

# Стероїдні та нестероїдні антиандрогени в паліативному лікуванні раку передміхурової залози: порівняльне оцінювання віддалених результатів

**В.М. Григоренко, С.С. Волков, Р.О. Данилець, М.В. Вікарчук**

ДУ «Інститут урології НАМН України», м. Київ

В дослідження включені 139 хворих на рак передміхурової залози II-IV стадії, які отримували паліативну гормональну терапію за період 1998-2010 рр. Залежно від типу проведеної антиандрогенної терапії хворі були розподілені на дві групи. У першу групу ввійшли 88 хворих, які отримували флутамід в дозі по 250 мг × 3 рази на добу. Друга група представлена 51 хворим, що вживали ципротерону ацетат в таблетованій формі по 100 мг × 3 рази на добу. Період спостереження склав в середньому 62 міс в першій групі та 44 - в другій. Доведена позитивна відповідь на лікування стероїдними та нестероїдними антиандрогенами. Ефективність лікування флутамідом та ципротерону ацетатом була подібною, як за найближчими, так і за віддаленими результатами. Отримані дані свідчать про те, що метастатичні зміни є незалежним фактором негативного прогнозу. Запропонована терапія не спричиняє важких ускладнень, що могли б загрожувати життю хворого, і не потребує специфічної корекції.

**Ключові слова:** рак передміхурової залози, гормональна терапія, антиандроген, флутамід, ципротерону ацетат.

Рак передміхурової залози (РПЗ) – одне із найбільш поширених злоякісних новоутворень у чоловіків похилого та старечого віку. У більшості країн північної півкулі РПЗ посідає друге, а в таких країнах, як США і Швеція, – перше місце в структурі онкозахворюваності серед чоловіків. При цьому темпи приросту захворювання в них одні з найвищих у світі [1]. В Україні спостерігається подібна тенденція – в 1991 році кількість уперше виявлених випадків захворювання складала 20,2 на 100 тис. населення, а в 2011 році вже 36,4 на 100 тис. населення [2]. Тобто за 10 років захворюваність збільшилася в 1,8 разу.

Відсутність специфічних симптомів на ранніх стадіях захворювання, недостатня настороженість з боку пацієнтів і лікарів є причиною того, що РПЗ часто діагностують на пізніх стадіях – 18,7% хворих помирають протягом першого року після встановлення діагнозу [2, 3]. Генералізація РПЗ часто супроводжується значним зниженням якості життя внаслідок розвитку метастазів (ураження кісток, паренхіматозних органів), хронічним больовим синдромом, гострою та хронічною затримкою сечі, а в подальшому гідронефротичною трансформацією нирок та нирковою недостатністю [4]. Тому, без сумніву, актуальним питанням залишається вивчення ефективності різних схем паліативної терапії РПЗ, які можуть підвищити виживаність та якість життя хворих.

Ураховуючи гормональну залежність нормальних клітин та аденокарциноми передміхурової залози (ПЗ) основним і ефективним методом лікування місцево-поширеного та генералізованого РПЗ є гормонотерапія, яка перед-

бачає блокаду андрогенної стимуляції пухлини [5]. Андрогенної депривації можна досягти як зниженням секреції андрогенів шляхом хірургічної або медикаментозної кастрації, так і блокуванням впливу циркулюючих андрогенів на андрогенні рецептори ПЗ шляхом використання їх конкурентних антагоністів – антиандрогенів. Антиандрогени конкурують з тестостероном і дигідротестостероном за андрогенні рецептори в ядрах клітин ПЗ, що спричинює пригнічення росту та апоптоз злоякісної пухлини [6].

Дані препарати поділяють залежно від своєї хімічної структури на стероїдні (ципротерону ацетат (ЦПА), мегестролу ацетат, медроксипрогестерону ацетат) і нестероїдні, або чисті (нілутамід, флутамід, бікалутамід). Обидва класи препаратів конкурентно зв'язуються з андрогенними рецепторами. Проте, стероїдні антиандрогени мають також центральну дію, що пов'язана з їхніми прогестинними властивостями.

Викликає настороженість, що при тривалому застосуванні стероїдні антиандрогени проявляють слабку андрогенну активність, яка в окремих випадках може призвести до стимуляції пухлинного процесу та погіршення перебігу захворювання [7]. Через даний факт, а також більшу частоту побічних ефектів (кардіоваскулярна токсичність, гепатотоксичність, гінекомастія, дісліпідемія) стероїдні антиандрогени в останні роки застосовуються все рідше.

Нестероїдні антиандрогени не призводять до зниження концентрації тестостерону, який при їхньому призначенні зберігається в нормальних або навіть дещо підвищених значеннях.

Стероїдні та нестероїдні антиандрогени сьогодні застосовують як препарати другої лінії терапії РПЗ. Але вони є препаратами вибору для покращання якості життя хворих та збереження статевої функції.

