

ДОДАЄ БЕЗЦІННИЙ ЧАС

ФІРМАГОН
дегарелікс

ЗАВДЯКИ ЧІТКОМУ МЕХАНІЗМУ ДІЇ¹⁻⁴, ФІРМАГОН ЗАБЕЗПЕЧИТЬ:

- швидке і стійке зниження рівня тестостерону до посткастраційного рівня^{1,5};
- кращий і довготривалий контроль над захворюванням з перших днів^{5,6};
- загальне виживання протягом більш тривалого часу⁶;

ПАЦІЄНТИ З РАКОМ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ ВИСОКОГО РИЗИКУ:

- швидкий і довготривалий контроль рівня тестостерону і ПСА протягом всього періоду лікування без мікросплесків⁵;

ПАЦІЄНТИ З СУПУТНИМИ СЕРЦЕВО-СУДИННИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ:

- зниження на 56%, порівняно з агоністами ЛГРГ, відносного ризику серцево-судинних подій або смерті після 1-го року лікування⁷;

ПАЦІЄНТИ, ЯКИМ РЕКОМЕНДОВАНО ІНТЕРМІТУЮЧУ ТЕРАПІЮ:

- швидка нормалізація рівня тестостерону протягом 4 місяців після старту лікування⁸;
- контроль ПСА протягом більш ніж 12-місячного періоду⁸;

ПАЦІЄНТИ, ЯКИМ ПОТРІБНА ГОРМОНАЛЬНА ТЕРАПІЯ ПЕРЕД ПРОВЕДЕННЯМ ПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ:

- зниження об'єму передміхурової залози на 36%⁹;
- швидке зниження рівня ПСА⁹;
- виражене покращення показників IPSS порівняно з агоністами ЛГРГ⁹;

**ДЛЯ ПАЦІЄНТІВ З РОЗПОВСЮДЖЕНИМ
ГОРМОНОЗАЛЕЖНИМ РАКОМ
ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ**

**ПОТУЖНИЙ СТАРТ
НАДІЙНИЙ КОНТРОЛЬ**

FERRING
PHARMACEUTICALS

IPSS: international prostate symptom score;
ПСА - простат-специфічний антиген

Література:

REFERENCES: 1) FIRMAGON® (degarelix) Summary of Product Characteristics; 2) Van Poppel H, et al. 2012;19:594-601; 3) Drudge-Coates L. Int J Urol Nurs. 2009;3:85-92; 4) Crawford ED, et al. J Urol. 2011;186:889-97; 5) Crawford ED, et al. Urology. 2014;83:1122-8; 6) Klotz L, et al. Eur Urol. 2014;66:1101-8; 7) Albertsen PC, et al. Eur Urol. 2014;65:565-73; 8) Boccon-Gibod L, et al. Eur Urol. 2014;66:655-63; 9) Mason M, et al. Clin Oncol. 2013;25:190-6.

Гормональная терапия рака предстательной железы

3 апреля в г. Киеве проходил III мастер-класс по генитоуретральной реконструктивной урологии, организованный при поддержке ГУ «Институт урологии НАМН Украины» и кафедры урологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, в рамках которого ведущие украинские и европейские специалисты в области оперативной урологии делились собственным опытом выполнения сложных реконструктивных операций на органах мочевой системы у мужчин и женщин. Кроме того, в ходе мастер-класса была рассмотрена проблема такого социально значимого заболевания, как рак предстательной железы (РПЖ), на вопросах диагностики, профилактики и медикаментозного лечения которого детально остановился профессор Петер Альтхаус (г. Берлин, Германия).



