зароджується. Важко сказати, скільки реально коштує в нас оперативне втручання або курс променевої терапії. З іншого боку, невідомо, скільки вартує продовження жит-

Таблиця 2.
Фармакоекономіка раку простати в Україні

Препарат	Схема застосування	Вартість місячної терапії (у гривнях)*
Спостереження	—	0
Радикальна простатектомія	—	?
Променева терапія	—	?
Хонван (підтримуюча терапія)	3—6 таблеток/день	147,26—294,52
Хонван (підтримуюча терапія)	1—4 ін’єкції/тиждень	40,28—161,12
СРА	4—6 таблеток/день (200—300 мг)	284,38—426,56
Флутамід	3 таблетки/день (750 мг)	221,09
Трипторелін	1 ін’єкція (3,75 мг)/ місяць	410,45

* За даними АТ “Данфарм” (Львів) у передінфляційний час, коли 1 US долар коштував 1,9 гривні.

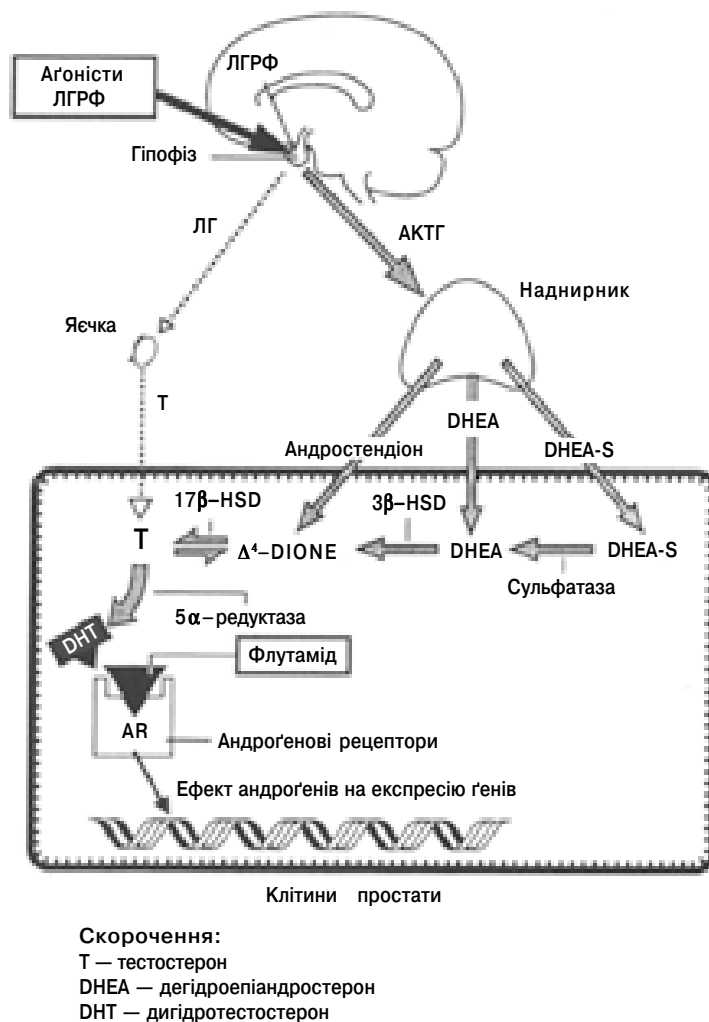


Рисунок. Схема впливу МАВ (агоністи ЛГРФ + флутамід) на ріст ракових клітин у простаті (за даними F. Labrie зі співавт., 1996)

тя хворого, тим більше — поліпшення якості цього життя. Поки що ці питання кожен хворий (чи його родина) у нашій країні вирішує індивідуально. Наведемо деякі цікаві дані на цю тему від наших західних сусідів. У Польській Республіці щорічно на флутамід витрачається 750.000 доларів США, на СРА — 1.900.000, на агоністи ЛГРФ — 1.000.000 (персональне повідомлення проф. G. Madej з Інституту Складовської-Кюрі у Варшаві). Більшість цих витрат компенсується державою. Найприйнятнішим з огляду на співвідношення “вартість-ефект” у Польщі вважається застосування флутаміду. У таблиці 2 наведено дані про вартість різних методів лікування в Україні.

Таблиця 3.
Біологічні та клінічні ефекти стероїдних і нестероїдних антиандрогенів (за даними FH Schroder, 1996, з доповненнями)

	Стероїдні (CRA)	Нестероїдні (флутамід)
Рівень у плазмі:		
Тестостерону	зниження	підвищення
Дигідротестостерону	зниження	підвищення
Естрадіолу	зниження	підвищення
ЛГ	зниження	підвищення
Вплив на клітини Лейдіґа	атрофія	гіпертрофія
Розміри простати	зменшення	збільшення
Розміри пухлини	зменшення	зменшення
Гінекомастія	незначна	середньовиражена
Лібідо	зниження	без змін
Потенція	зниження	без змін
Позитивний ефект у MAB	—	+
Ризик серцево-судинних ускладнень	+	—
Сумісність з прийомом алкоголю	—	+
Можливість застосування у хворих на цукровий діабет	—	+
Вплив на приливи після орхіектомії	+	—

Вибір антиандрогенів

Який з антиандрогенів вибрати для лікування конкретного хворого на рак простати? Як впливає з викладеного, стероїдні і нестероїдні (“чисті”) антиандрогени мають доволі значні відмінності в механізмах дії, клінічних ефектах (табл. 3), зрештою у вартості. Всі ці фактори необхідно проаналізувати при визначенні плану лікування.

При підготовці статті використано монографію:

Antandrogens in Prostate Cancer: a Key to Tailored Treatment. Editor L. Denis. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1996. 120 p. та інші матеріали.