

А.А. ГРИЦКЕВИЧ¹, к.м.н., с.н.с., С.В. МИШУГИН², к.м.н., А.А. ТЕПЛОВ¹, д.м.н., профессор, В.Л. МЕДВЕДЕВ³, д.м.н., профессор, И.Г. РУСАКОВ², д.м.н., профессор

¹ Институт хирургии им. А.В. Вишневского, Москва

² Городская клиническая больница №57, Москва

³ Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского, Краснодар

ЭФФЕКТИВНАЯ СУПРЕССИЯ ТЕСТОСТЕРОНА: ЛУЧШАЯ КАСТРАЦИОННАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ГОРМОНОЧУВСТВИТЕЛЬНОМ РАКЕ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ?

Стратегия подавления андрогенов стала основой в лечении распространенного рака предстательной железы. Исторически уровень тестостерона ниже 1,73 нмоль/л (50 нг/дл) расценивался как кастрационный. Текущие данные показывают, что в попытке улучшить терапевтический результат новой целью для медикаментозной кастрации является уровень тестостерона ниже, чем 0,69 нмоль/л (20 нг/дл). Тестостероновые всплески и неоптимальный кастрационный уровень, обусловленные терапией аналогами ЛГРГ, приводят к ослаблению контроля за раком предстательной железы. Мужчины с ожирением имеют большие уровни тестостерона во время лечения аналогами ЛГРГ, чем больные с нормальным индексом массы тела.

Изучение андрогенной аблации заключается в выявлении тех агентов, при помощи которых достигаются и поддерживаются какие возможно самые низкие уровни тестостерона.

Ключевые слова:

рак предстательной железы
аналоги лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона
трипторелин
тестостерон

ВВЕДЕНИЕ

Ежегодно в мире рак предстательной железы (РПЖ) диагностируется у 900 тыс. мужчин. В структуре заболеваемости РПЖ занимает второе место после опухолей легких – 13%. Стандартизированный показатель заболеваемости в 2013 г. составил 35 на 100 тыс. мужчин. При этом рост заболеваемости за 10 лет составил +122%. При общем снижении смертности от всех онкозаболеваний отмечается увеличение смертности от РПЖ (в 2003 г. – 7 467, в 2013 г. – 11 111 случаев). В РФ число мужчин, заболевших РПЖ, в 2013 г. составило 31 569, тогда как в 2003 г. было выявлено 13 881. Несмотря на значительное увеличение числа больных с ранними формами заболевания, 48% пациентов на период выявления болезни имеют местнораспространенные и метастатические формы, в лечении которых показана андрогенная депривация (АДТ) [1, 2].

Более 40% больных РПЖ получают АДТ в течение 6 мес. от постановки диагноза. АДТ является стандартом лечения распространенных форм РПЖ, а также может быть использована в качестве неоадьювантной терапии при планировании радикального лечения у определенных групп больных [3, 4].

РПЖ – это наиболее распространенная злокачественная опухоль у пожилых мужчин в Европе. Он представляет собой серьезную проблему для здравоохранения, особенно в развитых странах, в которых выше пропорция пожилых мужчин в общей популяции. Наиболее 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 [5].

В дополнение к заболеваемости и смертности РПЖ оказывает значительное влияние на социально-экономическую ситуацию и качество жизни. С ожидаемым увеличением продолжительности жизни у мужчин и встречаемости РПЖ также значительно возрастут экономические затраты на данную группу больных. Установлено, что общие расходы на диагностику и лечение РПЖ в Европе превышают 8,43 млрд евро. При этом большая часть расходов на лечение РПЖ приходится на первый год после постановки диагноза. В европейских странах с доступными данными (Великобритания, Германия, Франция, Италия, Испания, Нидерланды) эти показатели составляют 106,7–179,0 млрд евро на всех пациентов с выявленным РПЖ в 2006 г. [6, 7].

В соответствии с действующим междисциплинарным руководством Европейской ассоциации урологов, применение аналогов/антагонистов лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона (ЛГРГ) представляет собой терапию выбора для пациентов с простатспецифическим антигеном (ПСА) -прогрессирующим РПЖ после исчерпания способов местной терапии и при метастатических формах. Медикаментозная кастрация назначается при местнораспространенном РПЖ, если местные способы лечения не показаны в связи с наличием сопутствующих

заболеваний. Единого мнения по режимам АДТ, основанного на ЛГРГ, нет, в клинической практике часто руководствуются различными вариантами терапии. В половине случаев лечение локализованного РПЖ заключается в радикальной простатэктомии и/или дистанционной лучевой терапией, и в половине случаев в качестве первичной терапии проводится АДТ [8–10].

