

P.N. Schlegel

**Ключевые слова:**

рак предстательной железы, гормональная терапия, агонисты ГнРГ, гистрелина ацетат, Вантас, эффективность, переносимость.

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПОДКОЖНЫХ ИМПЛАНТАТОВ ГИСТРЕЛИНА У ПАЦИЕНТОВ С РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ\*

**Резюме.** Проанализированы результаты исследований эффективности и переносимости препарата Вантас «Орион» (подкожный имплантат, содержащий 50 мг гистрелина ацетата) при распространенном раке предстательной железы (III–IV ст.).

В структуре онкологической заболеваемости мужского населения экономически развитых стран одно из первых мест занимает рак предстательной железы (РПЖ). Соответственно среди причин смертности от рака мужчин пожилого и старческого возраста РПЖ занимает второе место. В частности, в США ежегодно выявляют более 200 тыс. первично заболевших. Количество летальных исходов ежегодно составляют около 30 тыс. [1, 2]. Распространенность заболевания, трудности диагностики (особенно ранних стадий), позднее выявление заболеваний в значительной части случаев (> 60% по данным разных авторов) — факторы, определяющие актуальность проблемы лечения больных с распространенным РПЖ. Варианты лечения больных РПЖ включают хирургический метод (в том числе криохирургию), лучевую терапию (дистантное облучение, брахитерапию) и гормональную терапию (ГТ); возможна комбинация перечисленных методов. Лечебную тактику определяют, исходя из стадии заболевания, степени дифференциации опухоли, уровня простатического специфического антигена (ПСА) в сыворотке крови, учитывают также возраст пациентов и наличие сопутствующего заболевания. Методом выбора лечения больных РПЖ всех стадий в 85–90% случаев является ГТ, которую применяют в неадекватном или адекватном режиме, а у больных с распространенными стадиями РПЖ — самостоятельно. Патогенетическая основа ГТ при РПЖ была заложена еще в 1941 г., когда С.Н. Huggins и соавторы впервые сообщили об эффективности кастрации пациентов с РПЖ запущенных стадий [3, 4]. Это открытие в 1965 г. отмечено Нобелевской премией.

С целью влияния на разные звенья эндокринной регуляции функции предстательной железы (ПЖ) и патогенеза РПЖ для ГТ применяют разные группы препаратов: синтетические и полусинтетические эстрогены, нестероидные и стероидные антиандрогены, синтетические агонисты ГнРГ — гонадотропин-рилизинг-гормона (леупролид, трипторилин, бузерелин, гозерелин) [9]. Применение препаратов последней группы сопровождается снижением концентрации

тестостерона (Т) в сыворотке крови до уровня кастрации [5, 6], регрессией метастатических поражений и облегчением симптомов заболевания (в первую очередь боли в костях), примерно у 85% пациентов с поздними стадиями РПЖ [7]. Эти результаты аналогичны таковым при применении терапии эстрогенами, без повышения риска сердечно-сосудистых заболеваний и тромбозомболических явлений [8].

Для достижения эффекта ГТ необходимо длительное стабильное снижение концентрации тестостерона ( $\leq 50$  нг/дл), что обеспечивается многократными введениями агонистов ГнРГ пролонгированного действия. Однако такая схема ГТ имеет ряд потенциальных недостатков: с течением времени препарат деградирует и его эффект снижается, особенно при нарушении режима введений. Необходимость повторных введений инъекций повышает стоимость лечения и доставляет неудобства пациентам. Этих недостатков позволяет избежать применение гидрогелевых имплантатов, вводимых подкожно, которые обеспечивают стабильное, длительное, контролируемое поступление агониста ГнРГ в кровь путем диффузии [11, 12].

С 1991 г. в США имеет клиническое применение синтетический агонист ГнРГ гистрелин ацетат, который был предложен для снижения биохимических и клинических проявлений центральной ранней половой зрелости — заболевания высокоустойчивого к ГТ. Активность этого агониста примерно в 10 раз превышает таковую леупролида ацетата [10]. Препарат Вантас — гидрогелевый имплантат, не подверженный биохимическому разложению, 3 см в длину и 3,5 мм в диаметре, содержащий 50 мг гистрелина ацетата. Имплантат вводится подкожно и при необходимости может быть легко удален. Устойчивое, контролируемое высвобождение гистрелина ацетата достигается путем оптимального полимерного состава, плотности гидрогелевой капсулы и размера ее пор.

\*Адаптированный перевод статьи P.N. Schlegel on behalf of the Histrelin Study Group «Efficacy and Safety of Histrelin Subdermal Implant in Patients With Advanced Prostate Cancer», опубликованной в журнале «The Journal of Urology», 2006; 175 (4): 1353–8, подготовлен С.Д. Шербаном (ИЭПОР им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины) при содействии представительства компании «Орион» в Украине.

## МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОПЫТ

В ограниченных клинических испытаниях второй фазы, проведенных с привлечением 42 больных РПЖ, не получавших ранее ГТ, показано, что после введения имплантата Вантас (1, 2 или 4 имплантата) снижение концентрации Т до уровня кастрации было достигнуто в течение 4 нед у 92%. У всех пациентов эффект отмечали в течение 6–12 мес. Кроме снижения концентрации Т, зафиксировано снижение уровня простатспецифического антигена (ПСА) и лютеинизирующего гормона (ЛГ). Наличие имплантата было безопасным и хорошо переносилось пациентами [11].

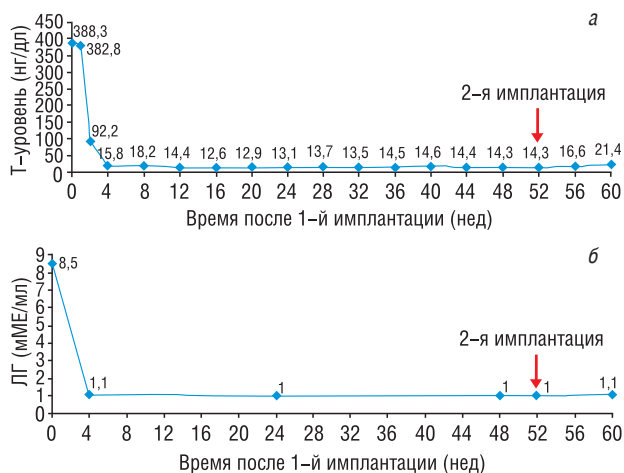
В 2006 г. Histrelin Study Group [13] опубликованы результаты многоцентрового исследования эффективности и безопасности применения препарата Вантас у 138 пациентов с распространенным РПЖ. В исследования были включены пациенты в возрасте от 53 до 92 лет (средний возраст —  $74,8 \pm 7,3$  года); младше 65 лет — 10,1%, старше 65 лет — 89,9%; с гистологически подтвержденным РПЖ III–IV ст. по критериям AJCC (American Joint Committee of Cancer), в том числе 12,3% с повышенным уровнем ПСА в сыворотке крови после первичного радикального лечения, с концентрацией Т  $\geq 150$  нг/дл; с вероятной продолжительностью жизни не менее 1 года.

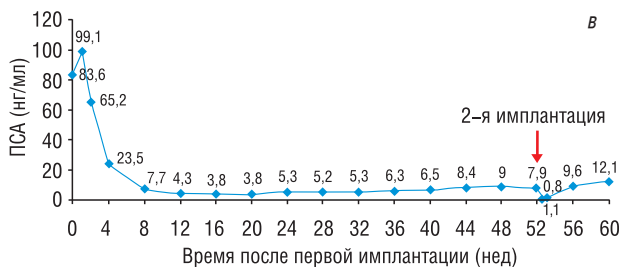
В исследование не включали пациентов после двухсторонней орхиэктомии, получавших ГТ (блокада рецепторов андрогенов, андроген-аблятивное лечение, системная кортикостероидная терапия) в предыдущем году, а также с метастазами в головном мозге или позвоночнике с риском компрессии спинного мозга, вторичными злокачественными опухолями, печеночной недостаточностью, психическими заболеваниями. Все пациенты дали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Вантас (имплантат с 50 мг гистрелина ацетата, средняя доза диффузии — 50 мг/сут) вводили подкожно во внутреннюю поверхность плеча недоминирующей конечности под местной анестезией. В течение 2 нед после этого пациентов обследовали еженедельно, в последующем — 1 раз в месяц. Через 52 нед имплантаты были удалены. 110 пациентам, у 79 из которых отмечали улучшение, поставлены новые имплантаты. Наблюдение за пациентами продолжали до 60 нед. Эффективность ГТ оценивали по изменению уровня Т в сыворотке крови ( $\leq 50$  нг/дл или  $\geq 50$  нг/дл), концентрации в сыворотке ЛГ и кислой фосфатазы ПЖ. Статус и динамику болезни оценивали согласно критериям National Prostate Cancer Project и шкале уровня боли для применения ненаркотических или наркотических анальгетиков. Уровень объективного ответа на ГТ (полный ответ, стабилизация, прогрессирование заболевания) оценивали, исходя из рекомендаций ВОЗ, по концентрации ПСА. Как полный ответ определяли два последовательных (с интервалом в 2 нед) снижения уровня ПСА на 50% и более независимо от исходной концентрации. Как прогрессирования было определено нарастание ПСА