**Мета дослідження:** покращити віддалені результати паліативного лікування хворих на РПЗ шляхом порівняльного оцінювання застосування нестероїдних та стероїдних антиандрогенів.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

На базі ДУ «Інститут урології НАМН України» та Київського міського клінічного онкологічного центру проведено ретроспективне дослідження ефективності гормональної терапії у хворих на РПЗ. У дослідження увійшли 139 хворих на РПЗ II-IV стадії, які отримували паліативну гормональну терапію за період 1998–2010 рр.

Усі хворі пройшли уніфіковану програму обстежень. Проведено загальноклінічні лабораторні дослідження, біопсію ПЗ з морфологічною верифікацією, визначення рівня сироваткового простатспецифічного антигену (ПСА), пальцеве ректальне дослідження (ПРД), урофлоуметрію

Розподіл хворих за клінічними стадіями залежно від методу лікування

Досліджувана група	Стадія II	Стадія III	Стадія IV
Флутамід, n=88	57 (64,8 %)	23 (26,1%)	8 (9,1%)
ЦПА, n=51	35 (68,6%)	16 (31,4%)	0

Таблиця 2

Середні значення основних характеристик обох груп хворих

Група	Період спостереження, міс	Вік, роки	Об'єм ПЗ, см <sup>3</sup>	Рівень ПСА, нг/мл	Сума балів за Глісоном
	Середнє значення, стандартна похибка, %				
Флутамід	61,8±3,3	67,8±0,8	45,9±2,8	47,7±5,3	5,6±0,4
ЦПА	44,0±1,8	69,7±1,1	38,6±2,9	40,8±6,9	5,6±0,3

Таблиця 3

Розміри ПЗ за даними УЗД до і після лікування флутамідом та ЦПА

Лінійні розміри, см	До лікування		Через 3 міс		Через 6 міс	
	Групи					
	Флутамід	ЦПА	Флутамід	ЦПА	Флутамід	ЦПА
Фронтальний	4,61±0,19	4,27±0,6	4,21±0,15	3,87±0,8	4,35±0,15	3,89±0,8
Сагітальний	4,34±0,21	4,23±0,6	4,04±0,15	3,83±0,7	4,27±0,15	3,85±0,7
Поперечний	4,36±0,19	4,40±0,8	4,19±0,16	3,68±0,6	4,15±0,16	3,70±0,6
Об'єм, см <sup>3</sup>	46,23±4,51	38,7±4,2	38,14±0,31*	28,9±5,1*	40,85±0,79*	29,3±5,1*

Примітка: \* p<0,05 – різниця результатів вірогідна.

Таблиця 4

Динаміка показників УФМ до та після лікування залежно від варіанта ГТ

Показники	До лікування		Через 3 міс.		Через 6 міс.	
	I група	II група	I група	II група	I група	II група
T <sub>0</sub> , с	38,17±3,54	44,39±5,7	30,77±2,26*	31,0±4,3*	34,48±2,49	32,2±4,3*
T <sub>0max</sub> , с	12,30±2,32	11,2±1,5	6,98±1,27*	9,1±1,5	8,56±1,27	10,5±1,5
Q <sub>max</sub> , мл/с	9,42±0,96	9,6±1,4	12,34±1,29	11,1±2,3	16,23±1,14*	12,2±2,3
Q <sub>ave</sub> , мл/с	4,89±0,48	4,8±0,8	6,56±0,71	5,79±0,7	9,22±0,56*	6,8±0,7

Примітки: \* – достовірність різниці між показниками в групах до лікування, через 3 і 6 міс – p<0,05;

T<sub>0</sub>, с – тривалість сечовипускання; T<sub>0max</sub>, с – тривалість максимальної швидкості сечовипускання;

Q<sub>max</sub>, мл/с – максимальна швидкість сечовипускання;

Q<sub>ave</sub>, мл/с – середня швидкість сечовипускання.

(УФМ), виконано ультразвукове дослідження (УЗД), магнітно-резонансну томографію (МРТ) або комп'ютерну томографію (КТ) органів малого таза, дослідження гормонального стану – рівень тестостерону (Т), лютеїнізувального гормону (ЛГ), тестостерон-естрадіолзв'язувального глобуліну (ТЕЗГ), фолікулостимулювального гормону (ФСГ), а також додаткові обстеження за показаннями.

За даними трансректальної мультифокальної пункційної біопсії ПЗ у всіх хворих було гістологічно підтверджено наявність аденокарциноми ПЗ. Причому у 86% усіх хворих сума балів за Глісоном склала ≥6 балів.

Кандидатами для паліативного лікування були відібрані пацієнти, що підпадали під наступні критерії: вік ≥ 65 років, несприятливий прогноз перебігу захворювання (місцево-поширений та генералізований РПЗ), ПСА ≥ 20, Глісон ≥ 6 балів, або різні поєднання цих критеріїв.

Залежно від типу проведеної антиандрогенної терапії хворі були розподілені на дві групи.

