

Роль депо-форм лейпрорелина ацетата (Люкрин депо®) в лечении рака предстательной железы

М.И. Волкова

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

ROLE OF LEUPRORELINE ACETATE DEPOT (LUCRIN DEPOT®) FORMULATIONS IN THE TREATMENT OF PROSTATE CANCER

M.I. Volkova

Department of Urology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Lucrin depot used to treat patients with prostate cancer has been investigated. The agent has been found to be highly effective, to cause adverse effects rarely, and to be well tolerated. The administration of leuporeline acetate yields the results comparable with those in the use of other luteining hormone-releasing hormone agonists and antagonists, bilateral orchiectomy, and estrogens.

В структуре онкозаболеваемости мужчин России рак предстательной железы (РПЖ) находится на 4-м ранговом месте, занимая 1-е место по величине прироста. Несмотря на успехи современной диагностики, у 50% пациентов при первичном обращении диагностируются местно-распространенные опухоли, а в 16% наблюдений уже имеются отдаленные метастазы [1].

Выбор метода лечения РПЖ определяется стадией опухолевого процесса. При локализованных формах заболевания (T1—2N0M0) используются 2 основных подхода, обеспечивающих сходные отдаленные результаты: радикальная простатэктомия (РПЭ) и лучевая терапия. Методом выбора в лечении местно-распространенного РПЖ (T3N0/+M0) является облучение. Учитывая гормональную зависимость аденокарциномы предстательной железы, единственным эффективным видом лечебного воздействия при распространенных формах заболевания (T1—4N0/+M1) является гормонотерапия (ГТ), подразумевающая блокаду андрогенной стимуляции опухоли.

В 1941 г. С. Huggins и С.V. Hodges [2] выявили стимулирующее действие андрогенов на рост клеток РПЖ. Это послужило толчком к разработке различных методов ГТ данного заболевания, приводящей к прекращению выработки андрогенов путем кастрации (медикаментозной или хирургической) и/или нарушающей их связывание с рецепторами в опухоли за счет применения антиандрогенов. До недавнего времени золотым стандартом блокады андрогенной стимуляции предстательной железы являлось удаление обоих яичек, клетки Лейдига которых вырабатывают до 95% тестостерона. Билатеральная орхиэктомия снижает уровень сывороточного тестостерона на 95% в течение 3 мес. Данный вид лечения имеет низкую себестоимость, однако сопряжен с серьезной психологической травмой.

Для предотвращения тяжелого морального дискомфорта и, как следствие, повышения качества жизни больных РПЖ разработаны препараты, позволяющие осуществить медикаментозную кастрацию, — агонисты лютеинизирующего гонадотропин-рилизинг-гормона (ЛГРГ).

ЛГРГ — декапептид, вырабатываемый гипоталамусом, который стимулирует продукцию лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов гипофиза. ЛГ активирует выработку тестостерона клетками Лейдига яичек. Физиологическая продукция ЛГРГ является циклической, поэтому постоянное его воздействие на гипофиз вызывает парадоксальное снижение стимуляции экспрессии рецепторов ЛГРГ с последующим уменьшением выработки ФСГ, ЛГ и, как следствие, тестостерона. Синтетические аналоги ЛГРГ способны воспроизвести данный феномен. При этом кастрационный уровень тестостерона достигается в течение 2—3 нед после начала лечения [3].

Одним из хорошо исследованных аналогов ЛГРГ, используемых для медикаментозной кастрации при РПЖ, является лейпрорелина ацетат (Люкрин депо®). Данный препарат производится во флаконах в виде порошка для приготовления раствора для внутримышечного или подкожного введения. В одном флаконе содержится 3,75 мг лейпрорелина ацетата. Действующее вещество находится внутри биodeградирующих липофильных синтетических полимерных микросфер. После парентерального введения препарата постепенно происходит распад микросфер и высвобождение лейпрорелина, что обуславливает пролонгированное действие Люкрин депо®. Препарат вводится 1 раз в 4 нед, что предоставляет дополнительное удобство для больных.