Петер Альтхаус

— Актуальность проблемы РПЖ обусловлена не только высокой распространенностью, но и серьезными последствиями этого заболевания. Согласно данным эпидемиологических исследований в 2010 г. в Германии количество мужчин, страдающих РПЖ, достигало 720 тыс. При этом у 52 тыс. пациентов был диагностирован РПЖ с метастазами, а у 27 тыс. больных — кастрационно-резистентные формы заболевания, которые в 64% случаев имели бессимптомный характер течения. В целом на сегодняшний день в Германии каждый 6-й мужчина в возрасте старше 50 лет заболевает РПЖ. Эта патология становится причиной гибели каждого 33-го пациента с таким заболеванием, а расходы на ее лечение достигают 1,6 млрд евро в год. Необходимо отметить, что за период с 1979 по 2002 год заболеваемость РПЖ увеличилась в 4,8 раза, одной из причин чему стало внедрение в клиническую практику методики определения уровня простатспецифического антигена (ПСА), благодаря использованию которой стали обнаруживаться карциномы простаты, которые в течение жизни больного никогда не были бы диагностированы другими методами.

Международная классификация РПЖ, предложенная UICC (Международный союз по борьбе с раком), позволяет выделить локализованную (стадии T₁₋₂N₀M₀), местно-распространенную (T₃₋₄N₀M₀), а также распространенную или метастатическую (N₁₋₃ и/или M₁) формы заболевания. Помимо определения уровня ПСА и проведения биопсии новообразования, в рамках диагностики РПЖ может использоваться ряд дополнительных методов обследования: компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), мультипараметрическая МРТ (МПМРТ), скелетная скинтиграфия, позитронно-эмиссионная томография/КТ (ПЭТ/КТ). Назначать больному дополнительное обследование при помощи КТ, МРТ или МПМРТ целесообразно при диагностированном повышении уровня ПСА ≥10 нг/мл, оценке опухоли по шкале Глисона ≥8 баллов и стадии заболевания pT₃₋₄ по патоморфологической классификации РПЖ. В свою очередь, скелетная скинтиграфия проводится у пациентов с болями в костях, у которых показатель ПСА ≥20 нг/мл, сумма Глисона ≥8, а морфологический анализ опухоли подтверждает pT₃₋₄ стадию развития карциномы, тогда как ПЭТ/КТ при РПЖ имеет смысл использовать в период после лечения рака, при его рецидиве, уровне ПСА >1/мл (после оперативного лечения) или >2/мл (после лучевой терапии). Анализ уровня ПСА, суммы Глисона и патоморфологической стадии РПЖ позволяет стратифицировать больных на несколько групп: низкого риска (ПСА ≤10 нг/мл, сумма Глисона ≤6, pT_{1c-2a}), среднего (ПСА >10 нг/мл, сумма Глисона 7, pT_{2b}) и высокого (ПСА ≥20 нг/мл, сумма Глисона >8, pT_{2c-3c}).

Важно отметить, что крупномасштабное исследование эффективности лечения РПЖ показало, что 10-летняя выживаемость больных РПЖ, входящих в группу низкого риска, составляет более 90% независимо от того, получали больные лечение или нет. На сегодняшний день разработано несколько стратегий ведения пациентов с РПЖ: наблюдение (в том числе активное), оперативное лечение, лучевая терапия и их комбинация, а также гормональная и химиотерапия. У пациентов в возрасте старше 75 лет, у которых наличие рака подтверждено в ≤2 из 10 биопсийных образцов, сумма Глисона <6 и ПСА ≤2 нг/мл выше возрастной нормы, наиболее оправдана тактика простого наблюдения. Активное наблюдение проводится за пациентами с прогнозируемой продолжительностью жизни менее 10 лет, уровнем ПСА ≤10 нг/мл, суммой Глисона ≤6, стадией заболевания T_{1c}-T_{2a}, при выявлении опухоли в ≤2 из 10 биопсийных образцов и ≤50% опухоли в исследуемых биоптатах. В ходе наблюдения проводится ректальное пальцевое обследование и измеряется концентрация ПСА каждые 3 мес, с повторной биопсией

через 12 мес. Больных из группы наблюдения переводят на активное лечение при удвоении концентрации ПСА менее чем за 3 года, а также сумме Глисона при повторной биопсии опухоли более 6 баллов.

