

И.В. ЧЕРНЫШЕВ,
Ю.В. САМСОНОВ,
А.В. КОРЯКИН

НИИ урологии
Росмедтехнологий

Принципы гормональной терапии рака предстательной железы

Рак предстательной железы (РПЖ) в конце XX и начале XXI вв. стал играть роль общемировой социальной и экономической проблемы. В структуре онкозаболеваний он занимает 4 ранговое место (8,2%). В 2006 г. выявлено 18092 больных РПЖ. Рост заболеваемости за период с 1996 по 2006 гг. составил 94,84%, что определило 1 место РПЖ по величине прироста. Несмотря на успехи современной диагностики, у 60% пациентов при первичном обращении диагностируются местно-распространенные опухоли, а в 16% наблюдений уже имеются отдаленные метастазы (1). Таким образом, РПЖ является широко распространенным заболеванием с высокими показателями темпов роста заболеваемости и смертности.

Лечение РПЖ остается сложной и далеко не решенной задачей, особенно это относится к распространенным его формам, результаты терапии которых малоутешительны и зависят от стадии и степени дифференцировки опухоли, – 10-летняя выживаемость больных с распространенным РПЖ составляет при высокой дифференцировке 50%, а при средней и низкой – 20-30%.

Выбор метода лечения осуществляется по результатам TNM стадирования. Обобщение международного опыта позволило Европейской ассоциации урологов выпустить рекомендации по диагностике и лечению РПЖ. При локализованных формах заболевания (T1–2N0M0) чаще всего используются два основных метода лечения, обеспечивающих сходные отдаленные результаты: радикальная простатэктомия (РПЭ) и лучевая терапия. Методом выбора в лечении местнораспространенного РПЖ (T3N0/+M0) является облучение.

Учитывая гормональную зависимость аденокарциномы предстательной железы, единственным эффективным видом лечебного воздействия при распространенных формах заболевания (T1–4N0/+M1) является гормональная терапия, подразумевающая блокаду андрогенной стимуляции опухоли.

Рекомендации по выбору гормонального метода лечения РПЖ (монотерапия и в комбинации) следующие:

1) стадия T1a – гормональная терапия не рекомендуется;

2) стадия T1b–T2b:

- гормональная терапия рекомендована пациентам, имеющим противопоказания для радикального лечения,

- комбинированное лечение (гормональная терапия и оперативное лечение или лучевая терапия) – преимуществ не выявлено;

3) стадия T3–T4:

- гормональная терапия (основной метод) – рекомендуется пациентам с T3–T4, имеющим симптомы и опухоль большой распространенности, высокий уровень ПСА (> 25 нг/мл),

- комбинированное лечение (лучевая терапия плюс гормональная терапия – имеет преимущества по сравнению только с лучевой терапией, неоадьювантная гормональная терапия плюс радикальная простатэктомия – преимущества не доказаны);

4) стадия N+M0:

- гормональная терапия – стандартный вид лечения,

- комбинированное лечение не является стандартным видом лечения;

5) стадия M+:

- гормональная терапия – стандартный вид лечения, включая пациентов с симптомами,

- комбинированное лечение не рекомендуется.

Как видно из представленных выше рекомендаций Европейской ассоциации урологов, гормональная монотерапия является стандартным видом лечения местнораспространенного и метастатического РПЖ. Андроген-

Рак предстательной железы (РПЖ) является не только важной медицинской, но большой социальной проблемой мирового значения, о чем говорят общая демографическая ситуация и увеличение популяции пожилых мужчин в мире и нашей стране. Гормональная терапия остается стандартным методом лечения местнораспространенного и метастатического РПЖ.