Биодоступность Люкрин депо® при подкожном и внутримышечном введении одинакова и со-

ставляет 98% у мужчин [4]. Высвобождение белкового препарата из депо происходит в течение 1 мес. Сразу после инъекции отмечается резкое увеличение концентрации лейпрорелина в сыворотке крови с достижением среднего пикового значения, составляющего 13,1—54,5 нг/мл в зависимости от дозы препарата, в течение 1—3 ч. Так при введении дозы 3,75 мг среднее пиковое значение составило $13,09 \pm 6,16$ нг/мл. В дальнейшем средняя концентрация препарата снижается и выходит на плато ($0,49$ — $1,99$ нг/мл, для дозы 3,75 мг — $0,42 \pm 0,09$ нг/мл). Постепенное выделение пептида из микросфер поддерживает его сывороточную концентрацию на данном уровне в течение 5 нед. Лейпрорелин подвергается метаболической деградации пептидазами до более коротких неактивных полипептидных цепочек, которые выводятся почками [5, 6].

Лейпрорелин (Люкрин депо®) вызывает закономерные динамические изменения в гипоталамо-гипофизарно-гонадотропных взаимодействиях. После его введения регистрируется повышение концентраций ЛГ и ФСГ, за которым следует увеличение уровней тестостерона и дигидротестостерона. Повышенная концентрация ЛГ в сыворотке крови сохраняется в течение 2 ч и начинает снижаться на 2-е сутки после инъекции, достигая субнормальных значений через 1 нед. Уровень сывороточного тестостерона возрастает в течение 1 нед с последующим постепенным снижением до кастрационного уровня в течение 3—4 нед. Концентрация тестостерона $<1,2$ нг/мл сохраняется в течение, по крайней мере, 28 дней [7].

Лейпрорелина ацетат — хорошо изученный препарат, появившийся на фармацевтическом рынке в 1984 г. С течением времени разрабатывались новые формы (депо) и дозировки (1; 3,75; 7,5; 11,25; 30 мг) лейпрорелина, что нашло свое отражение в лечебных протоколах разных лет. В настоящее время в России зарегистрирован Люкрин депо 3,75 мг.

В ряде исследований лейпрорелин продемонстрировал высокую эффективность при распространенном РПЖ при использовании его в монорежиме. Так, E. Kienle и соавт. [7] провели ГТ лейпрорелином (3,75 мг подкожно 1 раз в 28 дней) 235 ранее не леченным больным, 102 из них получали монотерапию и полностью закончили исследование, 133 пациента не завершили 45-месячный курс, в основном из-за летального исхода основного заболевания. Объективный ответ (ОЭ) зарегистрирован в 94,6% случаев (полная ремиссия — 10,7%, частичная — 49,8%, без изменений — стабилизация — 34,1%). Медиана времени до прогрессирования в группе составила 12 мес, медиана

общей выживаемости (ОВ) — 42,5 мес в группе монотерапии и 30,9 мес в группе комбинированной терапии [7].

В исследовании W. Bischoff и соавт. [8] 190 больных распространенным РПЖ получали лейпрорелина ацетат — 3,75 мг ($n=157$) или 7,5 мг ($n=33$) подкожно или внутримышечно 1 раз в 28 дней в течение не менее 15 мес. Частота ОЭ на лечение через 15 мес у пациентов с РПЖ T1—T2/T3—T4 составила 83,3 % (частичный эффект — 33,3%, стабилизация — 50,0%). Медиана ОВ всех пациентов — 25,3 мес. В исследовании не выявлено значимых различий частоты ОЭ и выживаемости в зависимости от дозы препарата и пути его введения. Авторы также проанализировали влияние лейпрорелина на болевой синдром. До начала лечения боль, обусловленная наличием метастазов в кости, зарегистрирована в 23,7%, мягкотканых опухолевых очагов — в 6,8% случаев. После 1 мес ГТ частота болевого синдрома снизилась до 14,9 и 4,2% соответственно, а необходимость использования анальгетиков — с 17 до 5,9%.

E.D. Crawford и соавт. [9] также отметили удовлетворительные результаты монотерапии лейпрорелина ацетатом у 300 больных распространенным РПЖ. Медиана беспрогрессивной выживаемости в группе составила 13,9 мес, медиана ОВ — 27,9 мес.