До першої групи ввійшли 88 хворих на РПЗ II–IV стадій, які отримували флутамід в дозі по 250 мг по 3 рази на добу. Друга група представлена 51 хворим із II–III стадіями захворювання,

які вживали ципротерону ацетат (ЦПА) в таблетованій формі по 100 мг по 3 рази на добу протягом 24 тиж.

Стадіювання РПЗ здійснювали за класифікацією IJCC - TNM 7-го видання (2010) [8]. Розподіл хворих за стадіями захворювання представлено в табл. 1.

Обсяг обстеження та його терміни були ідентичними в обох групах, оцінювання найближчих та віддалених результатів проведено у ті самі терміни.

Основні вихідні параметри хворих до лікування та середній термін спостереження наведено в табл. 2.

Статистичний аналіз проводили з використанням програми SPSS, версії 13.0 для Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Результати статистично обробляли з використанням t-критерію Стьюдента. Відмінності вважали достовірними при p<0,05. Побудову графіків виживаності виконували за методом Каплан–Мейєра.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Вивченню підлягали суб'єктивні (скарги) та об'єктивні дані: ПРД, УЗД, УФМ, ПСА, дослідження гормонального

фону в динаміці через 3, 6 міс. Віддалені результати оцінювали за показниками виживаності (загальна, канцерспецифічна) в терміни 3, 5 років.

Слід визнати, що перелік скарг серед хворих обох груп був ідентичним. Переважали дизуричні симптоми (полакіурія, утруднене сечовипускання, ноктурія) та больовий синдром в області малого таза та кістках скелета.

Лікування незалежно від застосованих препаратів позитивно вплинуло на суб'єктивний стан хворих. Так, у хворих I групи покращення показників спостерігалось через 3 міс після лікування, в подальшому динаміка клінічних проявів виявилась подібною. А саме: у кожного третього хворого нормалізувалась частота, значно зменшились утруднення при сечовипусканні та прояви ноктурії. У подальшому суттєвих змін у симптоматиці не спостерігалось, мала місце її стабілізація. Разом з тим, у хворих II групи така динаміка спостерігалась значно раніше (на 14–20-й день).

За результатами ПРД, яке певною мірою є також суб'єктивним, середні розміри ПЗ до лікування в обох групах були близькі ( $3,98 \pm 0,13 \times 4,21 \pm 0,18$  см проти  $4,02 \pm 0,14 \times 3,87 \pm 0,12$ ). Виявлено достовірне зменшення розмірів ПЗ в обох групах, між тим в II групі позитивна динаміка виявилась більшою, що підтверджено моніторингом через 6 міс – розміри ПЗ в I групі практично не відрізнялись від трьохмісячних показників, а в II групі вони достовірно зменшувались, що статистично доведено і продемонстровано в табл. 3.

У 3 із 88 хворих I групи при рентгенологічному обстеженні або остеосцинтиграфії виявлені метастази в кістках таза чи/або хребта, проте після лікування лише в одного з них відзначено прогресування процесу, тоді як у двох інших констатовано виражену регресію.

Результати порівняльного аналізу показників УФМ (табл. 4) свідчать про те, що вихідні показники  $T_0$  та  $T_{Qmax}$  в обох групах статистично не відрізнялися ( $38,17 \pm 3,54$  с і  $44,39 \pm 1,87$  с та  $12,30 \pm 2,32$  с і  $11,2 \pm 1,5$  с відповідно,  $p > 0,05$ ). Через 3 міс після призначення препаратів вірогідно зменшились показники  $T_0$  та  $T_{Qmax}$  в обох групах та водночас відмічена тенденція до нормалізації величин  $Q_{max}$ ,  $Q_{ave}$ . Після закінчення лікування статистично значуща різниця основних показників ( $Q_{max}$ ,  $Q_{ave}$ ) констатована в обох групах.

Показники сечовипускання за даними УФМ наведені у табл. 4.

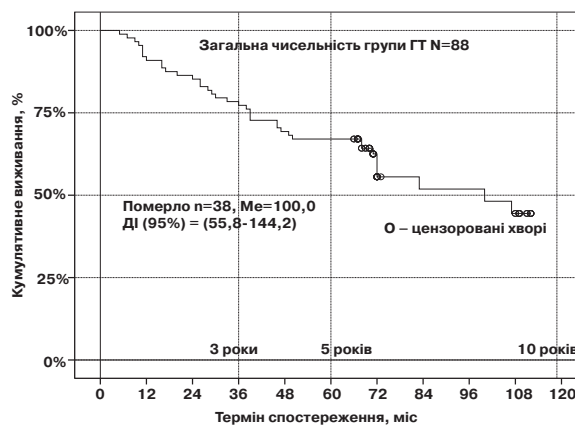
Окрему увагу приділяли вивченню динаміки величини ПСА.

Вихідний рівень ПСА в кількісному співвідношенні представлений в табл. 5.