Основная цель терапии – купирование симптомов и улучшение качества жизни, вторичная цель – увеличение общей выживаемости (ОВ). Согласно существующим руководствам, которые основываются на этой предпосылке, вторичная гормонотерапия может быть назначена, однако, по литературным данным, она в основном ограничивается стероидными или нестероидными антиандрогенами, кетоканазолом/гидрокортизоном, модуляторами эстрогеновых рецепторов, аналогами соматостатина, абиратероном и энзалутамидом. Частота ответа ПСА колеблется между 30–50% [11–13].

Замена препарата на аналог ЛГРГ с другим активным веществом описывалась еще Танном в проспективном неинтервенционном исследовании. В группах 99 и 57 пациентов соответственно авторы смогли продемонстрировать снижение тестостерона крови до 17,3 нг/дл или 18,0 нг/дл соответственно в течение первых 6 мес. лечения после переключения с лейпрорелина или гозерелина соответственно на 6-месячную депо-форму лейпрорелина ацетат. Результаты работ по назначению антагониста ЛГРГ дегареликса пока остаются спорными [14–17].

Розетт и соавт. показали, что переключением с ЛГРГ аналога на антагониста ЛГРГ дегареликс можно не получить терапевтического ответа. Авторы наблюдали дополнительное снижение концентрации ФСГ еще на 30% с поддержанием столь же низкого уровня тестостерона [15]. Кроуфорд проанализировал данные 134 пациентов, которые были переведены на дегареликс в рамках клинического исследования III фазы у пациентов, не отвечающих на терапию лейпрорелина ацетата [16].

После переключения на дегареликс не было показано радикального терапевтического эффекта со значительным снижением безрецидивной выживаемости по сравнению с группой пациентов, которым дегареликс назначен изначально. Раддин предоставил отчет о 2 больных с прогрессированием ПСА и ростом уровня тестостерона на аналогах ЛГРГ, продемонстрировавших значительный терапевтический ответ после введения дегареликса [17].

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Вниманию читателя предлагается клинический пример лечения метастазированного РПЖ. Пациенту 66 лет, по результату гистологического исследования после мультифокальной биопсии ПЖ установлена метастазированная форма рака предстательной железы III стадии, T3N x M0. Морфологические данные за аденокарциномой разной степени дифференцировки, 7 баллов по Глиссону (4 + 3). Сопутствующие заболевания: ИБС: стенокардия напряжения I ф.к. НК I ст. Ожирение I ст. Уровень ПСА на момент прогрессирования составлял 21,7 нг/мл. Средний период удвоения ПСА был 7,6 мес. Уровень тестостерона составлял 1,24 нмоль/л. Время от начала гормонотерапии до зарегистрированной прогрессии ПСА – 32,4 мес. Время от начала заболевания – 36,3 мес.

Во время фиксирования увеличения уровня ПСА больной получал гормонотерапию гозерелина ацетата 3,6 мг 1 раз в 28 дней подкожно. По данным компьютерной томографии, остеосцинтиграфии признаков метастатического поражения забрюшинных лимфатических узлов и костей скелета не обнаружено. После отмены препарата феномена отмены не наблюдалось.

Время удвоения (ВУ) ПСА было рассчитано с использованием линейной модели, описанной Чжан, на основе натурального логарифма всех доступных уровней ПСА в сыворотке крови, начиная с первоначально зафиксированной прогрессии.



Диферелин®

трипторелин

3,75 мг

11,25 мг





Регистрационные номера:
Диферелин® 3,75 мг (T14201) 4522 / 01 и 13208.10;
Диферелин® 11,25 мг (P04-005557) / 06 и 17207.20.

Диферелин® – терапия РПЖ,
которой доверяют



Информация по препарату предоставляется для медицинских специалистов в соответствии с п.4 ст.74 ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в РФ» для ознакомления пациента о наличии в обращении аналогичных лекарственных препаратов.

Если Вы хотите сообщить о нежелательных явлениях, жалобе на препарат направляйте, пожалуйста, свои претензии лечащему врачу, в регуляторные органы или в Московское представительство компании «Ипсен Фарма»:
109147, г. Москва, ул. Таганская 19,
тел: +7 (8) 495 258-54-00, факс: +7 (8) 495 258-54-01,
pharmacovigilance.russia@ipsen.com

В нерабочие часы круглосуточные телефоны:
8 (916) 999-30-28 (для приема сообщений о нежелательных явлениях и претензиях на качество препарата компании Ипсен);
8 (800) 700-40-25 (служба медицинской информации по препаратам компании для специалистов здравоохранения).