E. Kienle и соавт. [7] назначили максимальную андрогенную блокаду, основанную на лейпрорелине (3,75 мг подкожно 1 раз в 28 дней) и флутамиде, 71 больному диссеминированным РПЖ, ранее не получавшим лечения. ОЭ зарегистрирован в 94,4% случаев (полная ремиссия — 9,9%, частичная ремиссия — 56,3%, стабилизация — 28,2%). Медиана ОВ составила 33 мес.

Интермиттирующий режим максимальной андрогенной блокады, основанной на лейпрорелина ацетате и флутамиде, изучался в исследовании K. Sato и соавт. [10]. 48 пациентам, страдающим местно-распространенным или диссеминированным РПЖ, на протяжении 36 нед назначали ГТ в указанном режиме. Лечение прекращали в случае снижения уровня простатического специфического антигена (ПСА) <4 нг/мл на 24-й и 32-й неделях. ГТ возобновлялась после элевации концентрации ПСА до исходных значений или уровня >15 нг/мл. Интермиттирующий режим использовали до прогрессирования заболевания или трехкратного показателя ПСА >4 нг/мл на фоне лечения. При медиане наблюдения 136,5 нед средняя продолжительность периода без ГТ составила 46,1, 36,9 и 23,3 нед для 1, 2 и 3 лечебных циклов соответственно. Во время этих периодов отмечено статистически достоверное улучшение качества жизни в отношении потенции

и социального благополучия. На момент последнего наблюдения все пациенты, включенные в исследование, живы.

Эффективность лейпрорелина в неoadъювантном режиме при клинически локализованном РПЖ изучалась в протоколе Lupron Depot Neoadjuvant Prostate Cancer Study Group, включившем 167 больных. Пациентам назначали РПЭ с предшествующей ГТ лейпрорелина ацетатом (3,75 мг 1 раз в 28 дней, 3 мес) и ципротерона ацетатом (300 мг 1 раз в неделю, 3 нед) или только хирургическое лечение. Среди больных, получавших андрогенную блокаду, уменьшение объема предстательной железы выявлено в 31% наблюдений. Отмечена значительно большая доля морфологически верифицированного выхода опухоли за капсулу (pT3a–b) у пациентов, не получавших неoadъювантной терапии ($p=0,057$). ГТ приводила к достоверному уменьшению частоты положительного хирургического края с 60 до 39%, а также была ассоциирована со снижением риска выявления категории pN+ с 11 до 3%. Несмотря на это, значимых различий между группами в отношении 5-летней безрецидивной выживаемости не зарегистрировано. Так как аналогичные результаты получены и в других исследованиях, посвященных данному вопросу, в настоящее время неoadъювантная ГТ не рекомендована больным, являющимся кандидатами для РПЭ [11].

В ряде исследований сравнивались непосредственные и отдаленные результаты применения лейпрорелина ацетата и других методов кастрационной терапии. Группа исследования леупролида — The Leuprolide Study Group (1984) провела сравнительный анализ эффективности и безопасности лейпрорелина — 1 мг подкожно ежедневно ($n=98$) и диэтилstilбэстрола — 3 мг 1 раз в сутки ($n=101$) у больных диссеминированным РПЖ, не получавших предшествующего лечения. Снижение уровней тестостерона и кислой фосфатазы было сравнимо в лечебных группах. Зафиксировано достоверное увеличение частоты гинекомастии, тошноты, рвоты, отеков и тромбозмболических осложнений среди больных, получавших эстрогены. В группе лейпрорелина значительно чаще регистрировались приливы. Частота ОЭ на терапию агонистом ЛГРГ составила 86% (полный эффект — 1%, частичный — 37%, стабилизация — 48%), что достоверно не отличалось от 85% у пациентов, получавших эстрогены (полный эффект — 2%, частичный — 44%, стабилизация — 39%). Однолетняя выживаемость в группах составила 87 и 78% соответственно ($p=0,17$). Таким образом, кастрационная терапия лейпрорелина ацетатом равно эффективна с терапией эстрогенами,

но ассоциирована с достоверно меньшей частотой осложнений [12].

