

С.В. МИШУГИН², к.м.н., А.А. ДРОБЯЗКО³, А.А. МОРДОВИН³, А.А. ГРИЦКЕВИЧ¹, к.м.н., И.Г. РУСАКОВ³, д.м.н., профессор¹ Научно-исследовательский институт им. А.В. Вишневского Минздрава России, Москва² Городская больница им. Д.Д. Плетнева Департамента здравоохранения г. Москвы³ Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского радиологического центра Минздрава России

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ БУСЕРЕЛИНА-ДЕПО

В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫМ И МЕТАСТАТИЧЕСКИМ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Под нашим наблюдением находились 358 пациентов с местнораспространенным и диссеминированным РПЖ, получавших лечение аналогами ЛГРГ. В первой группе (n = 222) пациенты получали лечение одним из препаратов аналогов ЛГРГ, во второй (n = 136) лечение проводилось Бусерелином-депо 3, 75 мг. Опыт показал, что применение препарата Бусерелин-депо приводит к регрессии среднего показателя ПСА: до 36,05 нг/мл через 2 месяца, до 12,35 нг/мл – через 4 месяца, до 3,3 нг/мл – через 6 месяцев. Обеспечивает стабильное снижение уровня тестостерона в сыворотке крови до кастрационного уровня уже через месяц после начала лечения, уменьшение объема предстательной железы (с 57,3 до 40,45 см³ к 6 месяцам лечения (-29,4%)). У ряда пациентов отмечено снижение потребности в анальгетиках и, соответственно, повышение статуса активности. Полученные данные сопоставимы с показателями в группе пациентов, получавших другие аналоги ЛГРГ.

Ключевые слова: рак предстательной железы, гормональная терапия, агонисты лютеинизирующего гормона релизинг-гормона, Бусерелин, простат-специфический антиген, тестостерон.

S.V. MISHUGIN², PhD, A.A. A.A. DROBYAZKO³, A.A. A.A. MORDOVIN³, A.A. GRICKEVICH¹, PhD in medicine, I.G. RUSAKOV³, MD, Prof.¹ Vishnevsky Scientific Research Institute of the Ministry of Health of Russia, Moscow² Pletnev Municipal Hospital of the Moscow Healthcare Department³ Herzen Moscow Scientific Research Oncologic Institute – Affiliate of the National Medical Research Radiology Centre of the Ministry of Health of Russia

EVALUATION OF EFFICACY OF BUSERELIN-DEPO IN PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED AND METHASTATIC PROSTATE CANCER

Our surveillance was performed for 358 patients with locally advanced and disseminated prostate gland cancer who were treated by analogues of LHRH. Patients in group 1 (n = 222) received treatment with a LHRH analogue, and patients in group 2 (n = 136) received treatment with 75 mg Buserelin-depo 3. Experience has shown that the use of the Buserelin-Depot drug results in a regression of the average PSA value: Up to 36.05 ng/ml in 2 months, up to 12.35 ng/ml - in four months, up to 3.3 ng/ml - in six months. The drug ensures a steady decrease in the level of testosterone in the blood serum to the castration level already in a month after the start of treatment, a decrease in prostate gland volume (from 57.3 to 40.45 cc³ by month 6 of treatment (-29.4%)). A number of patients have experienced a decrease in the need for analgesics and thus an increase in the activity status. The obtained data are comparable to those in the group of patients receiving other analogues of LHRH.

Keywords: Prostate cancer, hormone therapy, agonists of luteinizing hormone releasing hormone, Buserelin, prostate-specific antigen, testosterone.

Рак предстательной железы (РПЖ) – наиболее распространенная злокачественная опухоль у пожилых мужчин в Европе. Высокая распространенность наблюдается в странах Северной и Западной Европы (более 200 случаев на 100 тыс. населения), а в странах Восточной и Южной Европы отмечается постоянный рост показателей [1].

В структуре онкологической заболеваемости мужчин России эта локализация находится на 2-м месте, составляя 14,4%. Если в 2005 г. диагноз РПЖ был установлен у 16 861 пациента, то в 2015 г. эта цифра составила уже 38 812. Таким образом, заболеваемость раком простаты за последнее десятилетие увеличилась более чем в 2 раза и по величине прироста (РПЖ) находится на первом месте [2].