Ответ ПСА был определен как регрессия ПСА $\geq 50\%$ от исходного уровня в начале терапии по крайней мере за 4 нед.

Больному был назначен трипторелин в дозе 3,75 мг внутримышечно 1 раз в 28 дней. Через 28 дней после первого введения препарата зафиксировано снижение уровня ПСА до 8,3 нг/мл. Уровень тестостерона также снизился до уровня 0,71 нмоль/л. В течение последующих 27 нед. уровень ПСА находился в диапазоне 3,6–5,6 нг/мл. Уровень тестостерона находился в диапазоне 0,69–0,86 нмоль/л. На очередном контрольном приеме через 27 нед. отмечен рост ПСА до 12,6 нг/мл. И еще через 4 нед. рост до 14,8 нг/мл с последующей констатацией факта кастрационной резистентности. За время терапии трипторелином до возникновения КРРПЖ коридор значений тестостерона оставался неизменным.

ОБСУЖДЕНИЕ

Основанием для нашего терапевтического подхода стал факт, что в зависимости от порогового значения кастрационного уровня тестостерона 2–12% пациентов не достигают уровня тестостерона (Т) меньше 50 нг/дл и 5–40% не достигают уровня меньше 20 нг/дл. Возможными причинами отличия фармакодинамики и фармакокинетики препаратов являются особенности процессов разрушения препаратов под действием эндогенных ферментов и резорбции в подкожном депо. Известны также случаи образования антител против активного вещества или составляющих в фармакологической формуле, что явилось причиной резистентности к терапии [18–22].

В недавно проведенном проспективном рандомизированном клиническом исследовании III фазы проанализировали терапевтическую эффективность трипторелина (ТР) против лейпрорелина ацетата (ЛА) с первичной целью снижения и поддержания необходимого кастрационного уровня Т после 9 мес. терапии у 284 пациентов с местнораспространенным или метастатическим РПЖ. Больные получали девять последовательных инъекций по 3,75 мг ТР внутримышечно или 7,5 мг ЛА подкожно с 28-дневными интервалами. Кастрационный уровень был определен как концентрация Т меньше 1,735 нмоль/л. 98% и 97% пациентов на ТР и ЛА соответственно достигли такого уровня кастрации после 57 дней.

После 253 дней терапии уровень Т оставался кастрационным у 96% пациентов на ТР и в 91% пациентов, принимавших ЛА. Различия были статистически незначимыми. Значимые различия отмечались в ОВ между двумя группами терапии. После 9 мес. ОВ составила 97% на ТР против 90,5% на ЛА ($p = 0,0033$). Шесть пациентов умерли в группе ТР и 15 пациентов в группе ЛА. Случаи смерти не были связаны с побочными эффектами терапии. Несмотря на то что следует провести долгосрочные исследования для сбора данных в пользу гипотезы о лучшей выживаемости на ТР, уже сейчас нами получены данные, подтверждающие лучшую выживаемость на ТР, что может быть объяснено более низким уровнем стимуляции лютеинизирующего гормона (ЛГ) по сравнению с

ТР после 85 дней (94 против 98%) и после 169 дней (93 против 98%) терапии [23].

Роль гормонов гипофиза ФСГ и ЛГ в прогрессировании КРРПЖ в настоящее время является предметом споров, поскольку есть данные о том, что увеличена экспрессия рецепторов ФСГ в кровеносных сосудах РПЖ и КРРПЖ, а это может способствовать неоваскуляризации с последующей прогрессией. Текущие клинические исследования также указывают на возможную связь между поддержанием уровня ФСГ и опухолевой прогрессией, несмотря на кастрационный уровень тестостерона [24, 25].

В нашем клиническом примере мы смогли показать, что переключение на аналог ЛГРГ с другим активным веществом при прогрессии ПСА при местнораспространенном РПЖ ведет к среднему интервалу без прогрессирования чуть менее 1 года у около 25% больных. Почти у 75% пациентов данная терапия неэффективна, о чем свидетельствует прогрессирование ПСА. Тем не менее отсутствие ответа на терапию было установлено лишь лабораторно через 4 нед. во время планового обследования, поскольку клинических данных, связанных с опухолевой прогрессией, не было. В нашем клиническом примере мы смогли показать, что смена препарата особенно эффективна у пациентов, у которых на фоне лечения уровень тестостерона в сыворотке крови не снижается до кастрационного уровня ($< 1,04$ нмоль/л (32 нг/дл)). Основываясь на приведенных результатах, в соответствии с современными руководствами, при прогрессии ПСА во время терапии аналогами ЛГРГ мы рекомендуем прежде всего оценить уровень Т для выработки дальнейшей тактики лечения [8, 9, 22].

