

Бусерелин-депо в лечении рака предстательной железы

Г.П. Колесников

ГАОУЗ «Московская городская онкологическая больница №62» Департамента здравоохранения г. Москвы;
Россия, 143423, Московская область, Красногорский район, п/о Степановское, пос. Истра, 27

Контакты: Геннадий Петрович Колесников kolesnikovgp@mail.ru

Высокая заболеваемость раком предстательной железы (РПЖ) и весьма широкое использование гормональной терапии для его лечения в качестве самостоятельного метода при распространенных формах (Т3–Т4, N1, M1), рецидивах и прогрессировании заболевания после локальных методов лечения (радикальная простатэктомия, лучевая терапия), а также в комбинированном лечении в качестве неoadъювантной и адъювантной терапии определяют значимость достаточного набора гормональных препаратов в арсенале онкоуролога. В ряду агонистов лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона (ЛГРГ) достаточно давно известен Бусерелин, который производится в России и клиническая эффективность которого не уступает импортным аналогам. Представлены результаты исследования эффективности и безопасности лечения Бусерелином-депо 20 пациентов с морфологически верифицированным РПЖ в возрасте от 53 до 87 лет, продолжительность исследования составила 3 мес. На фоне терапии Бусерелином-депо у больных РПЖ выявлено последовательное снижение средних значений простат-специфического антигена (ПСА) с 81,2 до 27,8 нг/мл через 2 мес и до 23,0 нг/мл через 3 мес. В процессе проводимой терапии было достигнуто снижение уровня тестостерона до посткастрационных значений с исходных 168 до 21 нг/дл через 1 мес и до 19,8 нг/дл через 3 мес лечения. Все больные перенесли лечение препаратом Бусерелин-депо без клинически значимых побочных реакций. Наиболее частыми жалобами были повышенная потливость и приливы, характерные для всех препаратов группы агонистов ЛГРГ, выраженные не более чем при лечении другими препаратами этой группы.

Выводы. Бусерелин-депо в дозе 3,75 мг является высокоэффективным отечественным препаратом для лечения гормонозависимого РПЖ. Применение Бусерелина-депо приводит к уменьшению уровня ПСА, обеспечивает стабильное снижение содержания тестостерона сыворотки крови до посткастрационного уровня при отсутствии серьезных побочных эффектов. Полученные результаты не отличаются от аналогичных показателей при применении импортных аналогов ЛГРГ.

Ключевые слова: рак предстательной железы, гормональная терапия, агонисты лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона, Бусерелин, простат-специфический антиген, тестостерон, эффективность и безопасность терапии

DOI: 10.17650/1726-9776-2015-11-3-92-95

Buserelin-depot in the treatment of prostate cancer

G. P. Kolesnikov

Moscow City Cancer Hospital Sixty-Two, Moscow Healthcare Department;
Stepanovskoe, 27, Istra Settlement, Krasnorgorsky District, Moscow Region 143423, Russia

The high incidence of prostate cancer (PC) and the considerably wide use of hormone therapy for its treatment as an individual modality for its advanced forms (T3–T4, N1, M1), recurrences, and progression after local treatments (radical prostatectomy, radiation therapy) and for combined treatment as neoadjuvant and adjuvant therapies determine the importance of a sufficient range of hormonal drugs at an urologic oncologist's disposal. Among the luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonists, there is rather long-known Buserelin made in Russia, the clinical efficacy of which is highly competitive with foreign analogs.

The paper presents the results of a 3-month trial of the efficiency and safety of Buserelin depot treatment in 20 patients aged 53 to 87 years with morphologically verified PC. The patients with PC showed a gradual decrease in the mean values of prostate-specific antigen (PSA) from 81.2 to 27.8 and 23.0 ng/ml at 2 and 3 months of Buserelin depot therapy, respectively. The performed therapy could achieve reductions in testosterone levels from 168 ng/dl at baseline to 21 and 19.8 ng/dl postcastration at 1 and 3 months of the therapy.