( $\geq 0,1$  нг/мл) в трех последовательных измерениях с интервалом в 2 нед. Безопасность лечения оценивали на основе клинических данных, результатов лабораторных тестов, ЭКГ-исследования, проводимого в динамике. При каждом обследовании пациента проводили визуальную оценку места имплантации; кроме того, пациенты заполняли анкету о качестве жизни, эмоциональном, функциональном, физическом статусе, социальном/семейном благополучии. В отдельную подгруппу были выделены пациенты с почечной (клиренс креатинина  $< 60$  мл/мин) или печеночной (II–IV ст.) недостаточностью, выявленной до или после начала лечения. Для оценки фармакокинетики/фармакодинамики гистрелина у 17 пациентов исследовали образцы сыворотки крови до введения имплантата (0) на 5-, 15-, 30-й и 45-й минуте, а также через 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24, 48 и 96 ч. Данные о концентрации гистрелина были обобщены статистически с оценкой  $C_{avg}$  (average concentration), максимальной концентрации, максимума времени, площади под кривой, отношения введения имплантата к подавлению Т.

В начале произошло случайное (по неосторожности) выталкивание имплантата у 7 (5,1%) пациентов. Реимплантация без дальнейших осложнений выполнена троим из них. Таким образом, результаты исследования получены при длительном наблюдении 134 пациентов. Изучение динамики концентрации Т показало, что через неделю после имплантации отмечают ее незначительное повышение (выраженное в меньшей мере, чем в более ранних исследованиях агонистов ГнРГ). Со 2-й недели уровни Т значительно ( $p < 0,0001$ ) снижались и у 30% пациентов достигали уровня кастрации; на 4-й неделе кастрационное снижение Т было достигнуто у всех пациентов. Начиная с этого времени, в течение срока наблюдения (52 нед) средняя концентрация Т составляла  $< 20$  нг/дл (рис. 1а). Результаты совпадали независимо от возраста и стадии РПЖ. Сходную с описанной выше динамику имели уровни ЛГ и ПСА (рис. 1б, в). Отмечали также стойкое (до 60 нед) снижение уровней кислой фосфатазы простаты (до 4,9 нг/мл против базового уровня 135 нг/мл).



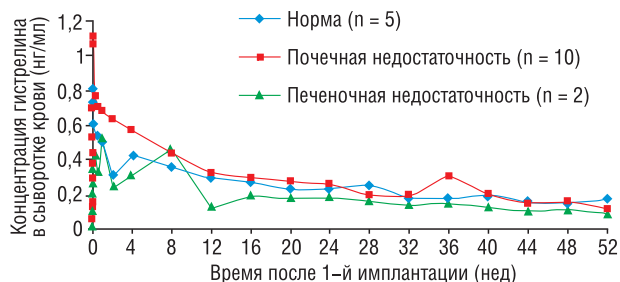


**Рис. 1.** Концентрация уровней Т (а), ЛГ (б) и ПСА (в) в сыворотке крови пациентов с распространенным РПЖ после подкожной имплантации Вантас (50 мг гистрелина ацетата)

Значительное снижение ПСА ( $p < 0,0017$ ) зафиксировано со 2-й недели. К 16-й недели концентрация ПСА уменьшалась у 90% пациентов до среднего уровня 4,43 нг/мл ( $p = 0,0001$ ). Самый низкий уровень ПСА во время лечения составил  $< 1$  нг/мл. К концу наблюдения 78,4% пациентов имели полный ответ по уровню ПСА ( $p < 0,0175$ ), у 10,8% отмечали прогрессию ПСА, из них у 9% наблюдали прогрессирование заболевания (уменьшение массы тела, появление новых очагов опухолевого роста, увеличение размеров опухоли  $> 25\%$ , обструкция уретры, рецидивирующая вторичная анемия).

У более 84% пациентов не было изменений в потребности анальгетиков, только 2 больных увеличили потребление препаратов этой группы. Более 90% пациентов были способны к поддержанию ежедневной деятельности, никто не утратил полностью физическую активность, все пациенты сохранили удовлетворительное качество жизни, не находились в недееспособности или дистрессе по поводу болезни.

В начале исследования у 41 пациента идентифицированы нарушения функции почек и у 1 — печени. В течение наблюдения нарушения функции почек выявлены еще у 14 пациентов, печени — еще у 12. Авторы отмечают, что интерпретация этих данных затруднена в связи с небольшим количеством наблюдений, однако указывают, что у пациентов с почечной недостаточностью отмечали более высокие  $C_{avg}$  (у 30%) и максимальную концентрацию гистрелина (у 40%) в сыворотке крови (рис. 2).