В многоцентровых рандомизированных исследованиях доказана одинаковая эффективность медикаментозной (с использованием всех аналогов ЛГРГ) и хирургической кастрации: частота ОЭ — 82 и 77% соответственно, время до прогрессирования — 52 и 53 нед соответственно, медиана выживаемости — 119 и 136 нед соответственно.

Проведено несколько исследований, направленных на непосредственное сравнение результатов применения лейпрорелина ацетата и других агонистов ЛГРГ. С.Ф. Neups и соавт. [13] рандомизировали 284 больных диссеминированным РПЖ на монотерапию лейпрорелином (7,5 мг) или трипторелином (3,75 мг), вводимыми внутримышечно 1 раз в 28 дней. Частота снижения уровня тестостерона сыворотки крови до кастрационных значений ($\leq 1,735$ нмоль/л или ≤ 500 нг/л) через 29 дней была ниже в группе пациентов, получавших трипторелин, по сравнению с больными, которым вводили лейпрорелин (91,2 и 99,3% соответственно). Однако к 57-му дню доля наблюдений с кастрационной концентрацией тестостерона в когортах была одинакова (97,7 и 97,1% соответственно). Частота среднего (98,8 и 97,3% соответственно) и кумулятивного (96,2 и 91,2%) поддержания кастрационного уровня тестостерона между 29 и 253 днями лечения была равной между группами. Концентрация ЛГ, уровень ПСА сыворотки крови, интенсивность боли в костях и качество жизни в когортах не различались. Девятимесячная выживаемость пациентов, получавших трипторелин, оказалась достоверно, но не значительно выше, чем среди пациентов, которым назначали лейпрорелин (97,0 и 90,5% соответственно, $p=0,033$). Переносимость обоих препаратов была удовлетворительной.

С.С. Abbou и соавт. [14] рандомизировали 68 больных диссеминированным РПЖ на лечение лейпрорелином (3,75 мг) или трипторелином (3,75 мг) в сочетании с нилутамидом для профилактики феномена вспышки. Авторы не выявили значимых различий эффективности указанных препаратов, помимо более быстрого достижения кастрационных уровней тестостерона в группе, получавшей лейпрорелин.

В метаанализе J. Seidenfeld и соавт. [15], включившем данные 1908 больных РПЖ из 10 исследований (в том числе — 1-й серии наблюдений, в которой использовался лейпрорелина ацетат), установлено, что различия общей и беспрогрессивной выживаемости при использовании хирургической и медикаментозной кастрации эстроге-

нами или агонистами ЛГРГ отсутствуют. При сравнении лейпрорелина ацетата с двусторонней орхиэктомией отношение рисков (ОР) составило 1,0994 (доверительные интервалы 0,207—5,835). Также не выявлено разницы результатов лечения в зависимости от вида применявшегося агониста ЛГРГ (лейпрорелин, бусерелин, госерелин) [15].

В рандомизированном исследовании D. McLeod и соавт. [16], включившем 271 больного распространенным РПЖ, проводился сравнительный анализ результатов медикаментозной кастрации лейпрорелина ацетатом — агонистом ЛГРГ ($n=91$) и абореликсом — антагонистом ЛГРГ ($n=180$). При этом обнаружено, что абореликс закономерно быстрее вызывает снижение сывороточного тестостерона до кастрационного уровня за счет отсутствия эффекта вспышки, индуцированного инициальной гиперандрогемией. Оба препарата позволяют достичь и поддерживать кастрационную концентрацию тестостерона у 90% пациентов при сроке наблюдения 12 нед.

В абсолютном большинстве исследований лейпрорелина ацетат продемонстрировал хорошую переносимость и низкую частоту побочных эффектов. В начальной стадии лечения, на фоне инициальной гиперандрогемии, возможно увеличение интенсивности симптомов заболевания, в частности болей в костях, нарушения мочеиспу-

скания (синдром вспышки). Наиболее распространенным побочным эффектом терапии лейпрорелином являются приливы жара (37,3%). Описано появление слабости или парестезии ног. Эти проявления обычно непостоянны и исчезают через 1—2 нед после начала лечения на фоне снижения уровня тестостерона. В ходе терапии также наблюдаются импотенция, периодическое повышение артериального давления, боли в месте инъекции [8, 13].