В связи с совершенствованием методов диагностики за последние годы отмечено снижение частоты выявле-

ния местнораспространенных и диссеминированных опухолей и повышение доли клинически локализованного рака предстательной железы. Тем не менее у половины больных уже при первичном обращении выявляются местнораспространенные и метастатические формы рака.

Гормональная гипотеза в этиологии РПЖ появилась давно. В 1941 г. Huggins и Hodges выявили зависимость жизнедеятельности простатических клеток от андрогенов. Было установлено, что тестостерон и его метаболит дигидротестостерон необходимы для нормального роста и развития клеток предстательной железы [3]. С тех пор наиболее используемым методом лечебного воздействия при распространенных формах РПЖ (T1-4N0+M1) является гормональная терапия (ГТ). В основе этой стратегии лежит принцип андрогенной блокады, которая может

быть достигнута путем выключения продукции эндогенного тестостерона [4] или прекращения андрогенного эффекта вследствие конкурентного действия лекарственных агентов [5].

В настоящее время основным методом андрогенной депривации является медикаментозная кастрация с применением агонистов ЛГРГ [6]. Лекарственная андрогенная депривация имеет преимущество перед хирургической кастрацией в связи с лучшим психоэмоциональным состоянием пациентов, меньшим количеством побочных эффектов при равном клиническом эффекте, а также возможностью использования интермиттирующих схем ГТ, что приводит к регрессии побочных реакций на фоне временной отмены препаратов, повышая тем самым качество жизни больных [7, 8].

Целью настоящей работы явилась сравнительная оценка эффективности применения отечественного агониста ЛГРГ Бусерелина-депо с его зарубежными аналогами.

С 2011 по 2016 г. нами наблюдались 358 пациентов с РПЖ в возрасте от 56 до 75 лет, получавших лечение аналогами ЛГРГ. Данные больные были разбиты на 2 группы. В первой группе постоянная гормонотерапия проводилась различными агонистами ЛГРГ, что обусловлено спецификой поступления препаратов в аптечную сеть различных городских лечебных учреждений. Препараты, входящие в перечень использованных в данной группе больных, следующие: гозерелин (Золадекс®, AstraZeneca) в дозе 3,6 мг подкожно, 1 раз в 28 дней, трипторелин (Диферелин®, Beaufour Ipsen) в дозе 3,75 мг внутримышечно, 1 раз в 28 дней, лейпрорелина ацетат 3,75 мг (Люкрин депо, Abbott). Данная подгруппа включала в себя 222 пациента.

Во второй группе лечение проводилось только с использованием препарата Бусерелин-депо в дозе 3,75 мг с частотой приема 1 раз в 28 дней, АО «Фарм-Синтез». Группа постоянной гормонотерапии Бусерелином-депо выделена из группы различных агонистов ЛГРГ намеренно с целью сравнения эффективности отечественного препарата с другими агонистами ЛГРГ. В данную группу вошло 136 человек.

Препарат Бусерелин-депо заключен в микросферы с различным периодом рассасывания, основу которых представляет биоразстворимый сополимер DL молочной и гликолевой кислот. Микросферы в виде водной суспензии вводятся глубоко внутримышечно. После инъекции препарата начинается постепенное высвобождение с поверхности микросфер аналога ЛГРГ, что в течение первых нескольких суток приводит к стимуляции синтеза

гонадотропинов, а затем к десенситизации гипофиза и блокаде гипофизарно-гонадной оси. В дальнейшем микросферы, подвергаясь биodeградации в тканях, медленно высвобождают содержащийся в них аналог ЛГРГ, длительно поддерживая необходимую для десенситизации гипофиза концентрацию препарата в крови [9, 10].

