

С.В. МИШУГИН, к.м.н., Городская клиническая больница №57, Москва, А.А. ДРОБЯЗКО, А.А. МОРДОВИН, А.А. ГРИЦКЕВИЧ, к.м.н., Институт хирургии им. А.В. Вишневского, Москва, И.Г. РУСАКОВ, д.м.н., профессор, Городская клиническая больница №57, Москва

# РОЛЬ БУСЕРЕЛИНА В ЛЕЧЕНИИ РАСПРОСТРАНЕННЫХ ФОРМ

## РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (РПЖ)

Гормональная терапия является основным методом в лечении местно-распространенной и метастатической форм РПЖ. С декабря 2011 г. по декабрь 2014 г. наблюдались 142 пациента с РПЖ, получавших лечение аналогами ЛГРГ. Проведено сравнение эффективности и переносимости препарата Бусерелин-депо с другими аналогами ЛГРГ. Препарат Бусерелин, наряду с дорогостоящими зарубежными препаратами, такими как гозерелин, трипторелин и лейпрорелин, показал высокую эффективность и переносимость в лечении гормонозависимого РПЖ.

### Ключевые слова:

гормонозависимый рак предстательной железы  
андрогенная депривационная терапия  
аналоги ЛГРГ, бусерелин

В настоящее время основным методом андрогенной депривации является медикаментозная кастрация с применением агонистов ЛГРГ [4]. На сегодняшний день предпочтение отдается лекарственной андрогенной депривации, нежели хирургической кастрации. Это связано с психоэмоциональным состоянием пациентов после операции и множеством побочных эффектов при равном клиническом результате, что отражено в ряде исследований. Также возможно использовать интермиттирующие схемы гормонотерапии, что приводит к регрессии побочных реакций на фоне временной отмены препаратов [5, 6].

Одним из широко применяемых в клинической практике препаратов этой группы является бусерелин.

Препарат бусерелин 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 биодеградации в тканях, медленно высвобождают содержащийся в них аналог ЛГРГ, длительно поддерживая необходимую для десенситизации гипофиза концентрацию препарата в крови [7–9].

С начала декабря 2011 г. по декабрь 2014 г. нами наблюдались 142 пациента с РПЖ в возрасте от 56 до 70 лет, принимавших лечение аналогами ЛГРГ. Средний возраст больных 64,6 года.

Всем больным до начала лечения проводилось обследование, включавшее опрос, осмотр, определение уровня ПСА в сыворотке крови (не менее чем через 7–10 сут.

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 выполнялись трансабдоминальное УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и таза, рентгенография органов грудной клетки, сканирование костей. Для уточнения степени распространенности первичной опухоли и состояния тазовых лимфатических узлов пациентам производилась КТ или МРТ таза. Также всем пациентам производили клинико-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.

У 75 был местно-распространенный РПЖ, у 67 – генерализованный (табл. 1). Больные разделены на две группы.

В первой группе (n = 55) пациенты получали терапию препаратом Бусерелин-депо, во второй (n = 87) – одним из других аналогов ЛГРГ (гозерелин, лейпрорелин, трипторелин). Период лечения препаратами составил не менее 6 мес.

Таблица 1. Распределение больных по стадиям заболевания

Стадия заболевания	Бусерелин (n = 55)	Другие аналоги ЛГРГ (n = 87)
T2N1Mo	7	12
T3NoMo	26	44
T3NoM1	10	15
T3N1M1	5	9
T4N1M1	7	7
Всего	55	87

**Таблица 2. Жалобы 142 больных распространенным раком простаты**

Жалоба	Число больных	
	получавших Бусерелин (n = 55)	получавших другие аналоги ЛГРГ (n = 87)
Дизурия	41 (77,6%)	58 (66,7%)
Никтурия	13 (23,6%)	15 (17,2%)
Гематурия	2 (3,6%)	2 (2,3%)
Задержка мочи	18 (32,8%)	16 (18,4%)
Боль тазовая	5 (5,5%)	12 (13,8%)
Боль в костях	18 (30,9%)	31 (35,6%)
Боль в поясничной области	4 (7,5%)	4 (4,6%)
Слабость	30 (54,5%)	38 (43,7%)

На момент включения в исследование жалобы предъявляли 137 (96,5%) из 142 мужчин. Основными симптомами заболевания являлись нарушения мочеиспускания (77,6% случаев в группе пациентов, получавших Бусерелин, и 66,7% в группе получавших другие аналоги ЛГРГ), боли различной локализации, обусловленные первичной опухолью (5,5% наблюдений в первой группе и 13,8% во второй), метастазами в кости (30,9% пациентов из первой группы и 35,6% из второй), а также нарушением оттока мочи из чашечно-лоханочной системы (23,6% больных из первой группы и 17,2% из второй) (табл. 2).