супрессивная терапия является краеугольным камнем лечения поздних стадий РПЖ. В 1941 г. Huggins С. и Hodges С.V. (2) первыми отметили благотворное влияние кастрации и введения эстрогенов у больных с метастатическим РПЖ. Именно они выявили стимулирующее действие андрогенов на рост клеток РПЖ. Это послужило толчком к разработке различных методов гормонотерапии данного заболевания, приводящей к прекращению выработки андрогенов путем кастрации (медикаментозной или хирургической) и/или нарушающей их связывание с рецепторами в опухоли за счет применения антиандрогенов.

Основными видами гормональной терапии РПЖ в настоящее время являются:

- 1) хирургическая кастрация (двусторонняя орхиэктомия);
- 2) медикаментозная кастрация (агонисты релизинг-гормона лютеинизирующего гормона – ЛГРГ);
- 3) максимальная андрогенная блокада (МАБ);
- 4) монотерапия антиандрогенами;
- 5) эстрогенотерапия.

Хирургическая кастрация на протяжении многих лет являлась классическим примером гормональной монотерапии распространенного РПЖ. Не потеряла она своего значения и в наши дни. Билатеральная орхиэктомия снижает уровень сывороточного тестостерона на 95% в течение 3 мес. Данный вид лечения имеет низкую себестоимость, однако вызывает серьезную психологическую травму для пациента.

Появление нового класса лекарств – агонистов ЛГРГ – позволило улучшить качество жизни больных РПЖ без ущерба клинической эффективности лечения. Первое упоминание о фармакологической кастрации с использованием ЛГРГ у больных РПЖ датируется 1982 г. Веггеса Т. и соавт. установили, что эндогенный гонадолиберин синтезируется в гипоталамусе, секретруется порционно и воздействует

на переднюю долю гипофиза, стимулируя продукцию лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов. В ответ из гипофиза высвобождается лютеинизирующий гормон, который в свою очередь стимулирует синтез тестостерона в яичках. Длительное лечение синтетическими аналогами ЛГРГ вызывает супрессию физиологического процесса синтеза эндогенного гонадолиберина и снижает чувствительность его рецепторов в гипофизе, что приводит к поддержанию кастрационного уровня тестостерона в течение 3 недель (3). Сегодня аналоги ЛГРГ, такие как лейпрорелин, гoserелин, диферелин, бусерелин и трипторелин, в режиме монотерапии применяются или в виде короткого (3 мес.) курса для определения эффективности кастрации и необходимости орхиэктомии, или в качестве самостоятельной терапии. На фоне применения аналогов ЛГРГ показатели тестостерона снижаются до посткастрационных значений, в связи с чем для обозначения этого вида лечения оправдан термин «медикаментозная кастрация». Одновременно агонисты ЛГРГ не влияют на образование тестостерона надпочечниками.

Многочисленными исследованиями доказана аналогичность клинического эффекта хирургической и медикаментозной кастрации. В то же время в первые недели применения агонистов ЛГРГ может наблюдаться обострение процесса и усиление боли у 10-30% больных с местнораспространенным или метастатическим РПЖ (так называемый феномен вспышки), возникающий из-за временного увеличения уровня ЛГ и вторично обусловленного подъема уровня сывороточного тестостерона. В эти же сроки отмечается нарастание показателей ПСА и простатической фракции кислой фосфатазы.

Лейпрорелина ацетат (Люкрин депо®) – один из наиболее часто используемых агонистов ЛГРГ. Это

хорошо изученный препарат, появившийся на фармацевтическом рынке в 1984 г. (4). С течением времени разрабатывались новые формы (депо) и дозировки (1; 3,75; 7,5 мг) лейпрорелина, что нашло свое отражение в лечебных протоколах разных лет. В настоящее время в России зарегистрирован Люкрин депо® 3,75 мг. Данный препарат производится во флаконах в виде лиофилизата для приготовления раствора для внутримышечного или подкожного введения. В одном флаконе содержится 3,75 мг лейпрорелина ацетата.

