

**6-7** апреля в г. Киеве под эгидой Национального института рака МЗ Украины состоялась конференция онкологов стран СНГ «Актуальные вопросы диагностики и лечения местнораспространенного и метастатического рака почки, мочевого пузыря и предстательной железы». Инициаторами организации этого крупного научного форума выступили Общество онкологов Украины и Российское общество онкологов при поддержке Министерства здравоохранения Украины. В рамках сателлитного симпозиума, посвященного актуальным вопросам терапии рака предстательной железы (РПЖ), прозвучали доклады ведущих российских ученых.

Согласно данным статистики, РПЖ является одной из наиболее актуальных медицинских проблем для мужчин старше 45 лет. В структуре причин мужской смертности от онкологических заболеваний данная патология занимает второе место после рака легких. Как известно, РПЖ является гормонозависимым заболеванием – на рост опухоли влияет уровень тестостерона, который обладает стимулирующим воздействием на нормальные и малигнизированные клетки железы. Начиная с 1941 г. во многих исследованиях показано существенное положительное влияние снижения уровня тестостерона на регресс РПЖ и его метастазов, а также прогрессирующее роста опухоли при экзогенном введении мужского полового гормона. Сегодня гормональная терапия является одним из ключевых компонентов лечения этого серьезного заболевания.



Выступление заведующего отделением урологии Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина, доктора медицинских наук, профессора Всеволода Борисовича Матвеева было посвящено новым подходам и перспективам гормональной терапии РПЖ.

По его словам, инновации в терапии РПЖ сегодня осуществляются в нескольких направлениях: внедрении новых режимов проведения гормональной терапии, изобретении новых форм доставки лекарственных препаратов, а также появлении новых лекарственных средств центрального действия, препаратов, блокирующих синтез андрогенов либо андрогенные рецепторы (АР) и сигнальный путь, который зависит от АР.

Если говорить о новых режимах, в последние годы большое внимание уделяется интермиттирующей гормональной терапии, которая подразумевает циклическое применение гормональных препаратов: после начального индукционного курса гормонального лечения производится отмена препаратов на фоне ремиссии и их повторное назначение при появлении первых признаков прогрессирования заболевания. Несмотря на ряд вопросов, остающихся открытыми, интермиттирующая гормональная терапия при РПЖ больше не считается экспериментальным методом и признана эффективной стратегией лечения: по результатам ряда исследований, ее влияние на продолжительность жизни больных сопоставимо с таковым при полной андрогенной блокаде; также использование данного метода позволяет уменьшить токсичность

# Новое в гормональной терапии рака предстательной железы

и стоимость лечения. В то же время интермиттирующая гормональная терапия при РПЖ имеет определенные ограничения. Одно из первых наиболее крупных исследований, которое позволило дифференцированно подходить к назначению этого метода лечения, показало, что уровень простатспецифического антигена (ПСА) после 6 мес непрерывного лечения является независимым фактором прогноза общей выживаемости (M. Hussain et al., 2006). Больные, у которых уровень ПСА снижался менее 0,2 нг/мл, имели намного лучший прогноз, чем больные, у которых не удалось достичь уровня ПСА ниже 4 нг/мл. Таким образом, интермиттирующую терапию можно назначать при достаточном снижении ПСА. Соответственно, данный метод противопоказан больным с высоким уровнем ПСА до лечения (>500 нг/мл) или быстрым временем удвоения этого уровня (менее 6 мес), пациентам с низкодифференцированными опухолями, а также тем, у кого выявлен метастатический процесс.

Говоря о появлении новых препаратов центрального действия, докладчик акцентировал внимание на появлении в распоряжении врачей антагонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ), прием которых не сопровождается «синдромом вспышки» и позволяет достичь кастрационных уровней тестостерона в течение 3 сут от начала применения. В то же время сравнение отдаленных результатов лечения антагонистами и агонистами ГнРГ показывает сопоставимую эффективность, однако прием антагонистов ГнРГ сопровождается большей частотой побочных реакций.