Целью исследования была оценка эффективности препарата Бусерелин-депо в дозе 3,75 мг, с частотой приема 1 раз в 28 дней, путем изучения динамики уровней тестостерона, ПСА, объема предстательной железы; выявить влияние препарата на статус активности пациентов и уровень болевого синдрома и сравнить с группой больных, получавших лечение другими аналогами ЛГРГ, провести мониторинг побочных эффектов.

Пациенты 2-й группы получали один из аналогов ЛГРГ также 1 раз в 28 дней. К больным с костными метастазами, помимо гормонотерапии, применялись другие методы специализированного лечения: паллиативная дистанционная терапия на костные метастазы, лечение золедроновой кислотой.

При гистологической верификации диагноза преобладали умеренно- и низкодифференцированные формы РПЖ (табл. 3).

У пациентов обеих групп до начала проведения 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 дальнейшем всем больным каждые 4 нед. выполнялся мониторинг ПСА, тестостерона, через 3 мес. проведено контрольное определение объема предстательной железы, по завершении лечения повторно определялся статус активности и болевой статус пациентов.

Все больные до начала лечения имели ПСА выше нормы. Средний показатель ПСА в первой группе равнялся 107,3 нг/мл, во второй – 97,5 нг/мл. После начала лечения большинство пациентов имели положительную динамику ПСА, характеризующуюся его резким снижением в

первые 2 мес. лечения, после чего наступала постепенная регрессия и стабилизация показателей.

На фоне терапии Бусерелином-депо у больных РПЖ выявлено последовательное снижение средних значений ПСА: с 107,3 до 37,8 нг/мл через 2 мес., до 27,9 нг/мл через 4 мес., до 3,3 нг/мл через 6 мес. В группе пациентов, получавших лечение другими аналогами ЛГРГ, также отмечалась регрессия среднего показателя ПСА: с 97,5 до 24,05 нг/мл через 2 мес., до 12,35 нг/мл через 4 мес., до 3,1 нг/мл через 6 мес.

С уменьшением уровня ПСА коррелировала динамика объема предстательной железы. На фоне терапии Бусерелином-депо у больных РПЖ было отмечено уменьшение объема предстательной железы с 55,9 до 39,8 см<sup>3</sup> к 6 мес. лечения (-28,8%). Средний объем предстательной железы у пациентов 2-й группы составил 63,9 см<sup>3</sup>. После 6 мес. лечения объем железы уменьшился на 33,2% (42,7 см<sup>3</sup>). Зарегистрированное изменение объема предстательной железы в процессе лечения стало предпосылкой для уменьшения симптомов нарушения мочеиспускания у подавляющего большинства больных исследуемых групп.

Средние значения показателя уровня тестостерона у пациентов первой группы до лечения составили 17,7 нг/мл, во второй группе средний показатель равнялся 14,21 нг/мл.

В процессе проводимой терапии было достигнуто снижение уровня тестостерона до посткастрационных значений у пациентов обеих групп уже через месяц после начала гормонотерапии. В первой группе: с исходных 17,7 до 2,12 нг/мл через 2 мес. и 0,41 нг/мл через 4 мес. лечения. Во второй группе через 2 мес. произошло понижение среднего показателя тестостерона с 14,21 до 1,53 нг/мл и до 0,39 нг/мл через 4 мес. лечения. После 4 мес. лечения дальнейшего значимого изменения показателей тестостерона уже не наблюдалось.

Проводимое лечение носило интермиттирующий характер. Учитывая положительные результаты 6-месячной терапии в группе получавших бусерелин и группе принимавших другие агонисты ЛГРГ, дальнейшее применение препаратов прекращено с последующим динамическим наблюдением за уровнем ПСА и тестостерона.

Была отслежена динамика уровня тестостерона в первой и второй группе пациентов после отмены лечения аналогами ЛГРГ. При анализе полученных данных выяснилось, что повышение уровня тестостерона выше кастрационных значений при применении бусерелина происходит через 1 мес. с момента завершения лечения, а во второй группе пациентов, где использовались другие аналоги ЛГРГ, это отмечено через 1,8 мес. Дальнейшее наблюдение пока-

**Таблица 3. Гистологические типы опухолей**

Гистологический тип опухоли	Бусерелин (n = 55)		Другие аналоги ЛГРГ (n = 87)	
	Абс.	%	Абс.	%
Глисон 2–4	7	12,7	11	12,6
Глисон 5–6	15	27,3	24	27,6
Глисон 7	24	43,6	35	40,2
Глисон 8–10	9	16,4	17	19,6
<b>Всего</b>	<b>55</b>	<b>100</b>	<b>87</b>	<b>100</b>

Таблица 4. Статус активности больных в группах до и после лечения

Статус активности по Карновскому, %	Бусерелин (n = 55)				Другие аналоги ЛГРГ (n = 87)			
	до лечения		после лечения		до лечения		после лечения	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
80–100	31	56,4	35	63,6	51	58,6	55	63,2
60–70	15	27,3	12	21,8	20	23	20	23
50–60	9	16,4	8	14,5	16	18,4	12	13,8