В связи с совершенствованием методов диагностики за последние годы отмечено снижение частоты выявления местнораспространенных и диссеминированных опухолей и повышение доли клинически локализованного рака предстательной железы

Всем больным до начала лечения проводилось обследование, включавшее опрос, осмотр, определение уровня ПСА в сыворотке крови (не менее чем через 12–14 суток после трансректальных/трансуретральных манипуляций). Для оценки местной распространенности опухолевого процесса во всех случаях выполняли пальцевое ректальное исследование. Для определения локализации, размеров и степени распространенности первичной опухоли всем пациентам производили ТРУЗИ простаты. Получив данные измерений, вычисляли объем предстательной железы, используя программное обеспечение. С целью выявления регионарных и отдаленных метастазов во всех случаях выполнялось трансабдоминальное УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза, рентгенография органов грудной клетки, сканирование костей скелета. Также всем пациентам производили клиничко-лабораторные тесты (анализы общего, биохимического состава крови, ее свертывающей системы, общий анализ мочи и бактериологическое исследование мочи (по показаниям), электрокардиография). С целью верификации диагноза всем пациентам выполнена трансректальная биопсия предстательной железы под контролем ультразвукового исследования.

Всем больным, получавшим постоянную гормональную терапию в течение 4 недель, назначались нестероидные антиандрогены для предотвращения синдрома вспышки, использовались препараты бикалутамид 50 мг/сут перорально (Касодекс®, AstraZeneca), флутамид 250 мг 3 р/сут перорально (Флутамид®, Orion Corporation).

В исследование вошло 80 (22,3%) больных с местнораспространенным РПЖ, у 278 (77,7%) мужчин был метастатический РПЖ (табл. 1).

Таблица 1. Распределение больных по степени распространенности опухолевого процесса

Стадии	Местнораспространенный рак (n = 80)			Метастатический рак (n = 278)				Всего
	T3aNxMo	T3bNxMo	T4NxMo	T любая N1Mo	T любая N+ M1a	T любая N любая M1b	T любая N любая M1c	
Другие аналоги ЛГРГ	13	24	12	10	17	130	16	222
Бусерелин-депо	8	17	6	8	11	80	6	136

Таблица 2. Жалобы больных на момент начала лечения

Жалоба	Число больных	
	получавших другие аналоги ЛГРГ (n = 222)	получавших Бусерелин-депо (n = 136)
Дизурия	152 (68,5%)	103 (75,7%)
Задержка мочи	45 (20,3%)	29 (21,3%)
Боль тазовая	24 (10,8%)	12 (8,8%)
Боль в костях	67 (30,2%)	43 (31,6%)
Боль в поясничной области	12 (5,4%)	8 (5,9%)

На момент включения в исследование различные жалобы предъявляли 341 (95,3%) из 358 мужчин. Жалобы на нарушение мочеиспускания предъявляли 68,5% больных из первой группы и 75,5% из второй. Также у части больных отмечался болевой синдром различной локализации, обусловленный как первичной опухолью (10,8% больных группы других аналогов ЛГРГ и 8,8% наблюдений в группе Бусерелина-депо), так и метастазами в кости (30,2 и 31,6% пациентов соответственно). На боли в пояснице, обусловленные нарушением оттока мочи из верхних мочевых путей, жаловались 5,9% больных из первой группы и 5,4% из второй (табл. 2).

Из 358 пациентов обеих групп у 210 было метастатическое поражение костей скелета (у 131 пациента из первой группы и у 79 из второй) (табл. 3). Из всех больных с костными метастазами у 55 (15,4%) пациентов имелись от 1 до 2 костных метастазов. В 82 (22,9%) случаях было от 2 до 5 очагов. Более 5 костных очагов первично выявлено у 58 (16,2%), а 15 пациентов (4,2%) имели более 75% поражения костей скелета (ребер, позвоночного столба, костей таза, черепа и трубчатых костей).