По словам В.Б. Матвеева, определенные успехи в гормональной терапии РПЖ сегодня связаны с использованием новых средств доставки, позволяющих применять большую дозу препарата. Так, сегодня внимание специалистов приковано к препарату Элигард (лейпрорелин) – агонисту ГнРГ, сочетающему в себе хорошо изученное действующее вещество с использованием уникальной системы доставки – биодegradирующего полимера Атригеля.

Отличительной особенностью Атригеля является способность осаждаться под действием воды, содержащейся в подкожной жировой клетчатке, в результате после введения происходит его отверждение с последующим равномерным выделением действующего вещества по мере биодegradации носителя (R. Perez-Marrero et al., 2002). При производстве препарата предполагается раздельная упаковка для носителя и действующего вещества, которые смешиваются непосредственно перед введением. В многочисленных исследованиях показано, что применение Элигарда обеспечивает неизменное поддержание уровня тестостерона ниже 20 нг/дл в течение периода свыше 12 мес, при этом у большинства больных на фоне терапии отмечается нормализация уровня ПСА (F.M. Chu et al., 2002; R. Perez-Marrero et al., 2002; E.D. Crawford et al., 2006). Показательно, что в упомянутых исследованиях принимали участие пациенты, у которых не удалось снизить уровень тестостерона ниже 50 нг/дл при использовании других агонистов ГнРГ.

Во всех исследованиях при назначении Элигарда отмечалась меньшая частота подъема тестостерона на фоне терапии, а также при повторных введениях препарата, что привело к более эффективной андрогенной депривации. Низкая частота повышения уровня тестостерона сохранялась и при повторных инъекциях. Количество пациентов, у которых в процессе лечения

Элигардом выявлено спонтанное повышение уровня тестостерона, не превышало 1% (F.M. Chu et al., 2002; R. Perez-Marrero et al., 2002; E.D. Crawford et al., 2006). На сегодняшний день Элигард является единственным агонистом ГнРГ, который позволяет практически у всех больных снизить концентрацию тестостерона до уровня, сопоставимого с таковым при хирургической кастрации (билатеральной орхиэктомии). Профиль побочных эффектов препарата Элигард сопоставим с таковыми других агонистов ГнРГ, и в ряде случаев данное лекарственное средство даже выигрывает в отношении безопасности применения.

Говоря об успехах в создании новых препаратов, профессор В.Б. Матвеев рассказал о прогрессе в изучении строения и функционирования АР. Появление мутаций при развитии РПЖ приводит к изменению АР в раковых клетках и потере специфичности лиганда. В результате АР могут стимулироваться не только тестостероном, но и другими стероидными гормонами, препаратами, используемыми в гормональной терапии РПЖ, или же наблюдается лиганднезависимая их стимуляция; все эти явления в конечном итоге приводят к пролиферации опухоли. Кроме того, исследования показывают, что в ряде случаев высокие уровни андрогенов могут присутствовать в клетках РПЖ, несмотря на поддержание кастрационного уровня тестостерона, что происходит за счет внутриклеточного синтеза тестостерона по обходному пути метаболизма (J.A. Locke et al., 2008).

Полученные данные стимулировали дальнейший научный поиск. В результате разрабатываются препараты с новыми механизмами действия, направленными на АР-зависимый сигнальный путь: ингибиторы интракритического синтеза стероидных гормонов, антагонисты АР повышенной специфичности, тубулинсвязывающие агенты, а также препараты, воздействующие на шапероны, стабилизирующие АР.

Сегодня в распоряжении врачей есть препарат абиратерон (специфический ингибитор биосинтеза тестостерона), воздействующий на ключевой фермент синтетического каскада стероидных гормонов. Однако терапия данным препаратом сопровождается увеличением синтеза кортикостероидов в надпочечниках за счет стимуляции секреции адренокортикотропного гормона. Чтобы снизить риск и выраженность связанных с этим явлением побочных эффектов (повышения артериального давления, задержки жидкости в организме и т. д.), больным в небольших дозах (10 мг/сут) назначают преднизолон. Успех исследования COU-AA-301, в котором показано достоверное увеличение общей выживаемости, а также уменьшение метастазов на фоне терапии абиратероном, способствовал тому, что препарат был зарегистрирован для лечения пациентов, ранее получавших химиотерапию таксанами.