Действующее вещество находится внутри биodeградирующих липофильных синтетических полимерных микросфер. После парентерального введения препа-

Лейпрорелина ацетат (Люкрин депо®) – один из наиболее часто используемых агонистов ЛГРГ. Это хорошо изученный препарат, появившийся на фармацевтическом рынке в 1984 г. С течением времени разрабатывались новые формы (депо) и дозировки (1; 3,75; 7,5 мг) лейпрорелина, что нашло свое отражение в лечебных протоколах разных лет. В настоящее время в России зарегистрирован Люкрин депо® 3,75 мг.

рата постепенно происходит распад микросфер и высвобождение лейпрорелина, что обуславливает пролонгированное действие препарата Люкрин депо®. Препарат вводится 1 раз в 4 недели, что предоставляет дополнительное удобство для больных.

Биодоступность Люкрин депо® при подкожном и внутримышечном введении одинакова и составляет 98% у мужчин. Высвобождение белкового препарата из депо происходит в течение 1 мес. (4). Сразу после инъекции отмечается резкое увеличение концентрации лейпрорелина в сыворотке крови с достижением среднего

пикового значения, составляющего 13,1-54,5 нг/мл в зависимости от дозы препарата в течение 1-3 ч. Так, при введении дозы 3,75 мг среднее пиковое значение составило $13,09 \pm 6,16$ нг/мл. В дальнейшем средняя концентрация препарата снижается и выходит на плато ($0,49-1,99$ нг/мл, для дозы 3,75 мг – $0,42 \pm 0,09$ нг/мл). Постепенное выделение пептида из микросфер поддерживает его сывороточную концентрацию на данном уровне в течение 5 нед. Лейпрорелин подвергается метаболической деградации пептидазами до более коротких неактивных полипептидных цепочек, которые выводятся почками (5, 6). После его введения регистрируется повышение концентраций ЛГ и ФСГ, за которым следует увеличение уровней тестостерона и дигидротестостерона. Повышенная концентрация ЛГ в сыворотке крови сохраняется в течение двух часов и начинает снижаться на вторые сутки после инъекции, достигая субнормальных значений через 1 нед. Уровень сывороточного тестостерона возрастает в течение 1 нед. с последующим постепенным снижением до кастрационного уровня в течение 3-4 нед. В этот период у пациентов с костными метастазами РПЖ может отмечаться усиление болей. В дальнейшем концентрация тестостерона $< 1,2$ нг/мл сохраняется в течение по крайней мере 28 дней (7).

МАБ до недавнего времени, да и сейчас, многими специалистами рассматривается в качестве стан-

дарта терапии первой линии местнораспространенного и метастатического РПЖ, причем принципиально неважно, какой вид кастрации (хирургический или медикаментозный) используется в комбинации с антиандрогенами. В то же время Crawford и соавт. обобщили данные 22 исследований, свидетельствующих, что только в трех из них МАБ оказался достоверно эффективнее хирургической или медикаментозной кастрации по времени до прогрессии и выживаемости (8). Однако мета-анализ 22 сравнительных исследований МАБ не смог подтвердить преимуществ максимальной блокады андрогенов по сравнению с кастрацией (PCTCG, 1995).

Более поздний мета-анализ уже 27 исследований, выполненный этой же группой, показал достоверное увеличение выживаемости при использовании нестероидных антиандрогенов в качестве компонента МАБ по сравнению с кастрацией (PCTCG, 2000).

С учетом противоречивости опубликованных данных и высокой стоимости МАБ можно заключить, что данный вид лечения не показан всем без исключения больным распространенным РПЖ, а должен назначаться по специальным показаниям у пациентов с неблагоприятным прогнозом, в частности при повышении уровня ДГТ после кастрации, что наблюдается в 20-25% случаев.