Цель исследования – оценка эффективности препарата Бусерелин-депо в дозе 3,75 мг с частотой приема 1 раз в 28 дней путем изучения динамики уровней тестостерона,

Таблица 3. Распределение больных по количеству костных метастазов

Баллы по классификации костных метастазов по M.S. Soloway	Пациенты, получавшие другие аналоги ЛГРГ	Пациенты, получавшие Бусерелин-депо
Нормальная сканограмма	92	56
Костные метастазы, 1–2	33	22
Костные метастазы, от 2 до 5	55	27
Костные метастазы, более 5	34	24
Поражение более 75% плоских и трубчатых костей	8	7
Всего	222	136

ПСА, объема предстательной железы; выяснение влияния препарата на статус активности пациентов и уровень болевого синдрома и сравнение с группой больных, получавших лечение другими аналогами ЛГРГ, проведение мониторинга побочных эффектов.

Пациенты 1-й группы получали один из аналогов ЛГРГ также 1 раз в 28 дней. Больным с метастазами в кости, помимо гормональной терапии, назначались паллиативные методы лечения: паллиативная дистанционная лучевая терапия на зоны костных метастазов, лечение золедроновой кислотой.

При гистологической верификации диагноза преобладали умеренно- и низкодифференцированные формы РПЖ (табл. 4).

Таблица 4. Распределение больных по степени дифференцировки опухолей

Гистологический тип опухоли	Другие аналоги ЛГРГ (n = 87)		Бусерелин-депо (n = 55)	
	абс.	%	абс.	%
Глисон 4–6	89	40,1	54	39,7
Глисон 7	90	40,5	59	43,4
Глисон 8–10	43	19,4	23	16,9
Всего	222	100	136	100

У всех пациентов до начала лечения определялись показатели уровня ПСА, тестостерона, оценивался статус активности по шкале Карновского, болевой статус по шкале ВОЗ, при помощи ТРУЗИ измерялся объем предстательной железы.

В настоящее время основным методом андрогенной депривации является медикаментозная кастрация с применением агонистов ЛГРГ

В дальнейшем всем больным каждые 4 недели выполняли мониторинг ПСА, тестостерона, через 3 месяца проводили контрольное определение объема предстательной железы, по завершении лечения повторно определяли статус активности и степень выраженности болевого синдрома.

Все больные до начала лечения имели ПСА выше нормы. Средний показатель ПСА в первой группе равнялся 101,2 нг/мл, во второй – 105,7 нг/мл. После начала лечения большинство пациентов имели положительную динамику ПСА, характеризующуюся его резким снижением в первые 2 месяца лечения, после чего наступала постепенная регрессия и стабилизация показателей.

На фоне терапии другими аналогами ЛГРГ у больных РПЖ выявлено последовательное снижение средних значений ПСА до 35,8 нг/мл через 2 месяца, до 11,7 нг/мл – через 4 месяца, до 3,2 нг/мл – через 6 месяцев. В группе

Таблица 5. Динамика уровня тестостерона в процессе лечения

Средний уровень тестостерона	Другие аналоги ЛГРГ	Бусерелин-депо
После 1 месяца	1,5 ± 0,32 нмоль/л	1,5 ± 0,39 нмоль/л
После 3 месяцев	0,7 ± 0,21 нмоль/л	0,7 ± 0,22 нмоль/л
После 6 месяцев	0,8 ± 0,21 нмоль/л	0,8 ± 0,23 нмоль/л
После 8 месяцев	0,8 ± 0,41 нмоль/л	0,8 ± 0,42 нмоль/л

пациентов, получавших лечение препаратом Бусерелин-депо, также отмечалась регрессия среднего показателя ПСА: до 36,05 нг/мл через 2 месяца, до 12,35 нг/мл – через 4 месяца, до 3,3 нг/мл – через 6 месяцев.

Препарат Бусерелин-депо заключен в микросферы с различным периодом рассасывания, основу которых представляет биорастворимый сополимер DL молочной и гликолевой кислот

С уменьшением уровня ПСА коррелировала динамика объема предстательной железы. На фоне терапии препаратом Бусерелин-депо у больных РПЖ было отмечено уменьшение объема предстательной железы с 57,3 до 40,45 см³ к 6 месяцам лечения (-29,4%). Средний объем предстательной железы у пациентов 2-й группы составил 60,9 см³. После 6 месяцев лечения объем железы уменьшился на 30,2% (до 42,5 см³). Уменьшение объема предстательной железы на фоне андрогенной блокады аналогами ЛГРГ послужило причиной для уменьшения симптомов нарушения мочеиспускания у подавляющего большинства больных исследуемых групп.