Кроме того, большой интерес представляет новый препарат тройного действия MDV3100, механизм действия которого направлен одновременно на блокаду АР, транскрипцию АР в ядре опухолевой клетки, а также транскрипцию ДНК в ее геноме. В результате все альтернативные пути синтеза тестостерона блокируются. В исследованиях первой и второй фазы у пациентов, получавших и не получавших доцетаксел, на фоне приема этого препарата было достигнуто значимое улучшение – снижение ПСА более 50%, стабилизация мягкотканых и костных поражений более чем у 50% больных. Среднее время до прогрессирования

у пациентов, ранее получавших терапию таксанами, составило 47 нед (H.I. Scher et al., 2010). Эффект был выражен как у пациентов, получавших ранее химиотерапию, так и не получавших ее. Исследование III фазы AFFIRM подтвердило положительный эффект MDV3100, применение которого привело к статистически достоверному улучшению общей выживаемости. Есть основания предполагать, что в ближайшее время данный препарат будет одобрен Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA) для второй линии терапии РПЖ, рефрактерного к кастрации. По словам выступающего, сегодня достигнуты явные успехи в медикаментозной терапии РПЖ и продолжается поиск эффективных молекул, способных помочь в лечении этого сложного заболевания.



Заведующий отделением онкоурологии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена, доктор медицинских наук, профессор Борис Яковлевич Алексеев рассказал о современных подходах к назначению максимальной андрогенной блокады (МАБ) при РПЖ.

По его словам, при данной патологии используют следующие механизмы гормональной терапии: двустороннюю орхиэктомию; применение эстрогенов, агонистов или антагонистов ГнРГ, стероидных или нестероидных антиандрогенов; подавление андрогенов надпочечников либо МАБ. В настоящее время наиболее распространенным методом является медикаментозная терапия, направленная на предотвращение воздействия на ткань предстательной железы. Основными в сегодняшней медицинской практике при лечении РПЖ остаются агонисты ГнРГ. Их применение имеет целый ряд преимуществ по сравнению с таковыми при двусторонней орхиэктомии: отсутствие психологической и физической травматизации, возможность проведения интермиттирующей терапии. Применение агонистов ГнРГ приводит к меньшему риску со стороны сердечно-сосудистой системы по сравнению с таковым при терапии эстрогенами. Кроме того, немалое значение имеет удобство применения, которое особенно выражено у новых пролонгированных форм, таких как Элигард (лейпрорелин). Данный препарат взаимодействует с ГнРГ-рецепторами, вызывая их кратковременную стимуляцию с последующим длительным угнетением активности. Особенностью данного лекарственного средства является использование удобной системы доставки действующего вещества. Новый механизм доставки позволяет снизить риск роста уровня тестостерона на фоне терапии, а также повысить эффективность андрогенной супрессии при повторных введениях препарата. Немаловажно, что при разработке Элигарда учитывалась возможность индивидуализации лечения за счет создания трех лекарственных форм, предполагающих разные интервалы введения (однократно в течение 1, 3 или 6 мес). По мнению докладчика, наиболее оптимальной является форма Элигарда, рассчитанная на действие в течение полугода.

К недостаткам терапии агонистами ГнРГ относятся следующие: эффект «вспышки», предотвратить который можно с помощью назначения антиандрогенов; наличие ряда

побочных эффектов (снижение либидо, импотенция, остеопороз, сердечно-сосудистые заболевания и др.), а также высокая стоимость лечения (что преодолевается назначением интермиттирующей терапии).