All the patients tolerated Buserelin depot therapy without having clinically significant adverse reactions. The most common complaints were hyperhidrosis and hot flushes, which are typical of all LHRH agonists and which are not marked in the treatment with other drugs of this group.

Conclusion. Buserelin depot 3.75 mg is a highly effective Russian drug to treat hormone-dependent PC. Its administration causes a reduction in PSA levels and ensures a steady decline in serum testosterone concentrations to the postcastration level without causing serious side effects. The findings do not differ from those when foreign LHRH analogues are used.

Key words: prostate cancer, hormone therapy, luteinizing hormone-releasing hormone agonists, Buserelin, prostate-specific antigen, testosterone, efficiency and safety of therapy

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) — часто встречающееся злокачественное новообразование у мужчин. В Европе он является наиболее распространенным солидным раком, заболеваемость которым составляет 214 случаев на 1000 мужчин. Ежегодно в мире выявляется более 800 тыс. новых случаев РПЖ [1, 2].

Заболеваемость раком этой локализации в России в последние 2 десятилетия стремительно возрастает. В 2011 г. зарегистрировано 28 552 новых случая РПЖ, в 2012 г. — более 29 000. В структуре онкологической заболеваемости РПЖ вышел на 2-е место. По темпу прироста он значительно опережает злокачественные опухоли других локализаций. Высоким остается и показатель смертности [3, 4].

В России наметилась тенденция к увеличению выявления больных с локализованной формой РПЖ. Однако, несмотря на это, у половины пациентов первично диагностируются местно-распространенная и метастатическая формы РПЖ [5]. Гормонотерапия РПЖ, направленная на блокаду синтеза тестостерона, широко используется для лечения первичных распространенных форм РПЖ, а также рецидивов после локальных методов лечения (радикальная простатэктомия и лучевая терапия) [4, 6, 7].

Основными видами гормонотерапии (андрогенной депривации) на сегодня являются хирургическая кастрация (двусторонняя орхиэктомия) и медикаментозная кастрация — агонисты лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона (ЛГРГ) и антагонисты (фирмагон) [4, 7]. Хирургическую кастрацию никто не отменял и не запрещал, но чаще используется в практике медикаментозная кастрация в силу выбора пациента и доступности препаратов для ее проведения, а также возможности иметь обратимый эффект при отмене. В настоящее время имеется 4 основных класса веществ, которые можно отнести к агонистам ЛГРГ: гозерелин, трипторелин, Бусерелин и леупролид [7].

Все препараты группы агонистов ЛГРГ имеют примерно одинаковую эффективность в лечении РПЖ, схожие нежелательные явления, связанные с низким уровнем тестостерона (приливы, потливость, снижение либидо и потенции и др.) [4, 7]. Но к настоящему времени только Бусерелин производится в России, хотя был синтезирован одним из первых агонистов [8]. Исследования Бусерелина российского производства, представленные в литературе, показали его эффективность и переносимость одинаковую с импортными аналогами [4, 8–10].

Цель исследования — оценка эффективности и безопасности лечения больных РПЖ препаратом Бусерелин-депо (ЗАО «Фарм-Синтез», Россия).

Материалы и методы

С февраля по май 2014 г. на базе поликлиники Московской городской онкологической больницы № 62 было проведено лечение Бусерелином-депо 20 пациентов с морфологически диагностированным РПЖ. Возраст пациентов — от 53 до 87 лет, средний возраст 69,8 года.

Бусерелин-депо в дозе 3,75 мг применялся в течение 3 циклов с введением внутримышечно 1 раз в 28 дней.

У всех больных ранее морфологически подтвержден диагноз аденокарциномы предстательной железы с различной степенью дифференцировки по шкале Глисона (индексу Глисона). При гистологической верификации диагноза преобладали умеренно и низкодифференцированные формы РПЖ (индекс Глисона 6–10).