Монотерапия «чистыми» (нестероидными) антиандрогенами, такими как Флутамид, Касадекс, обе-

спечивающими блокаду андрогенного влияния только на уровне предстательной железы, сопровождается повышением уровней ЛГРГ, ЛГ и тестостерона сыворотки крови. Однако стероидные антиандрогены (ципротерон-ацетат) обладают центральным гонадотропным действием (супрессия ЛГРГ, ЛГ) и периферическим эффектом (блокада ДГТ на рецепторном уровне). Монотерапия антиандрогенами при местнораспространенном (M0) РПЖ в последнее время становится предметом все большего интереса в первую очередь с позиций сохранения качества жизни у сексуально активных пациентов.

Мнения об эффективности монотерапии противоречивы. В одних исследованиях (Voscon-Gibord et al., 1994) отсутствуют достоверные различия по выживаемости среди пациентов, леченных Флутамидом и кастрацией. В других – зарегистрировано достоверное преимущество медикаментозной кастрации по сравнению с монотерапией ципротерон-ацетатом по показателям времени до прогрессирования и выживаемости. В то же время сравнительное исследование монотерапии Флутамидом и ципротерон-ацетатом, проведенное по протоколу EORTC (1997), продемонстрировало, что при практически одинаковой клинической эффективности лечение стероидным антиандрогеном сопровождалось меньшей частотой побочных эффектов (гинекомастия, тошнота, нарушение функции печени, диарея).

Напротив, тромботические осложнения в большей степени ассоциировались с применением ципротерон-ацетата. На большой группе больных местнораспространенным РПЖ M0 продемонстрировали, что результаты монотерапии бикалутамидом (150 мг/сут) достоверно не отличались от кастрации по общей выживаемости и времени до наступления прогрессии. В то же время у больных с M1 кастрация обладала некоторыми преимуществами. Последние

Люкрин депо® 3,75 мг производится во флаконах в виде лиофилизата для приготовления раствора для внутримышечного или подкожного введения. В одном флаконе содержится 3,75 мг лейпрорелина ацетата. Действующее вещество находится внутри биodeградирующих липофильных синтетических полимерных микросфер. После парентерального введения препарата постепенно происходит распад микросфер и высвобождение лейпрорелина, что обуславливает пролонгированное действие Люкрин депо®. Препарат вводится 1 раз в 4 недели, что представляет дополнительное удобство для больных.

БЫСТРО И ПРОСТО

Люкрин депо® 3,75 мг (лейпрорелин)

Эффективное лечение
распространенного
гормонозависимого рака
предстательной железы²



ЛЮКРИН ДЕПО® (лейпрорелин). Регистрационный номер: П № 015554/01 от 10.03.2009.