Казалось бы, метод монотерапии агонистами ГнРГ достаточно эффективен. Насколько актуально их комбинирование с другими методами? Говоря об этом, докладчик подчеркнул, что необходимо разграничивать короткую и длительную МАБ. Так, короткая МАБ применяется для профилактики эффекта «вспышки» за счет назначения антиандрогена (в течение 1 мес) перед первой инъекцией агониста ГнРГ. Такой подход целесообразен только у пациентов с метастатическим РПЖ, у которых возможно развитие осложнений за счет первичного подъема уровня тестостерона. В то же время при длительной МАБ (комбинация агониста ГнРГ или хирургической кастрации с антиандрогеном в течение всего периода терапии) наблюдается улучшение результатов лечения. В исследовании SWOG INT-0036 (n=603) проводилось сравнение 2 режимов: лейпрорелин в комбинации с флутамидом и монотерапия лейпрорелином. При наблюдении в течение 48 мес ремиссии в группе МАБ составили 42,8% против 36,1 в группе монотерапии, длительность периода до прогрессирования — 16,5 против 13,9 мес, а выживаемость — 35,6 против 22,3 мес соответственно. В других подобных исследованиях получены схожие результаты.

В то же время в исследовании SWOG INT-0105 (n=1387), в котором сравнивалась эффективность сочетания орхиэктомии с флутамидом и орхиэктомии в качестве самостоятельного метода лечения, достоверных различий в выживаемости больных данных групп не получено, при этом в группе МАБ отмечалось более низкое качество жизни. Однако при анализе группы с хорошим прогнозом в исследовании SWOG INT-0105, которая характеризовалась минимальным метастатическим поражением костей (не более 5 очагов), хорошим соматическим статусом, отсутствием болевого синдрома, выявлены явные преимущества МАБ. Так, безрецидивная выживаемость в этом исследовании составила 49 мес в группе МАБ и 21 мес в группе монотерапии, общая выживаемость — 52 мес в группе МАБ и 31 мес в группе монотерапии. Данные метаанализа PCSTCG, в который вошли 20 исследований (n=6500), показали преимущество МАБ по сравнению с монотерапией, которое отразилось в увеличении выживаемости пациентов на 2,9%. Анализ компонентов МАБ показал, что результат терапии зависит от применяемого антиандрогена: использование нестероидных препаратов (флутамида и нилутамида) снижало риск смерти больных на 8%, тогда как применение стероидного препарата (ципротерона ацетата) увеличило риск смерти на 13%. В метаанализе АНССР (21 исследование; n=6871) не зарегистрировано преимуществ в 2-летней выживаемости пациентов, тогда как при 5-летнем наблюдении отмечено достоверное повышение выживаемости больных в группе МАБ.

В целом можно заключить, что короткая МАБ показана пациентам с метастатическим РПЖ с угрозой осложнений, которым в дальнейшем показана терапия агонистами ГнРГ. По словам докладчика, сегодня длительная МАБ должна рассматриваться в первую очередь для больных метастатическим РПЖ с благоприятным прогнозом (ожидаемая продолжительность жизни — 5 лет и более).



**Вице-президент Российского общества онкологов, заместитель главного врача по онкологии Городской клинической больницы № 57 (г. Москва), доктор медицинских наук, профессор Игорь Георгиевич Русаков** посвятил выступление адьювантной и неoadьювантной терапии РПЖ. По

его словам, вопросы сочетания гормональной терапии с другими методами лечения являются наиболее проблемными и, безусловно, актуальными для обсуждения. Как отметил докладчик, сегодня существуют следующие варианты лечения РПЖ:

- неoadьювантная гормонотерапия (НеоГТ) в сочетании с радикальной простатэктомией;
- неoadьювантная химиотерапия (химиогормонотерапия) в сочетании с радикальной простатэктомией;
- неoadьювантная гормонотерапия в сочетании с дистанционным лучевым лечением;
- неoadьювантная гормонотерапия в комбинации с брахитерапией.

Обоснованием сочетания лучевой и гормонотерапии является уменьшение объема опухоли и, соответственно, объема облучения, что приводит к снижению количества осложнений. Так, неoadьювантная терапия агонистами ГнРГ на протяжении 3 мес приводит к уменьшению объема облучения предстательной железы на 37%; объема облучения мочевого пузыря, на который приходится 95% дозы облучения, — на 46%; объема облучения прямой кишки — на 18% (Forman et al., 1995; Zelefsky et al., 1997).