В настоящее время в лечении пациентов с РПЖ широко применяется гормональная терапия — паллиативное лечение, отличающееся потенциальным риском развития серьезных побочных эффектов (атеросклероза, кардиоваскулярной патологии, гипогонадизма, остеопороза, сахарного диабета), благодаря которому удается замедлить темпы прогрессии заболевания, но не продлить выживаемость пациентов. Гормональная терапия РПЖ подразумевает назначение пациенту аналогов или антагонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ), антиандрогенов или проведение двусторонней орхиэктомии. Независимо от вида гормональной терапии важнейшее значение отводится достижению оптимального гормонального контроля как фактору, обеспечивающему индукцию апоптоза раковых клеток. В контексте гормональной терапии РПЖ отдельного внимания заслуживает проблема формирования кастрационно-резистентных форм заболевания. Доказано, что у подавляющего большинства больных РПЖ после 3 лет гормональной терапии опухоль утрачивает чувствительность к действию назначаемых препаратов из-за появления мутаций андрогеновых рецепторов (<5% случаев), их амплификации (около 30% эпизодов), а также развития гиперчувствительности клеток опухоли к андрогенам вследствие интенсификации синтеза дигидротестостерона в тканях предстательной железы.

Основной целью гормональной терапии является достижение больным кастрационного уровня тестостерона, что обеспечивает замедление прогрессирования опухолевого процесса. Несмотря на то что в отдельных руководствах снижение концентрации тестостерона до ≤50 нг/дл считается достаточным для формирования индукции апоптоза раковых клеток, после двусторонней орхиэктомии, являющейся эталонным методом гормональной терапии РПЖ, уровень тестостерона уменьшается до более низких значений (<20 нг/дл), которые, вероятно, и должны считаться целевыми в данной когорте больных. Чаще всего в рамках гормональной терапии РПЖ используют аналоги ГнРГ, при этом некоторые из препаратов на их основе имеют ряд недостатков — не позволяют снизить концентрацию тестостерона до 20 нг/дл (до 46% пациентов); ассоциируются с начальным повышением (всплеском) уровня тестостерона, усилением продукции фолликулостимулирующего гормона; позволяют достичь надира тестостерона лишь через несколько недель после начала лечения, а также вызывают мини-всплески уровня тестостерона после каждой инъекции препарата и ассоциируются с феноменом «позднего прорыва» концентрации тестостерона. Оптимизировать гормональную терапию РПЖ возможно за счет применения современных аналогов и антагонистов ГнРГ. В частности, аналоги ГнРГ последнего поколения, содержащие двойную дозу активного вещества (лейпрорелина), вводятся больному 1 раз в 1; 3 или 6 мес и позволяют добиться снижения уровня тестостерона до <20 нг/дл у большинства пациентов, избежать появления мини-всплесков и позднего прорыва уровня тестостерона. Важно отметить, что современные представители антагонистов ГнРГ (дегареликс) не только обладают преимуществами аналогов ГнРГ последних поколений, но и выгодно отличаются от них отсутствием начального всплеска тестостерона, требующего назначения блокаторов андрогеновых рецепторов (бикалутамида) перед началом гормональной терапии аналогами ГнРГ. Считается, что лечение РПЖ аналогами ГнРГ терапевтически эквивалентно проведению двусторонней орхиэктомии, а эффективность различных препаратов на основе аналогов ГнРГ является сопоставимой. Тем не менее убедительных доказательств этим гипотезам до настоящего времени получено не было.