Лиофилизат для приготовления суспензии для инъекций. Флакон содержит лейпрорелин ацетата 3,75 мг. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: Прогрессирующий рак предстательной железы (паллиативное лечение). Эндометриоз (на период до 6 месяцев). Фибриомы матки (на период до 6 месяцев). ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: Повышенная чувствительность к лейпрорелину, аналогичным препаратам белкового происхождения или к любому другому вспомогательному веществу, входящему в состав лекарственной формы. Хирургическая абляция. Беременность и период кормления грудью. Вагинальные кровотечения при неопределенной этиологии. Гормонозависимый рак предстательной железы. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: Вводят внутримышечно или подкожно один раз в месяц. Женщинам репродуктивного возраста первую инъекцию производят на 3 день менструации. Продолжительность лечения при эндометриозе и фибриомах не более 6 мес. Растворы для инъекций готовят непосредственно перед введением с использованием прилагаемого растворителя в концентрации 3,75 мг/1 мл.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ: Отеки, стенокардия, брадикардия, тахикардия, аритмия, хроническая сердечная недостаточность, изменения ЭКГ, повышение артериального давления, инфаркт миокарда, флебит, эмболия ветвей легочной артерии, инсульт, тромбозы, транзиторные ишемические атаки, изменения аппетита, вкуса, сухость во рту, гиперсаливация, жажда, дисфагия, тошнота, рвота, диарея или запор, метеоризм, изменение массы тела, боли в молочных железах, гинекомастия, увеличение щитовидной железы, андрогеноподобные эффекты – вирилизация, акне, себорея, изменение голоса, гипертрихоз. Дерматит, сухость кожи, кожный зуд, сыпь, экхимозы, alopecia, гиперпигментация, изменения ногтей. Боли в костях, артралгия, миалгия, повышение тонуса мышц; обратимое изменение плотности костной ткани у женщин. Головная боль, головокружение, обморок, нарушение сна (бессонница), повышенная раздражительность, депрессия, повышенная утомляемость, парестезии, нарушение памяти, галлюцинации, гиперестезия, оглушенность, фиброзные образования и инфильтраты в легких, расстройство дыхания. Конъюнктивит, нарушение зрения и слуха, шум в ушах. Дизурия, дисменорея, вагинальные кровотечения, сухость слизистой оболочки влагалища, вагинит, бели, боль в предстательной железе, атрофия яичников, боль в яичниках, снижение либидо. Уплотнение тканей, гиперемия и боль в месте введения, аллергические реакции (в т.ч. анафилактический шок), периферические отеки, изменение запаха тела, гриппоподобный синдром, «приливы» крови к коже лица и верхней части грудной клетки, повышенная потливость, увеличение лимфатических узлов, острая задержка мочи, сдавление спинного мозга. Анемия, тромбоцитопения, лейкопения, нейтропения, увеличение протромбинового и частичного тромбoplastинового времени, азота мочевины крови, гиперкальциемия и гиперкреатининемия, дислипидемия, гиперфосфатемия, гипогликемия, гипонатриемия, гиперурикемия, повышение активности «печеночных» трансаминаз и щелочной фосфатазы. Способность к оплодотворению или фертильность, подавленная в результате терапии, восстанавливается в период до 24 недель после окончания лечения. См. полную информацию о препарате в инструкции по применению. Для получения полной информации о препарате обращайтесь, пожалуйста, в московское представительство Abbott.

Длительный опыт клинического применения^{1,2,3}

Удобство использования^{2,3,4}

- 2 способа введения : в/м и п/к
- самая тонкая игла - легкое введение
- хранение при комнатной температуре

1. Kienle E et al. Urol Int 1996; 56(Suppl 1):23-30.
2. Wechsel HW et al. Eur Urol 1996; 30(Suppl 1):7-14.
3. Tunn LW et al. Urol Int 1998; 60(Suppl 1):9-17.
4. E.Kienle, G.Lubben. Efficacy and Safety of Leuprorelin Acetate for Prostate Cancer. Urologia internationalis, vol.56, 1996, p.29.
5. По данным аптечного аудита РМБС за 4 кв.2006 и 1 кв.2007 года, цена на Люкрин депо на 20-26% ниже цены на импортные аналоги.
6. IMS Health Mides, June 2006, Pub.Med.Search on 19.10.2006

Хирургическая кастрация на протяжении многих лет являлась классическим примером гормональной монотерапии распространенного РПЖ. Данный вид лечения имеет низкую себестоимость, однако вызывает серьезную психологическую травму для пациента. Появление нового класса лекарств – агонистов ЛГРГ (Люкрин депо®) – позволило улучшить качество жизни больных РПЖ без ущерба клинической эффективности лечения.

данные показывают достоверное снижение на 46% риска прогрессии местнораспространенного РПЖ на фоне монотерапии бикалутамидом 150 мг по сравнению с плацебо.

Значение эстрогенотерапии на протяжении последних лет постоянно снижается, что связано с высокой частотой сердечно-сосудистых и тромботических осложнений. Сегодня о ее применении можно говорить лишь в отдельных случаях как об ограниченно возможной терапии второй линии лечения распространенного РПЖ.