Изучению данной проблемы посвящено несколько исследований. В исследовании RTOG 8619, в котором изучалось сочетание НеоГТ и облучения, были включены больные с опухолями T<sub>2b</sub>-T<sub>4</sub>, N<sub>0</sub>-N<sub>1</sub>, M<sub>0</sub> и объемом новообразования >2,5 см<sup>3</sup>. После рандомизации больные 1-й группы (n=226) получали НеоГТ в течение 2 мес, затем лучевую терапию (суммарная очаговая доза 65-70 Гр) в сочетании с гормонотерапией. Больные 2-й группы (n=230) изначально получали только лучевое лечение в аналогичных дозах (Pilepich et al., 1995). В результате выявлены определенные преимущества комбинированного лечения, что выражалось в частоте местных рецидивов (30% против 42 в 1-й группе по сравнению со 2-й), частоте развития отдаленных метастазов (34 против 45%), а также безрецидивной выживаемости (33 против 21%). Общая выживаемость в подгруппе больных с показателем по шкале Глисона 2-6 баллов при комбинированной терапии достигала 70%, в группе лучевой терапии — 52%, в то время как общая выживаемость и локорегионарный контроль в подгруппе больных с показателем по шкале Глисона 7 и более баллов достоверно не отличались.

Результаты исследования Quebec L-101 (n=161) также показали преимущество комбинированной терапии, о чем свидетельствует 7-летнее наблюдение с проведением биохимических исследований. В исследовании D'Amico Study (n=206), в котором сравнивалась эффективность лучевой терапии с комбинированным лечением, включавшим 6 мес гормональной терапии (по 2 мес до, во время и после лучевой терапии), отмечено преимущество для больных высокого и промежуточного риска. Для пациентов, получавших андрогендепривационную терапию (АДТ), отмечено улучшение общей выживаемости в течение 8 лет по сравнению с таковой в группе лучевой терапии — до 74 и 61% соответственно.

В исследовании RTOG 9408 (n=946) неoadьювантная АДТ при применении в течение 2 мес улучшала общую 10-летнюю выживаемость с 57 до 62% при локализованном раке без поражения лимфоузлов. Невысокую разницу в полученных результатах исследователи объясняют ограниченным количеством больных (11%) с высоким риском прогрессирования заболевания среди участников исследования (больных с промежуточным и низким риском было 54 и 35% соответственно).

Применение лучевой терапии ограничено в связи с высокой токсичностью. Исследования показывают, что использование НеоГТ в составе комбинированной терапии приводит к уменьшению объема предстательной железы и облучаемых тканей, что в свою очередь снижает токсичность

лучевой терапии. Кроме того, НеоГТ обуславливает достоверное увеличение времени до биохимического прогрессирования. В то же время НеоГТ в комбинации с лучевой терапией не приводила к достоверному улучшению общей и специфической выживаемости в ряде исследований, хотя в других испытаниях такая тенденция проявлялась.



Говоря о сочетании НеоГТ с радикальной простатэктомией, И.Г. Русаков заключил, что ни в одном из исследований не выявлено статистически достоверных преимуществ такого лечения. По его мнению, перспективны применения НеоГТ могут быть выявлены в следующих направлениях: при более длительном курсе предоперационной гормонотерапии (возможно, до полного подавления уровня ПСА), более тщательном отборе больных при применении новых схем гормоно- и химиотерапии, а также их сочетания.

Как отметил докладчик, показаниями к применению адьювантной гормональной терапии являются наличие метастазов в лимфатических узлах, инвазия семенных пузырьков, наличие локализованных и метастатических опухолей с низкой степенью дифференцировки. По мнению



профессора, применение адьювантной гормональной терапии в целом является однозначно полезным, что подтверждено рядом исследований. По его словам, даже при высоких дозах облучения требуется последующая гормональная терапия, хотя достигаемые преимущества являются в основном биохимическими. Как заключил докладчик, адьювантная андрогенная депривация обеспечивает длительный контроль заболевания и является не только лечебным, но и излечивающим методом, поскольку общая продолжительность жизни больных может быть сопоставимой с таковой в здоровой популяции (N. Fleshnet et al., 2007).