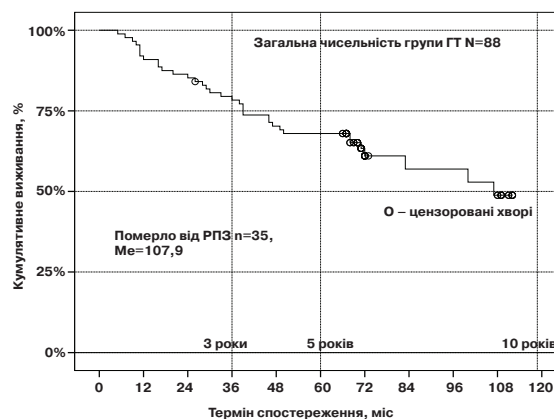
Результати в порівняльному аспекті представлені таким чином. До лікування середні величини ПСА були близькі між собою в I та II групах ( $40,26 \pm 6,90$  та  $34,2 \pm 7,19$  нг/мл,  $p > 0,05$ ). Через 3 міс рівень ПСА виявився достовірно меншим порівняно з вихідними значеннями, та спостерігалась достовірна різниця між групами ( $23,91 \pm 6,53$  проти  $8,11 \pm 0,15$  нг/мл,  $p < 0,05$ ). Через 6 міс вона підтвердилась –  $16,83 \pm 5,12$  та  $6,31 \pm 1,96$  нг/мл відповідно. Зниження середніх рівнів ПСА

Вихідний рівень ПСА

Значення ПСА, нг/мл	Групи	
	Флутамід	ЦПА
<20	3	1
20-30	24	12
30-40	37	19
40-50	18	11
>50	6	8



Мал. 1. Загальна виживаність у групі хворих, які отримували флутамід



Мал. 2. Пухлинспецифічна виживаність у групі хворих, які отримували флутамід

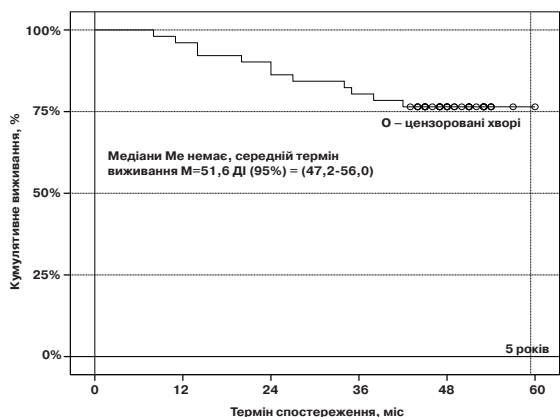
відбувалось інтенсивніше у групі хворих, які вживали ЦПА і різниця була достовірною та статистично доказовою.

Показники гормонального стану у хворих на РПЗ до та після лікування із застосуванням флутаміду та ЦПА

Показник	Базальний рівень гормонів		Рівень гормонів через 3 міс		Рівень гормонів через 6 міс	
	Групи					
	I	II	I	II	I	II
ЛГ, МЕ/л	7,52±0,81	6,8±1,7	12,27±1,18*	5,1±0,8	9,95±1,53	5,9±1,53
T, нг/мл	3,89±0,32	14,7±2,3	4,95±0,50	4,07±1,2*#	5,06±0,90	3,06±0,9
ТЕЗГ, моль/л	51,85±6,53	62,96±8,5	49,86±5,60	44,86±6,2	61,89±9,97	51,9±9,9

Примітка: \* – достовірність різниці між показниками в групі до лікування, через 3 і 6 міс –  $p < 0,05$ ;

# – достовірність різниці між показниками між групами  $p < 0,05$ .



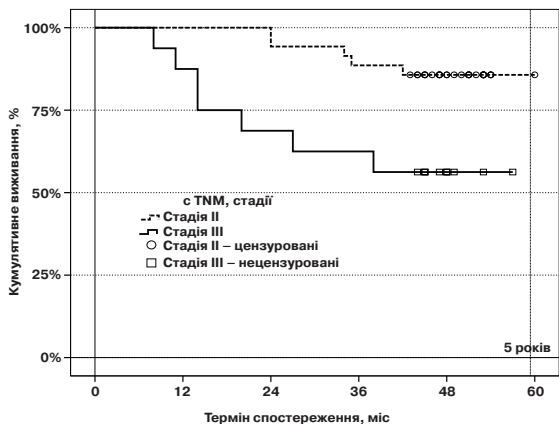
Мал. 3. Загальна виживаність у групі хворих, які отримували ЦПА

До важливих, в контексті вирішення поставлених завдань, слід віднести дані дослідження гормонального стану. Порівняння гормонального стану між групами та в динаміці наведені в табл. 6.