Среднее значение показателя уровня тестостерона у пациентов первой группы до лечения составило 15,8 нг/мл, во второй группе средний показатель равнялся 16,27 нг/мл (табл. 5). В процессе проводимой терапии было достигнуто снижение уровня тестостерона до кастрационных значений у пациентов обеих групп уже через месяц после начала гормонотерапии. После 3 месяцев лечения дальнейшего значимого изменения показателей тестостерона уже не наблюдалось.

При оценке обеих групп до лечения у 209 пациентов статус активности по шкале Карновского составлял 80–100%, у 89 – 60–70% и у 60 больных – 50–60%. Следует отметить, что более низкий индекс статуса имели пациенты с генерализованными формами РПЖ (табл. 6). По завершении шести месяцев ГТ изменение статуса активности в положительную сторону произошло у 16 (7,2%) пациентов 1-й группы и у 13 (9,5%) в группе пациентов, получавших терапию Бусерелином-депо.

До начала лечения у 166 пациентов (46,4%) имелся болевой синдром, требующий применения анальгетиков. Нерегулярно принимали ненаркотические анальгетики 54 (15,1%) больных, 71 (19,8%) постоянно принимали

ненаркотические анальгетики. 40 (11,2%) пациентов нуждались в непостоянном использовании наркотических анальгетиков для снижения болевого синдрома. Через 6 месяцев после начала лечения в обеих группах увеличилось количество пациентов, не требующих приема анальгетиков, на 5,8% (табл. 7).

На фоне терапии как препаратом Бусерелин-депо, так и другими аналогами ЛГРГ основная масса пациентов предъявляла жалобы на «приливы» жара, потливость. Не было случаев нарастания дизурических явлений, отеков, лимфостаза. Следует отметить, что большинство побочных эффектов полностью обратимы после отмены препаратов.

В обеих группах на фоне проведения лечения развивалась резистентность к андрогенной депривационной терапии, что, в свою очередь, послужило причиной дальнейшего прогрессирования заболевания. У пациентов в обеих группах с метастатическим РПЖ, у которых изначально были менее благоприятные прогнозы (более 5 костных метастазов, наличие висцеральных метастазов, индекс Глисона ≥ 8 баллов), среднее время выживаемости без прогрессирования

Таблица 6. Статус активности больных в группах до и после лечения

Статус активности по Карновскому, %	Другие аналоги ЛГРГ (n = 222)				Бусерелин-депо (n = 136)			
	до лечения		после лечения		до лечения		после лечения	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
80–100	132	59,5	140	63	77	56,6	85	62,5
60–70	51	23	51	23	38	27,9	35	25,7
50–60	39	17,5	31	14	21	15,5	16	11,8

Таблица 7. Динамика болевого статуса больных в группах по шкале ВОЗ

Градация боли (ВОЗ), баллы	Другие аналоги ЛГРГ (n = 222)				Бусерелин-депо (n = 136)			
	до лечения		после лечения		до лечения		после лечения	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
0 – анальгетики не требуются	117	52,7	118	53,2	75	55,1	77	56,6
1 – иногда ненаркотические	29	13,1	31	14	25	18,4	29	21,4
2 – регулярно ненаркотические	44	19,8	49	22	27	19,9	24	17,6
3 – иногда наркотические	32	14,4	24	10,8	9	6,6	6	4,4
4 – регулярно наркотические	-	-	-	-	-	-	-	-

ния (ВБП) составило 18 месяцев. У пациентов же с более благоприятными факторами прогноза этот показатель составил в среднем 51 месяц. Также была выявлена зависимость между уровнем щелочной фосфатазы до начала лечения и показателями ВБП. Так, пациенты с уровнем щелочной фосфатазы, превышающей верхнюю границу нормы (>250 Ед/л), до начала лечения характеризовались уменьшением медианы ВБП. У всех больных подтвержден катрационно-резистентный рак предстательной железы, в дальнейшем пациенты получали вторую линию лекарственной терапии (Доцетаксел, Абиратерон или Октреотид).