Говоря о конкретных гормональных препаратах, И.Г. Русаков отметил преимущества инновационной формы лейпрорелина (Элигард), исследования которой подтвердили высокую эффективность и удобство применения как для врача, так и для больного. Появление на рынке инновационного агониста ГнРГ в различных дозировках расширяет возможности подбора адекватного лечения РПЖ, делая терапевтический процесс более эффективным.

Подготовила **Катерина Котенко**  
Фото автора

**Подавление тестостерона до уровня «золотого стандарта» двусторонней орхиэктомии<sup>1,4</sup>**

**Элигард снижает концентрацию тестостерона**

**и удерживает на минимальном уровне**

- Обеспечивает снижение концентрации тестостерона до уровня, соответствующего билатеральной орхиэктомии (<20 нг/дл), более чем у 98% пациентов<sup>1,2</sup>
- Поддерживает стабильную супрессию с минимальным количеством эпизодов повышения уровня тестостерона на фоне терапии (<1% пациентов)<sup>1,2</sup>

**Ниже уровень – выше контроль**

**элигард**  
лейпрорелин

Краткая информация о препарате:  
Регистрационный номер: UA5758/01/01, UA5758/01/02 от 22.01.07. Торговое название: препарат: Элигард. Международное непатентованное название: лейпрорелин. Форма выпуска: порошок и растворитель для приготовления раствора для инъекций. Состав: После соединения порошка с растворителем количество вводимого препарата составляет 7,5 мг; 22,5 мг лейпрорелина ацетата. Показания: Лечение гормонозависимого распространенного рака предстательной железы. Способ назначения и дозировка: Элигард 7,5 мг назначается каждый месяц подкожно. Элигард 22,5 мг назначается каждые 3 месяца подкожно. Противопоказания: Гиперчувствительность к лейпрорелину ацетату, к другим агонистам ЛГРГ или к какому-либо компоненту препарата. Препарат противопоказан женщинам и детям. Меры предосторожности: В течение первой недели лечения лейпрорелина ацетат вызывает кратковременное повышение тестостерона, дигидротестостерона и мочевой фосфатазы в сыворотке. Это может привести к кратковременному обострению симптомов (должно быть рассмотрено дополнительное назначение антиандрогенов за 3 дня до начала лечения Элигардом и продолжено в течение первых 2-3 недель). При применении агонистов ЛГРГ были зафиксированы случаи обструкции мочевых путей и компрессии спинного мозга. Пациенты с метастазами в позвоночнике и/или головной мозг, а также пациенты с обструкцией мочевых путей должны находиться под тщательным наблюдением в течение первых недель лечения. При развитии компрессии спинного мозга или почечной недостаточности назначается стандартное в таких ситуациях лечение. В случае пациентов с невосприимчивостью опухоли к лечению гормонами дальнейшая терапия агонистами ЛГРГ не эффективна. Антиандрогенная терапия может повышать риск возникновения переломов из-за остеопороза. Поскольку у некоторых пациентов происходили изменения толерантности к глюкозе, за пациентами с диабетом должно вестись более тщательное наблюдение. Побочные эффекты: Нежелательные реакции, наблюдаемые при применении Элигарда, в основном связаны со специфическим фармакологическим действием лейпрорелина ацетата, а именно с повышением и снижением уровня некоторых гормонов. Наиболее распространенными побочными эффектами являются приливы, недомогание и слабость, а также быстро проходящее местное раздражение. Условия хранения: хранить в холодильнике при температуре 2°C-8°C в оригинальной упаковке. Срок годности: 2 года. Условия отпуска из аптеки: по рецепту врача. Более подробную информацию можете получить ознакомившись с инструкцией по применению. Представительство Астеллас Фарма Юроп Б.В. в Украине: 04050, Украина, г. Киев, ул. Пимоненко 13, корпус 5А, офис 41. Тел.: 044 490 68 25, факс: 044 490 68 26

Литература:  
1. Pene-Mareno R et al. Clin Ther 2002; 24: 1903-14.  
2. Chu PM et al. J Urol 2002; 168: 1199-203.  
3. Sweeney ED et al. J Urol 2006; 176: 533-536.  
4. Helderreich A et al. EAU Guidelines on Prostate Cancer. Eur Urol 2008; 53: 68-80.

astellas  
Сист. запатентовано в России