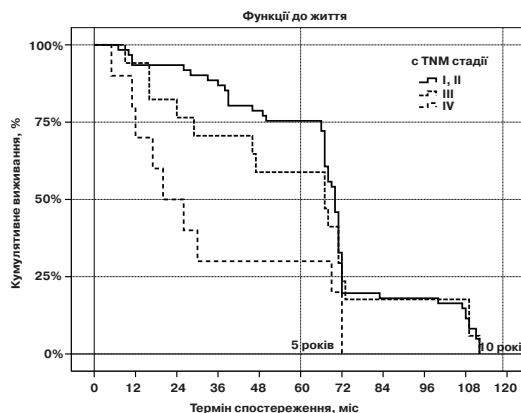
Як видно за даних табл. 6, в обох групах вихідні значення показників відрізнялись за характером, були й зміни в процесі лікування. Зокрема, під впливом флутаміду спостерігалось підвищення в плазмі крові рівнів ЛГ, порівняно з базальним, причому через 3 міс після застосування стандартної дози ця різниця була вірогідною ( $12,27 \pm 1,18$  проти  $5,1 \pm 0,8$  МО/л,  $p < 0,05$ ). При застосуванні флутаміду вміст тестостерону дещо збільшувався і залишався на тому самому рівні до кінця лікування, а при лікуванні за допомогою ЦПА, навпаки, – зменшувався. Вміст ТЕЗГ вірогідно змінювався в процесі лікування: через 3 міс  $49,86 \pm 5,60$  в I групі та  $44,86 \pm 6,2$  в II групі. У порівнянні з трьохмісячними показниками, через 6 міс рівень ТЕЗГ підвищувався в обох групах:  $61,89 \pm 9,97$  та  $51,9 \pm 9,9$  моль/л відповідно.

Серед побічних ефектів від застосування флутаміду можна виділити підвищену чутливість сосків та/або біль у грудних залозах, що виникала у  $86,6 \pm 3,9\%$  хворих. У решти – 14 (15,9%) небажана реакція на препарат проявлялась поодинокими випадками нудоти, болям в ділянці печінки, шлунка, серця, сигмоподібної кишки, проносом, свербіж шкіри, імпотенцією. У II групі (застосування ЦПА) побічні ефекти констатовані у  $44,1 \pm 8,5\%$  хворих

Крім приливів, які турбували  $53,3\%$  пацієнтів, у 2–5% спостерігався пронос, імпотенція, свербіж шкіри в ділянці стегон, біль у духвинній ділянці. Відміни та відмови від лікування не було в жодному випадку. При цьому слід зазна-



Мал. 5. Виживаність хворих у групі ЦПА залежно від стадії

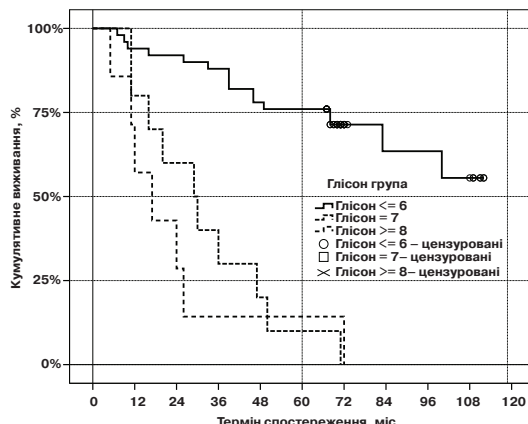


Мал. 4. Виживаність у групі флутаміду залежно від стадії

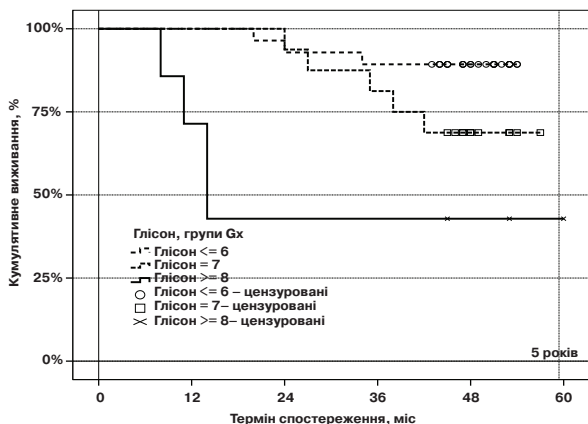
чити, що трипторелін не вплинув на щоденну фізичну і розумову активність. Побічні ефекти проходили, за незначним винятком, практично без використання додаткових лікарських засобів. Тільки у двох хворих I групи була вимушена перерва у лікуванні на 8 днів, після якої скарги не відновлювались.

Викладене вище свідчить про те, що в перші 3 міс лікування у переважної більшості хворих спостерігався виражений клінічний ефект, який пояснюється специфічним впливом препарату на андрогенові рецептори клітин-мішеней. У подальшому у такої самої частини він стабілізувався, за наявності низької диференціації пухлини цей ефект слабшав. Разом із тим, серед хворих II групи суб'єктивні та об'єктивні дані за провідними показниками доказово були більш вираженими як в перші 3 міс, так і після 6 міс лікування. Вони мали таку тенденцію і в подальшому. Результати лікування по групах була такою: часткова ремісія –  $51,2 \pm 7,3\%$  та  $58,8 \pm 8,3$  відповідно. Стабілізація процесу –  $47,6 \pm 7,7\%$  та  $41,2 \pm 8,4\%$  відповідно.