Поскольку терапевтическая эффективность аналогов зависит от достижения и поддержания концентрации Т крови на кастрационном уровне, встает вопрос о том, как часто необходимо измерять уровень Т. EAU рекомендует первое измерение Т провести через 1 мес. после начала терапии, а затем исследовать с 6-месячным интервалом и/или контроль с каждым повышением ПСА [8, 9]. Эта рекомендация основана на том, что т. н. вспышки наблюдаются у около 13% пациентов на АДТ, если кастрационный уровень определен как 50 нг/дл (1,73 нмоль/л) [26, 27]. Подобные явления были зарегистрированы Пиклесом в анализе 290 пациентов, получающих лучевую терапию с сопутствующими вспышками на АДТ в 3,3, 6,6 и 26,8% на заданном уровне кастрации 50, 32 и 20 нг/дл соответственно. Постоянное повышение уровня Т выше кастрационного должно вести к изменению терапии. Прогностическая значимость низкого уровня Т до сих пор неясна в связи с отсутствием доказательной базы [28].

Мороте и соавт. провели проспективное исследование 73 пациентов, находящихся на непрерывном АДТ, и смогли показать, что вспышки с повышением уровня Т > 50 нг/дл являются независимым прогностическим фактором для последующего прогрессирования ПСА и развития КРРПЖ. Авторы также утверждают, что достижение уровня Т ≤ 32 нг/дл связано с существенным увеличением безрецидивной выживаемости по сравнению с более высоким уровнем Т (137 против 88 мес.; $p < 0,03$) [21]. В ретро-

спективном исследовании Перачино проанализировал влияние уровня Т на канцерспецифическую выживаемость (КСВ) у 129 пациентов с недавно диагностированными костными метастазами. В исследовании была показана существенная связь между уровнем Т через 6 мес. после начала терапии и КСВ (ОР = 1,33, $p < 0,05$). Хотя оба эти исследования имеют свои ограничения, они демонстрируют тот факт, что достижение и поддержание уровня Т в диапазоне кастрационного имеют терапевтическое и прогностическое значение [29].

Пациентам с местнораспространенным или неметастатическим РПЖ и уровнем Т < 32 нг/дл может быть назначена стандартная гормонотерапия антиандрогенами, экспериментальная терапия с аналогами соматостатина или в комбинации ингибиторов 5 α -редуктазы с кетоконазолом/гидрокортизоном так же, как в клинических исследованиях [9, 12, 30].

Терапевтической альтернативой ведения пациентов с прогрессией ПСА без идентифицируемых метастазов при скинтиграфии является активное наблюдение до обнаружения метастазов. В этом контексте Смит проанализировал естественное клиническое течение заболевания у 201 пациента прогрессией ПСА, рефрактерной к кастрации. Все пациенты относились к группе плацебо из проспективного рандомизированного клинического исследования золедроновой кислоты III фазы. На протяжении 48 мес. с интервалом 4 мес. пациентам проводилось исследование ПСА и скинтиграфия для диагностики метастазов. Через 2 года только у 33% пациентов появились костные метастазы. Средний интервал до появления костных метастазов составил 907 дней. В многофакторном анализе показано, что значение ПСА > 10 нг/мл при включении в исследование и быстрая скорость роста ПСА

были связаны со значительным сокращением промежутка до развития метастазов в кости. Оба параметра также были связаны с более низкой ОБ. Напротив, увеличение периода между началом АДТ и включением в исследование более 2 лет было связано с более длительной ОБ [31].