Заключение

Люкрин депо® (лейпрорелина ацетат) — синтетический аналог ЛГРГ, вызывающий гиперстимуляцию рецепторов ЛГРГ и приводящий к супрессии продукции ЛГ и ФСГ и снижению содержания тестостерона до кастрационного уровня в течение 2—3 нед после начала лечения. Люкрин® является пролонгированной депо-формой, вводится подкожно или внутримышечно 1 раз в 4 нед (дозировка 3,75 мг). Люкрин депо® высокоэффективен в лечении больных РПЖ. Применение данного препарата позволяет обеспечить результаты, сравнимые с таковыми при использовании других агонистов и антагонистов ЛГРГ, двусторонней орхиэктомии и эстрогенов. Терапия Люкрином депо® ассоциирована с низкой частотой развития побочных эффектов, большинство из которых связаны с инициальной гиперандрогемией, и хорошо переносится больными.

Литература

1. Аксель Е.М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями мочевых и мужских половых органов в России в 2003 г. Онкоурология 2005;(1): 6—9.
2. Huggins C., Hodges C.V. Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. Cancer Res 1941;1: 293—7.
3. Barreca T., Martorana G., Franceschini R. et al. Suppression of testicular androgenesis by D-tryptophan-6-luteinizing hormone-releasing hormone does not affect TSH secretion in male subjects. Horm Res 1986;23(3):181—4.
4. Инструкция к препарату Люкрин-Депо, П №15554/01—170308.
5. Periti P., Mazzei T., Mini E. Clinical pharmacokinetics of depot leuporelin. Clin Pharmacokinet 2002;41(7):485—504.
6. Mazzei T., Mini E., Eandi M. et al. Pharmacokinetics, endocrine and antitumor effects of leuprolide depot (TAP-144-SR) in advanced prostatic cancer: a dose-response evaluation. Drugs Exp Clin Res 1989;15(8):373—87.
7. Kienle E., Lubben G. Efficacy and safety of leuporelin depot for prostate cancer. Urol Int 1996;56(suppl 1):23—30.
8. Bischoff W., German Leuporelin Study Group. 3,75 and 7,5 mg leuporelin acetate depot in the treatment of advanced prostate cancer: preliminary report. J Int Med Res 1990;18(suppl 1):103—13.
9. Crawford E.D., Blumenstein B.A., Goodman P.J. et al. Leuprolide with and without flutamide in advanced prostate cancer. Cancer 1990;66(5 Suppl): 1039—44.
10. Sato K., Akakura S., Isaka H. et al. Intermittent androgen suppression for locally advanced and metastatic prostate cancer: Preliminary report of a prospective multicenter study. Urology 2004;64(2):341—5.
11. Prezioso D., Lotti T., Polito M., Montironi R., on behalf of the Neoadjuvant Study Group. Neoadjuvant hormone treatment with leuprolide acetate depot 3,75 mg and cyproterone acetate, before radical prostatectomy: a randomized study. Urol Int 2004;72:189—95.
12. Leuprolide versus diethylstilbestrol for metastatic prostate cancer. The Leuprolide Study Group. N Engl J Med 1984;311:1281—6.
13. Heyns C.F., Simonin M.P., Groskurin P. et al. For the South African Triptorelin Study Group. Comparative efficacy of triptorelin pamoate and leuprolide acetate in men with advanced prostate cancer. BJU Int 2003;92(3):226—31.
14. Abbou C.C., Lucas C., Leblanc V. Tolerance and clinical and biological responses during the first 6 months of treatment with 1-month sustained release LHRH agonists leuprolerin and triptorelin in patients with metastatic prostate cancer. Prog Urol 1997;7(6):984—95.
15. Seidenfeld J., Samson D.J., Hasselblad V. et al. Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med 2000;132:566—77.
16. McLeod D., Zinner N., Gleason D. et al. for the Abarelix-Depot Study Group. Abarelix-depot (A-D) versus leuprolide acetate (L) for prostate cancer: results of a multi-institutional, randomized, phase III study in 271 patients. Proc Am Soc Clin Oncol 2000;19:abstr 1306.