Отдельно необходимо остановиться на интермиттирующей гормональной терапии, которая становится в настоящее время все более популярной и позволяет в ряде случаев успешно контролировать развитие болезни. Сегодня не существует однозначных рекомендаций по применению прерывистого лечения. Период первого курса терапии (обычно 30-40 недель) должен обеспечить максимальный контроль над опухолью, по достижении которого терапия может быть приостановлена. При правильном применении метода и отборе больных удастся провести несколько курсов интермит-

тирующей терапии с периодами между ними в 6-12 месяцев. Однако влияние подобного лечения на выживаемость не может считаться доказанной. Кроме того, остается неясным вопрос о том, какими критериями надо пользоваться для выбора оптимального времени для возобновления гормональной терапии. Очевидно, что порог ПСА в 4,0 нг/мл в данном случае не приемлем.

Гормональная терапия может применяться и при комбинированном лечении РПЖ. В своей практике мы наиболее часто применяем комбинации:

1) неoadъювантная гормональная терапия в режиме МАБ или монотерапии антиандрогенами продолжительностью 3-6 месяцев, затем радикальная простатэктомия или лучевая терапия;

2) курс лучевой терапии на фоне продолжающейся гормональной терапии;

3) адъювантная гормональная терапия после простатэктомии или лучевой терапии до стойкой «маркерной» стабилизации процесса, длительность которой определяется индивидуально, но не менее 3-6 месяцев после операции или облучения.

Подобная тактика имеет следую-

щее обоснование:

- у 80% пациентов с РПЖ обнаруживается ответ на гормональную терапию;

- неoadъювантная гормональная терапия увеличивает время до прогрессирования и уменьшает частоту возникновения метастазов. Ее влияние на общую выживаемость еще не доказано. Кроме того, известно, что одна и та же доза облучения оказывается эффективнее при небольшой массе опухоли, что достигается неoadъювантной гормонотерапией. Некоторые авторы рекомендуют более длительные сроки (8 месяцев) предварительного гормонального лечения;

- адъювантная гормонотерапия после облучения приводит к увеличению длительности периода до прогрессии и общей выживаемости (исследования 8531 RTOG и EORTC).

Таким образом, в заключение можно сделать выводы, что на современном этапе РПЖ является не только важной медицинской, но большой социальной проблемой мирового значения, о чем говорит общая демографическая ситуация и увеличение популяции пожилых мужчин в мире и нашей стране. Гормональная терапия остается стандартным методом лечения местнораспространенного и метастатического РПЖ. При метастатическом раке гормональная терапия четко показывает улучшение качества жизни, но не влияет на выживаемость. У пациентов с высокой степенью риска, получающих лучевую терапию, отмечено улучшение показателей выживаемости. Однако роль и польза гормональной терапии при биохимическом рецидиве еще не доказана. 

Литература

1. Аксель Е.М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями мочевых и мужских половых органов в России в 2003 г. // Онкоурология 2005; (1): 6-9.
2. Huggins C., Hodges C.V. Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res* 1941; 1: 293-7.
3. Barreca T., Martorana G., Franceschini R. et al. Suppression of testicular androgenesis by D-tryptophan-6-luteinizing hormone-releasing hormone does not affect TSH secretion in male subjects. *Horm Res* 1986; 23(3): 181-4.
4. Инструкция к препарату Люкрин депо, П №15554/01-170308.
5. Periti P., Mazzei T., Mini E. Clinical pharmacokinetics of depot leuprorelin. *Clin Pharmacokinet* 2002; 41(7): 485-504.
6. Mazzei T., Mini E., Eandi M. et al. Pharmacokinetics, endocrine and antitumour effects of leuprolide depot (TAP-144-SR) in advanced prostatic cancer: a dose-response evaluation. *Drugs Exp Clin Res* 1989; 15(8): 373-87.
7. Kienle E., Lubben G. Efficacy and safety of leuprorelin depot for prostate cancer. *Urol Int* 1996; 56(suppl 1): 23-30.
8. Crawford E.D., Blumenstein B.A., Goodman P.J. et al. Leuprolide with and without flutamide in advanced prostate cancer. *Cancer* 1990; 66 (5 Suppl): 1039-44.