Все больные на начало лечения имели уровень простат-специфического антигена (ПСА) выше нормы. До проведения лечения Бусерелином-депо средний показатель ПСА составил 81,2 (4,2–679) нг/мл. У половины пациентов ($n = 10$) имелись отдаленные метастазы, представленные в основном костными депозитами, подтвержденными остеосцинтиграфией, рентгенологически или магнитно-резонансной томографией (МРТ). Количество костных метастазов составило от 2 до тотального поражения костного скелета. Распределение больных по стадиям заболевания было следующим: T2N1M0 — 1, T3N0M0 — 9, T3N0M1 — 7, T3N1M1 — 2, T4N1M1 — 1 пациент.

Исходя из распространенности опухоли всем была показана гормонотерапия. У некоторых пациентов с костными метастазами кроме гормонального лечения применяли и другие виды специализированного лечения: паллиативную дистанционную лучевую терапию на костные метастазы, лечение золедроновой кислотой и др.

У 11 пациентов имелся болевой синдром, 9 не нуждались в обезболивании.

Эффективность лекарственного лечения оценивали 1 раз в месяц. При обследовании проводили определение уровня ПСА, тестостерона сыворотки крови, оценку общего состояния по шкале Карновского и болевого синдрома по шкале Всемирной организации здравоохранения (клинический ответ).

Результаты и обсуждение

При анализе полученных результатов установлено, что большинство пациентов, получавших Бусерелин-депо, имели положительную динамику ПСА, характеризующуюся его резким снижением в первые 2 месяца лечения, после чего наступала постепенная регрессия и стабилизация показателей.

На фоне терапии Бусерелином-депо у больных РПЖ выявлено последовательное снижение средних

значений ПСА с 81,2 до 27,8 нг/мл через 2 мес, до 23,0 нг/мл через 3 мес.

В процессе проводимой терапии было достигнуто снижение уровня тестостерона до посткастрационных значений с исходных средних 168 до 21 нг/дл через 1 мес и 19,8 (3–29) нг/дл через 3 мес лечения.

Снижение уровня болевого синдрома клинически отмечено у 4 (36,3 %) пациентов из 11, имевших болевой синдром, что позволило 2 из них отказаться от использования наркотических анальгетиков.

Поскольку под наблюдением была группа пациентов пожилого возраста (средний возраст около 70 лет), в половине случаев с метастатическим РПЖ тяжесть их состояния, кроме основного онкологического заболевания, была обусловлена сопутствующей возрастной патологией. Выбор препарата для длительной терапии диктует необходимость не только его эффективности, но и минимального количества побочных явлений и хорошей переносимости.

Все больные перенесли лечение препаратом Бусерелин-депо без клинически значимых побочных реакций. Наиболее частыми жалобами были повышенная потливость и приливы, характерные для всех препаратов группы агонистов ЛГРГ, выраженные не более чем при лечении другими препаратами этой группы. Аллергических реакций не зарегистрировано. Не отмечено ни одного случая задержки мочеиспускания,

мышечной слабости в нижних конечностях, отеков и лимфостаза. Местной реакции на введение препарата не наблюдали. Ни один больной от лечения по причине плохой переносимости не отказался.

Следует отметить, что большинство пациентов после завершения 3-месячного исследования, результаты которого здесь представлены, остаются на гормонотерапии Бусерелином-депо в постоянном или интермиттирующем режиме, при этом наблюдаются хорошая переносимость и ответ по клиническим данным у уровню ПСА с различной продолжительностью.

Выводы

- Бусерелин-депо является высокоэффективным отечественным препаратом для лечения гормонозависимого РПЖ.