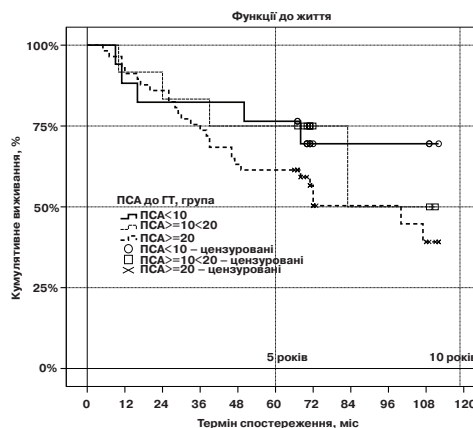
Середній час доживання серед хворих I групи склав 76,61 міс (ДІ 95% 67,59–85,63). У групі з вживанням ЦПА – 51,00 міс (ДІ 95% 47,18–55,99),  $p < 0,05$ . У групі флутаміду за час спостереження померли 36 хворих ( $41,8 \pm 8,2\%$ ) при чому прогресування процесу призвело до смерті 32 із 36 хворих (88,9%), 4 (11,1%) пацієнти померли з інших причин. Загальна виживаність (3 та 5-річні показники) склала:  $76, \pm 5,5\%$ ,  $64,9 \pm 9,3\%$ . Пухлинспецифічна –  $79,7 \pm 5,5\%$  та  $67,3 \pm 7,3\%$  відповідно. У той самий час в групі ЦПА померли 12 ( $23,5 \pm 5,9\%$ ), при цьому в усіх випадках причиною смерті було прогресування захворювання ( $p > 0,05$ ). Тому загальна



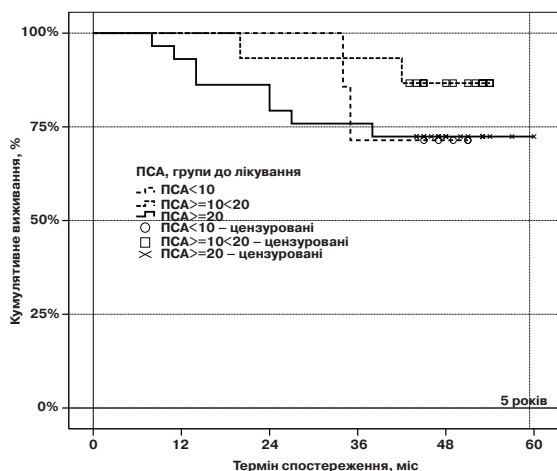
Мал. 6. Виживаність у групі флутаміду залежно від диференціації пухлини за Глісоном



Мал. 7. Вживаність хворих у групі ЦПА залежно від диференціації пухлини за Глісоном



Мал. 8. Вживаність залежно від рівнів ПСА в групі флутаміду



Мал. 9. Вживаність хворих в групі ЦПА залежно від рівнів ПСА

вживаність хворих збігалась із пухлинспецифічною: 3- та 5-річні показники склали  $82,6 \pm 5,4\%$ ,  $76,5 \pm 19,0\%$

На мал. 1, 2, 3 наведені загальна та пухлинспецифічна вживаність.

Порівняльний аналіз наведених даних свідчить про те що, як загальна, так і пухлинспецифічна 3- та 5-річна вживаність хворих на РПЗ виявилась більшою в II групі.

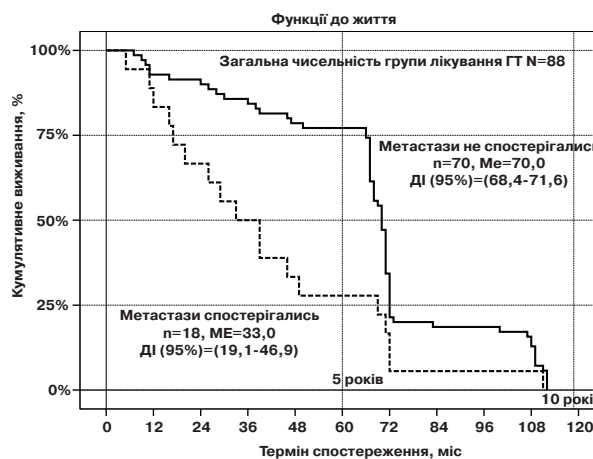
Загальна вживаність суттєво залежала від стадії РПЗ. Зазначене наочно продемонстровано на мал. 4 та 5.