Уровень ПСА в крови >50 нг/дл, короткий период до его удвоения (<12 мес), а также наличие у больного обструктивной формы доброкачественной гиперплазии предстательной железы являются показаниями для немедленного проведения гормональной терапии, в противном случае она может быть отсрочена. Таким образом, за исключением случаев адьювантного применения (3 года на фоне лучевой терапии местно-распространенного РПЖ или 6 мес у больных локализованным раком из группы высокого риска), антиандрогенная терапия остается паллиативным видом лечения, оказывающим незначительное влияние на общую и канцер-специфическую выживаемость при РПЖ. С появлением в клинической практике новых аналогов и антагонистов ГнРГ мы стали рекомендовать пациентам начинать терапию с приема 240 мг препарата Фирмагон (дегареликс производства компании Ferring Pharmaceuticals, Швейцария) с дальнейшим использованием дегареликса в дозе 80 мг через 1 и 2 мес после начала лечения, а после 3-го месяца переходить на лейпрорелин (1 раз в 6 мес), поскольку такая терапия более оправдана с экономической точки зрения. Однако необходимо помнить о том, что аналоги ГнРГ, в отличие от антагонистов ГнРГ, оказывают активирующее влияние на макрофаги и Т-клетки, вызывающие дестабилизацию атеросклеротической бляшки и тем самым увеличивающие риск развития сердечно-сосудистых катастроф. В частности, по данным P.C. Albertsen и соавт. (2014), вероятность кардиоваскулярных событий у лиц с существующей сердечно-сосудистой патологией на протяжении 1 года после начала терапии антагонистами ГнРГ была достоверно ниже в сравнении с лечением агонистами ГнРГ. В связи с этим в лечении пациентов с РПЖ и ишемической болезнью сердца, инсультом в анамнезе или патологией периферических артерий предпочтение следует отдавать антагонистам ГнРГ. При выявлении у больного РПЖ костных метастазов гормональная терапия должна быть продолжена, при этом с целью предупреждения скелетных осложнений при бессимптомных костных метастазах в схему лечения включают препараты золедроновой кислоты (каждые 3 нед на протяжении 1 года). В ближайшем будущем альтернативой препаратам из группы бисфосфонатов в этих случаях могут стать деносумаб, торемифен, радий-223.

При проведении гормональной терапии РПЖ особое внимание необходимо уделять минимизации риска возникновения ассоциированных с ней побочных эффектов, а также повышению качества жизни больного. Перед назначением того или иного лекарственного средства следует проводить анализ потенциальных осложнений гормональной терапии; разъяснять пациенту схему предстоящего лечения и его возможные побочные эффекты; организовывать тренинги для пациентов; акцентировать внимание на изменении характера питания, необходимости физических нагрузок, а также использовать в практике интермиттирующий режим гормональной терапии, который обладает сопоставимой эффективностью с непрерывным приемом гормональных препаратов в отношении длительности беспрогрессивной и общей выживаемости и в то же время позволяет снизить риск развития побочных эффектов лечения и повысить качество жизни пациентов.

В практической деятельности достаточно удобна в применении шкала для оценки риска РПЖ (CARPA score), позволяющая правильно произвести выбор стратегии лечения для больного РПЖ. Она учитывает уровень ПСА, сумму Глисона, патоморфологические характеристики опухоли, количество позитивных биопсий и возраст больного. При оценке 0-2 балла (низкий риск) рекомендуется активное наблюдение за пациентом, 3-4 балла — оперативное лечение или лучевая терапия, 5-6 баллов — операция и/или облучение в сочетании с гормонотерапией, 7-10 баллов — гормонотерапия. Хочется верить, что дальнейшая разработка перспективных направлений в лечении пациентов с РПЖ (внедрение молекулярного стадирования заболевания, персонализация терапии, использование новых медикаментозных средств — антагонистов ГнРГ, в том числе для перорального применения, селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов, антиандрогенов) уже в ближайшем будущем позволит улучшить качество жизни и прогноз больных в данной группе.

Подготовил **Антон Пройдак**



Несмотря на то что в отдельных руководствах снижение концентрации тестостерона до ≤50 нг/дл считается достаточным для формирования индукции апоптоза раковых клеток, после двусторонней орхиэктомии, являющейся эталонным методом гормональной терапии РПЖ, уровень тестостерона уменьшается до более низких значений (<20 нг/дл), которые, вероятно, и должны считаться целевыми в данной когорте больных