Несмотря на различные ограничения в дизайне исследования, эти данные подчеркивают неагрессивное течение заболевания с минимальной опухолевой прогрессией и медленной скоростью пролиферации в начальной фазе КРРПЖ. В отдельных случаях потенциальную выгоду выжидательной тактики необходимо оценить в сравнении с негативными последствиями ранней химиотерапии, не показавшей преимущество в выживаемости.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Терапия, основанная на влиянии на ЛГРГ у пациентов при локализованном РПЖ и при недостижении кастрационного уровня тестостерона, приводит к временному ответу и должна быть включена в план терапии с предполагаемой «кастрационной резистентностью». Наши данные проясняют существующие рекомендации Европейской ассоциации урологов о контроле уровня тестостерона при терапии аналогами ЛГРГ. Это особенно важно у пациентов с прогрессированием на обычной терапии, когда исследование уровня тестостерона необходимо для адекватной оценки этапа рефрактерности к кастрации и для оценки показаний к системной химиотерапии, чтобы избежать необоснованного назначения последней. Хотя интервал без прогрессирования относительно короткий и составляет в среднем 7,4 мес., в чисто паллиативной ситуации обосновано продолжение терапии, поскольку она обладает малым количеством побочных эффектов.



ЛИТЕРАТУРА

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2013 году. М., 2015: 9-15.
- Pagliarulo V. Contemporary role of androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Pagliarulo V et al. Eur. Urol.*, 2012, 61: 11-25.
- Shahinian VB, Kuo YF, Gilbert SM. Reimbursement policy and androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med*, 2010, 363: 1822-1832.
- Pagliarulo V, Bracarda S, Eisenberger MA, Mottet N, Schröder FH. Contemporary role of androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Eur Urol*, 2012, 61: 11-25.
- 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. pii: S0959-8049(13)00842.
- De Angelis R, Sant M, Coleman MP, et al; EURO-CARE-5 Working Group. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EURO-CARE-5-a population-based study. *Lancet Oncol*, 2014, 15(1): 23-34.
- Cancer incidence in Sweden 2004. The National Board of Health and Welfare: Stockholm.
- Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M et al (2011) EAU Guidelines on prostate cancer. Part I: screening, diagnosis and treatment of clinically localized disease. *Eur Urol*, 59:61-71.
- Mottet N, Bellmunt J, Bolla M et al (2011) EAU guidelines on prostate cancer. Part II: treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol*, 59: 572-583.
- Studer UE, Whelan P, Albrecht W et al (2006) Immediate or deferred androgen deprivation for patients with prostate cancer not suitable for local treatment with curative intent: european Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Trial 30891. *J Clin Oncol*, 24(12): 1868-1876.
- Small EJ, Ryan CJ (2006) The case for secondary hormonal therapies in the chemotherapy age. *J Urol*, 176(6 Pt 2): 66-7.
- Koutsilieris M, Dimopoulos T, Milathianakis C et al (2007) Combination of somatostatin analogues and dexamethasone (anti-survival-factor concept) with luteinizing hormone-releasing hormone in androgen ablation-refractory prostate cancer with bone metastasis. *BJU Int* 100(Suppl 2):60-62.
- Serrate C, Llorit Y, De La Motte Rouge T et al (2009) Diethylstilbestrol (DES) retains activity and is a reasonable option in patients previously treated with docetaxel for castration-resistant prostate cancer. *Ann Oncol*, 20(5): 965.
- Tunn UW (2011) A 6-month depot formulation of leuprolide acetate is safe and effective in daily clinical practice: a non-interventional prospective study in 1,273 patients. *BMC Urol* 11:15.
- Rosette J de la, Davis R 3rd, Frankel D, Kold Olesen T (2011) Efficacy and safety of androgen deprivation therapy after switching from monthly leuprolide to monthly degarelix in patients with prostate cancer. *Int J Clin Pract*, 65(5): 559-566.
- Crawford ED, Tombal B, Miller K et al (2011) A phase III extension trial with a 1-arm crossover from leuprolide to degarelix: comparison of gonadotropin-releasing hormone agonist and antagonist effect on prostate cancer. *J Urol*, 186(3): 889-897.
- Raddin RS, Walko CM, Whang YE (2011) Response to degarelix after resistance to luteinizing hormone-releasing hormone agonist therapy for metastatic prostate cancer. *Anticancer Drugs*, 22(3): 299-302.
- Sarosdy MF, Schellhammer PF, Soloway MS et al (1999) Endocrine effects, efficacy and tolerability of a 10.8- mg depot formulation of goserelin acetate administered every 13 weeks to patients with advanced prostate cancer. *BJU Int* 83(7): 801-806.
- Oefelein MG, Cornum R (2000) Failure to achieve castrate levels of testosterone during luteinizing hormone releasing hormone agonist therapy: the case for monitoring serum testosterone and a treatment decision algorithm. *J Urol*, 164(3 Pt 1): 726-729.

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.