Слід прокоментувати їх послідовно. Зокрема, вживаність хворих у I групі лінійно залежала від стадії, тобто із поширенням процесу вона мала тенденцію до зменшення, і різниця показників досягала статистичної значущості між II–III та IV стадіями  $67,41$  (ДІ 95%  $60,70-74,12$ ) та  $33,40$  (ДІ 95%  $16,71-50,09$ ) міс відповідно. У II групі встановлена вірогідна різниця вживаності між II та III клінічними стадіями, що склали  $55,97$  (ДІ 95%  $52,59-59,35$ ) і  $40,31$  (ДІ 95%  $30,52-50,10$ ) міс відповідно.

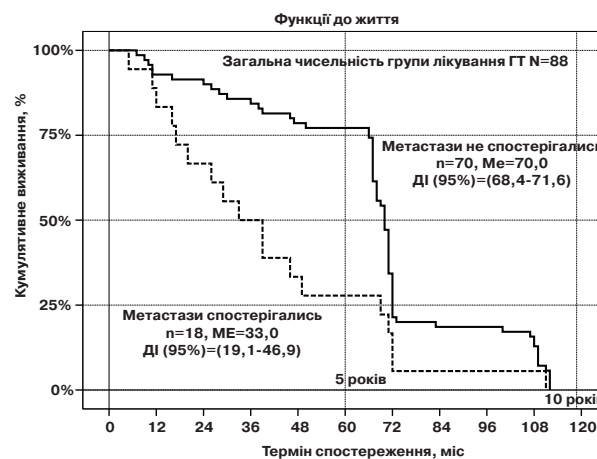
Наявність місцевого поширення в групах різко знижувала функцію вживаності.

Логічними і передбаченими виявилися дані, що підтверджують значний вплив на функцію вживаності диференціації пухлини за Глісоном в обох групах спостереження.

Як свідчать матеріали цих таблиць, існують вірогідні відмінності в часі доживання при різних значеннях суми балів за Глісоном. При низькій диференціації ( $\geq 7$  балів) різко погіршується ситуація. У принципі відомий факт набуває значення за своїми особливостями, що виявлені при



Мал. 10. Вживаність хворих залежно від наявності метастазів (флутамід)



Мал. 11. Вживаність у групі залежно від наявності метастазів (ЦПА)

співставленні відповідних даних, отриманих у I та II групах вивчення. Графіки вживаності, залежно від диференціації пухлини, з урахуванням варіантів лікування (флутамід та ЦПА) наведені на мал. 6 та 7.

Аналогічний порівняльний аналіз був здійснений відносно значень рівнів ПСА. Дані для такої роботи зведені в графіках вживаності і подані на мал. 8 та 9.

Як видно із ілюстративного матеріалу, відомий факт



погіршення виживаності хворих зі збільшенням величин показника знайшов підтвердження при використанні флутаміду. У дослідженні не було встановлено залежності результатів лікування з використанням ЦПА від первинного рівня ПСА.

Різке погіршення виживаності хворих спостерігається за наявності метастазів пухлини.

Середній термін до виникнення метастазів склав 25,2 (Me=12) та 17,56 (Me=17) відповідно. Виживаність залежно від метастазів (були/не були) наведено на мал. 10 та 11.

Як видно з наведених даних, групи за частотою появи метастазів практично не відрізняються, але терміни до їхнього виникнення коротші при застосуванні ЦПА, що, на нашу думку, пов'язано із диференціацією та поширенням пухлини на момент входження в дослідження.

Отримані дані свідчать про те, що метастатичні зміни є незалежним фактором негативного прогнозу.

Таким чином, результати дослідження довели позитивну відповідь на лікування флутамідом та ЦПА. Зокрема, найближчі результати лікування флутамідом свідчать про часткову ремісію у 44 (51,2%) хворих, стабілізацію – у 41 (47,6%) і прогресування – у 1 (1,2%) пацієнта. У випадках, коли хворі отримували ЦПА, відповідь на лікування розцінена як часткова у 28 (55,9%) хворих, стабілізація – у 23 (44,1%) хворих. Загальна 3- і 5-річна виживаність складала 82,6±5,4% і 76,5±19,0%.

**Стероидные и нестероидные антиандрогены в паллиативном лечении рака предстательной железы: сравнительная оценка отдаленных результатов**  
**V. H. Grygorenko, C. S. Volkov, P. O. Danylets, M. V. Vikarchuk**

В исследование включены 139 больных раком предстательной железы II-IV стадии, которые получали паллиативную гормональную терапию в период 1998-2010 гг. В зависимости от типа проведенной антиандрогенной терапии больные были разделены на две группы. В первую группу вошли 88 больных, которые получали флутамид в дозе 250 мг × 3 раза в день. Вторая группа представлена 51 больным, которые принимали ципротерона ацетат в таблетированной форме по 100 мг × 3 раза в день. Период наблюдения составил в среднем 62 мес в первой группе и 44 – во второй. Доказан положительный ответ на лечение стероидными и нестероидными антиандрогенами. Эффективность лечения с помощью флутамида и ципротерона ацетата была схожей при оценке как ближайших, так и отдаленных результатов. Полученные данные свидетельствуют о том, что метастатические изменения являются независимым фактором отрицательного прогноза. Предложенная терапия не приводит к тяжелым осложнениям, которые могли бы угрожать жизни больного, и не требует специфической коррекции.