- Применение Бусерелина-депо приводит к уменьшению уровня ПСА, обеспечивает стабильное снижение уровня тестостерона сыворотки крови до посткастрационного при отсутствии серьезных побочных эффектов. Полученные результаты не отличаются от аналогичных показателей при применении импортных аналогов ЛГРГ.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Anderson J., Abrahamsson P.A., Crawford D. et al. Management of advanced prostate cancer: can we improve on androgen deprivation therapy. *BJU Int* 2008;101: 1497–501.
2. Heidenreich A., Pfister D., Ohlmann C.H. et al. Androgen deprivation for advanced prostate cancer. *Urologe* 2008;47:270–83.
3. Злокачественные новообразования в России в 2012 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.А. Петровой. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2014. [Malignant neoplasms in Russia in 2012 (morbidity and mortality). Eds. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.A. Petrova. M.: FSBE “P.A. Herzen Moscow Cancer Research Institute” of the Ministry of Health of Russia, 2014. (In Russ.)].
4. Мишугин С.В., Мордовин А.А., Грицкевич А.А., Русаков И.Г. Медикаментозная кастрация в лечении распространенных форм рака предстательной железы. Роль бусерелина. *Медицинский совет* 2014;8:3–6. [Mishugin S.V., Mordovin A.A., Gritskевич A.A., Rusakov I.G. Medical Castration in Treatment of Most Distributed Forms of Prostate Cancer. Role of Buserelin. *Medical Council (Meditsinskiy Sovet)* 2014;8:3–6. (In Russ.)].
5. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2012 году. М., 2013. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. Status of Oncology Aid to the Population of Russia in 2012. Moscow, 2013. (In Russ.)].
6. Бабаев Р., Матвеев В.Б., Волкова М.И. Факторы прогноза выживаемости больных распространенным раком предстательной железы, получающих гормонотерапию. *Онкоурология* 2011;2:78–83. [Babayev R., Matveyev V.B., Volkova M.I. Factors of Survival Prediction of Patients with Advanced Prostate Cancer That Receive Hormone Therapy. *Oncourology (Onkourologiya)* 2011;(2):78–83. (In Russ.)].
7. Nyushko K.M., Alexeev B.Y., Kalpinsky A.S., Kaprin A.D. Luteinizing hormone-releasing hormone antagonists in patients with prostate cancer. Standard approach and results of innovational studies. *Onkourologiya = Oncourology* 2014;4:70–4. (In Russ.)].
8. Рапопорт Л.М., Демидко Ю.Л. Применение бусерелина-депо – агониста гонадотропин-рилизинг-гормона в лечении рака простаты. *Андрология и генитальная хирургия* 2014;3:2–7. [Rapoport L.M., Demidko Yu.L. Application of Buserelin-Depo: Agonist of Gonadotropin Releasing Hormone in Treatment of Prostate Cancer. *Andrology and Genital Surgery (Andrologiya i Genitalnaya Khirurgiya)* 2014;3:2–7. (In Russ.)].
9. Сивков А.В., Матвеев В.Б., Бухаркин Б.В. и др. Результаты длительного применения агониста гонадотропин-рилизинг-гормона бусерелина-депо у больных раком предстательной железы. *Consilium Medicum* 2005;7(7):591–5. [Sivkov A.V., Matveyev V.B., Bukharkin B.V., et al. Results of Long-Term Application of Agonist of Gonadotropin Releasing Hormone of Buserelin-Depo

of Patients with Prostate Cancer. Consilium Medicum 2005;7(7):591–5. (In Russ.)].
Копыльцов Е.И., Леонов О.В.,
Кривоногов И.И. и др. Отечественный
депонированный лекарственный препарат
в лечении больных раком предстательной

железы. Онкоурология 2005. Тезисы
6-й Всерос. научно-практ. конференции
«Актуальные вопросы лечения онкоуроло-
гических заболеваний». С. 94–5.
[Kopyltsov E.I., Leonov O.V., Krivonogov I.I.,
et al. Domestic Deposited Drug in Treatment

of Patients with Prostate Cancer. Oncourology
(Onkourologiya) 2005. Abstracts of the 6th
All-Russian Scientific Conference “Actual
Problems of Treatment of Oncourological
Diseases”. pp. 94–95.
(In Russ.)].