Таблица 5. Динамика болевого статуса больных в группах по шкале ВОЗ

Градация боли (ВОЗ), баллы	Бусерелин (n = 55)				Другие аналоги ЛГРГ (n = 87)			
	до лечения		после лечения		до лечения		после лечения	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
0 – анальгетики не требуются	32	58	33	60	44	50,6	46	52,9
1 – иногда ненаркотические	7	12,7	8	14,5	15	17,2	16	18,4
2 – регулярно ненаркотические	11	20	12	21,8	17	19,5	18	20,7
3 – иногда наркотические	5	9,3	2	3,7	11	12,7	7	8
4 – регулярно наркотические	-	-	-	-	-	-	-	-

зало, что время восстановления исходных значений уровня тестостерона наступает в группе бусерелина через 2,4 мес., а при применении других аналогов ЛГРГ через 3,2 мес.

У 822 пациентов до начала лечения статус активности по шкале Карновского составил 80–100%, у 35 – 60–70% и у 25 больных – 50–60% при оценке обеих групп. Следует отметить, что более низкий индекс статуса имели пациенты с генерализованными формами РПЖ. По завершении ГТ изменение статуса активности в положительную сторону произошло у 5 (9%) пациентов 1-й группы и у 8 (9,2%) в группе пациентов, получавших терапию агонистами ЛГРГ (табл. 4).

Перед назначением гормональной терапии у 66 пациентов (46,5%) имелся болевой синдром; 76 пациентов не нуждались в обезболивании. Нерегулярно принимали ненаркотические анальгетики 22 (15,5%) больных, 16 (11,3%) пациентов нуждались в непостоянном использовании наркотических анальгетиков для снижения болевого синдрома, и 28 (19,7%) пациентов постоянно принимали ненаркотические анальгетики. После 6 мес. применения препаратов количество пациентов, не требующих приема анальгетиков, в обеих группах увеличилось на 5,8%. В то же время отказаться полностью от использования анальгетических препаратов никто из больных не смог (табл. 5).

При применении Бусерелина-депо подавляющее большинство больных предъявляли жалобы на «приливы», потливость, что также отмечали пациенты, получавшие лечение другими агонистами ЛГРГ. Не отмечено ни одного случая задержки мочеиспускания, мышечной слабости в нижних конечностях, отеков и лимфостаза. Следует отметить, что большинство побочных эффектов полностью обратимы после отмены препаратов.

Опыт использования Бусерелина-депо показал, что он высокоэффективен для лечения гормонзависимого РПЖ. Применение Бусерелина-депо приводит к уменьшению уровня ПСА, обеспечивает стабильное снижение тестостерона сыворотки крови до посткастрационного уровня, уменьшение объема предстательной железы и уменьше-

ние симптомов нарушения мочеиспускания при отсутствии серьезных побочных проблем. У ряда пациентов отмечено повышение статуса активности, а также снижение потребности и дозы анальгетиков.

Отмечено более раннее восстановление исходного уровня тестостерона после завершения курса Бусерелином-депо по сравнению с другими аналогами ЛГРГ, что снижает тяжесть побочных эффектов ГТ и улучшает качество жизни пациентов.

Бусерелин-депо может быть рекомендован для применения в качестве самостоятельной терапии или в комбинации с другими гормональными препаратами у больных РПЖ.



#### ЛИТЕРАТУРА

- 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.
- Oefelein MG, Feng A, Scolieri MJ et al. Reassessment of the definition of castrate levels of testosterone: implications for clinical decision making. *Urology* 2000; 56: 1021–4.
- Evans CP, Fleshner N, Fitzpatrick JM et al. An evidence-base approach to understanding the pharmacological class effect in the management of prostatic diseases. *BJU Int* 2005; 95: 742–9.
- 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.
- Anderson J, Abrahamsson PA, Crawford D et al. Management of advanced prostate cancer: can we improve on androgen deprivation therapy. *BJU Int* 2008; 101: 1497–1501.
- Heidenreich A, Pfister D, Ohlmann CH et al. Androgen deprivation for advanced prostate cancer. *Urology* 2008; 47: 270–83.
- Klitzke SS, Miller MF, Spiro TP. A randomized, comparative study of buserelin with DES/ orchiectomy in the treatment of stage D2 prostatic cancer patients. *Am J Clin Oncol* 1988; 11 (Suppl 2): 17–182.
- Huben RP, Murphy GP. A comparison of diethylstilbestrol or orchiectomy with buserelin and with methotrexate plus diethylstilbestrol or orchiectomy in newly diagnosed patients with clinical stage D2 cancer of the prostate. *Cancer* 1988; 62: 1881–7.
- Bruun E, Frimodt-Moller C. The effect of buserelin versus conventional antiandrogenic treatment in patients with T2-4NXM1 prostatic cancer. A prospective, randomized multicentre phase III trial. The Danish Buserelin Study Group. *Scand J Urol Nephrol* 1996; 30: 291–7.