**Ключевые слова:** рак предстательной железы, гормональная терапия, антиандроген, флутамид, ципротерона ацетат.

Підсумовуючи отримані дані встановлено, що ефективність лікування флутамідом та ЦПА була подібною (симптоматика, результати ПРД, УЗД ПЗ, УФМ, ПСА, гормональні дослідження) як за найближчими, так і за віддаленими результатами.

**ВИСНОВКИ**

Застосування стероїдних та нестероїдних антиандрогенів є ефективною методикою гормонального лікування раку передміхурової залози. Забезпечуючи стійкий ефект медикаментозної кастрації дані препарати позитивно впливають на перебіг захворювання, збільшує термін виживаності та покращує самопочуття хворих. Віддалені результати підтверджують такий висновок, оскільки отримані показники 3- та 5-річної загальної та пухлиноспецифічної виживаності при застосуванні флутаміду та ЦПА слід вважати достатньо високими: 76,2±5,5%, 64,9±9,3% та 79,7±5,5%, 67,3±7,3% відповідно.

Запропоноване лікування не спричиняє важких ускладнень, що могли б загрожувати життю хворого. Побічні ефекти не потребують специфічної медикаментозної корекції. Високий вихідний рівень ПСА, низька диференціація пухлини за шкалою Глісона та наявність метастазів є незалежними факторами прогнозу прогресування захворювання і різко погіршують виживаність хворих.

**Steroidal and nonsteroidal antiandrogens in the palliative treatment of prostate cancer: comparison of long-term results**  
**V. Grygorenko, S. Volkov, R. Danylets, M. Vikarchuk**

The study included 139 patients with prostate cancer stages II-IV, who received palliative hormonal therapy in the period from 1998 to 2010. Depending on the type carried out by anti-androgen treatment, the patients were divided into two groups. The first group included 88 patients who received flutamide 250 mg × 3 times a day. The second group consists of 51 patients, who took cyproterone acetate in a tablet form by 100 mg × 3 times a day. Follow-up was an average of 62 months in the first group and 44 in the second. Positive response to treatment with steroid and nonsteroidal anti-androgen was proved. The effectiveness of treatment with flutamide and cyproterone acetate was similar for both immediate and distant in result list. These data suggest that the metastatic changes are independent factor for negative prognosis. The proposed treatment doesn't cause any serious complications that could threaten the life of the patient and does not require specific correction.

**Key words:** prostate cancer, hormone therapy, antiandrogen, flutamide, cyproterone acetate.

**Сведения об авторах**

**Григоренко Вячеслав Николаевич** – ГУ "Институт урологии НАМН Украины", 04053, г. Киев, ул. Юрия Коцюбинского, 9а  
**Волков Сергей Сергеевич** – ГУ "Институт урологии НАМН Украины", 04053, г. Киев, ул. Юрия Коцюбинского, 9а  
**Данилец Ростислав Олегович** – ГУ "Институт урологии НАМН Украины", 04053, г. Киев, ул. Юрия Коцюбинского, 9а  
**Викарчук Марк Владимирович** – ГУ "Институт урологии НАМН Украины", 04053, г. Киев, ул. Юрия Коцюбинского, 9а

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Ferlay J., Autier P., Boniol M. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2010 // Ann. Oncol. – 2011. – 18. – 581–92.  
 2. Рак в Україні/ Бюлетень національного канцер-реєстру України – Київ, 2013.  
 3. Pummer K., The Role of Urologist in Management of Gormone Refractory Prostate Cancer// European Urology Supplements; 2002; 2: 24–28.  
 4. Carlin BI, Andriole GL. The natural history, skeletal complications, and management of bone metastases in patients with prostate carcinoma. Cancer 2000.  
 5. Возианов А.Ф., Резников А.Г. Новые направления в гормональной терапии злокачественных опухолей предстательной железы: теоретические и клинические аспекты // Журнал НАМН Украины. – 2000. – Т. 6, № 3. – С. 451–459.  
 6. Anderson J. The role of antiandrogen monotherapy in the treatment of prostate cancer. BJU Int. 2003 Mar;91(5):455–61.  
 7. Григоренко В.М., Клименко І.О., Сакало В.С. Сучасні принципи лікування раку передміхурової залози. Роль антиандрогенів. – К., 2002. – С. 19–21.  
 Sobin LH, Gospodarowicz MK (Mary K), Wittekind Ch (Christian); International Union against Cancer. 7th ed. 2009. Chichester, West Sussex, UK; Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell, 2010; pp. 243–8.