ВЫВОДЫ

1. Полимер-лекарственная композиция Бусерелин-депо обеспечивает равномерный выход препарата из полимерной матрицы, что подтверждается стойким стабильным кастрационным уровнем тестостерона в течение всего периода лечения.
2. Изменения уровня ПСА, наряду с инструментальными диагностическими методами исследования, позволяют в полной мере контролировать эффективность проводимой терапии и обеспечивают своевременную регистрацию кастрационной резистентности и необходимость смены режима лечения (вторая линия гормональной терапии, Октреотид-депо, цитостатики) на фоне обязательного продолжения поддержания кастрационного уровня тестостерона.
3. Эффективность Бусерелина-депо 3,75 мг отмечена как при местнораспространенном, так и при метастатическом РПЖ и сопоставима с таковой при использовании зарубежных аналогов, что подтверждается изуче-

нием уровня тестостерона в процессе лечения, динамикой уменьшения объема предстательной железы и болевого синдрома при костном метастазировании, симптомов нарушения мочеиспускания, а также длительностью периода до наступления прогрессирования опухолевого процесса.

4. Бусерелин-депо 3,75 мг не вызывает дополнительных побочных эффектов, а появление ряда характерных нежелательных симптомов связано с кастрационным синдромом, обязательным при использовании агонистов ЛГРГ.

Эффективность Бусерелина-депо 3,75 мг отмечена как при местнораспространенном, так и при метастатическом РПЖ и сопоставима с таковой при использовании зарубежных аналогов, что подтверждается изучением уровня тестостерона в процессе лечения, динамикой уменьшения объема предстательной железы и болевого синдрома при костном метастазировании, симптомов нарушения мочеиспускания, а также длительностью периода до наступления прогрессирования опухолевого процесса

5. Бусерелин-депо 3,75 мг может быть использован в широкой клинической практике при РПЖ во всех ситуациях, когда достижение и поддержание кастрационного уровня тестостерона является обязательным.



ЛИТЕРАТУРА

1. Arnold M, Karim-Kos HE, Coebergh JW, et al. Recent trends in incidence of five common cancers in 26 European countries since 1988: Analysis of the European Cancer Observatory. *Eur J Cancer*, 2013 Oct 8.
2. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017. 250 с. ISBN 978-5-85502-227-8.
3. Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer. II The effect of castration, estrogen and androgen injections on serum. *Cancer Res*, 1944, 1: 293–297.
4. Каприн А.Д., Костин А.А., Семин А.В. и др. Современные подходы к гормональной терапии рака предстательной железы. *Вопросы урологии и андрологии*, 2014, 3(2): 3–7.
5. Evans CP, Fleshner N, Fitzpatrick JM, et al. An evidence-based approach to understanding the pharmacological class effect in the management of prostatic diseases. *BJU Int*, 2005, 95: 742–9.
6. Seidenfeld J, Samson DJ, Hasselblad V et al. Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Internal Medicine*, 2000, 132(7): 566–577.
7. Матвеев В.Б., Бабаев Э.Р. Сравнительный анализ результатов постоянной и интермиттирующей гормонотерапии распространенного рака предстательной железы. *Онкоурология*, 2011, 1: 51–56.
8. Алексеев Б.Я., Крашенинников А.А., Ньюшко К.М. и др. Интермиттирующая гормональная терапия препаратом элигард у больных раком предстательной железы. *Онкоурология*, 2014, 1: 2–7.
9. Мишугин С.В., Мордовин А.А., Грицкевич А.А., Русаков И.Г. Медикаментозная кастрация в лечении распространенных форм рака предстательной железы. Роль бусерелина. *Медицинский совет*, 2014, 8: 3–6.
10. Сивков А.В., Матвеев В.Б., Бухаркин Б.В. и др. Результаты длительного применения агониста гонадотропин-рилизинг-гормона бусерелина-депо у больных раком предстательной железы. *Consilium Medicum*, 2005, 7(7): 591–5.