**Рис. 2.** Динамика содержания гистрелина в сыворотке крови после имплантации Вантаса пациентам с распространенным РПЖ в подгруппах: без нарушений функций почек и печени, с нарушением функциональных показателей почек или печени

Как указывалось выше, после 52 нед имплантат Вантас был введен повторно 110 пациентам. Все они имели концентрацию Т в сыворотке кро-

ви  $\leq 50$  нг/дл до реимплантации, спустя 48 и 72 ч после нее, а также на 53-, 56-й и 60-й нед наблюдения. Не повышался после реимплантации и средний уровень ЛГ. Таким образом, повторное введение имплантата не вызывало (в отличие от первой имплантации) краткосрочного повышения уровня исследованных гормонов. Через 2–3 сут после повторной имплантации средняя концентрация гистрелина в сыворотке крови значительно повышалась ( $p < 0,0004$ ). Не было отмечено существенных фармакокинетических отличий у пациентов с недостаточностью функций почек.

Побочные эффекты лечения отмечали у около 80% пациентов (таблица), но ни в одном случае лечение не было прекращено.

Таблица

Осложнение	Количество осложнений, n (%)	Количество осложнений у пациентов с нарушением функции	
		почек, n (%)	печени, n (%)
Гипертермия	90 (65,2)	28 (51,9)	6 (46,2)
Реакция в месте имплантации	24 (17,4)	4 (7,4)	4 (30,8)
Усталость	20 (14,5)	7 (13,0)	3 (23,1)
Снижение функций почек	17 (12,3)	15 (27,8)	1 (7,7)
Запор	15 (10,9)	4 (7,4)	2 (15,4)
Бессонница	12 (8,7)	7 (13,0)	2 (15,4)
Тестикулярная атрофия	8 (5,8)	3 (5,6)	1 (7,7)
Тошнота	8 (5,8)	4 (7,4)	2 (15,4)
Гинекомастия	7 (5,1)	1 (1,9)	0 (0,0)
Эректильная дисфункция	5 (3,6)	1 (1,9)	0 (0,0)
Депрессия	5 (3,6)	2 (3,7)	1 (7,7)
Снижение либидо	4 (2,9)	2 (3,7)	0 (0,0)

Наиболее часто отмечали воспалительную гипертермию — у 65,2% пациентов, из них у 2,2% сильно выраженную; 19 пациентов сообщили о 24 (17,4%) случаях побочных реакций в месте имплантации, в основном о развитии гематом. Большинство таких сообщений связано с использованием ручной техники имплантации или более старых инструментов для имплантации (устройство 2). При использовании инструментов нового поколения, модифицированных с целью избегания выталкивания (устройство 3), подобных осложнений не наблюдали. Как уже отмечалось выше, в 5,1% случаев произошло выталкивание имплантата. Все эти случаи связаны с использованием устройства 2. Иные неблагоприятные эффекты отмечали у 33 пациентов. Случаев смерти, связанных с проводимым лечением, не зафиксировано.

Частота побочных эффектов лечения у пациентов с недостаточностью функций почек и печени не отличалась существенно от группы в целом (см. таблицу). Изредка (в 3 случаях) наблюдали транзиторное увеличение нарушения показателей, характеризующих функцию печени. За время исследования умерло 6 пациентов, 1 — через 30 дней после окончания исследования.

Авторы исследования отмечают, что применение препарата Вантас (агониста ГнРГ гистрелина ацетата в форме имплантата) эффективно для лечения пациентов с поздними стадиями РПЖ, обеспечивает постоянный уровень гистрелина ацетата в сыворот-

## МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОПЫТ

ке крови в течение 1 года, повышает качество жизни пациентов, устраняет субъективные неудобства, связанные с многочисленными инъекциями. Наличие имплантата не препятствует активному образу жизни, включая плавание и работы в саду; его введение и удаление легко выполнимо; удаление имплантата быстро останавливает эффект ГТ, что свидетельствует об обратимых изменениях в гипоталамико-гипофизарно-гонадной оси и гормональной регуляции.

### ЛИТЕРАТУРА

1. **Jemal A, Tiwari RC, Murray T, et al.** Cancer statistics, 2004. *CA Cancer J Clin* 2004; **54**: 8.
2. **Oh WK, Kantoff PW.** Management of hormone refractory prostate cancer current standards and future prospects. *J Urol* 1998; **160**: 1220–9.
3. **Huggins C, Stevens RE, Hodges CV.** Studies on prostate cancer. II. The effects of castration on advanced carcinoma of the prostate gland. *Arch Surg* 1941; **43**: 209–23.
4. **Huggins C, Hodges CV.** Studies on prostate 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.
5. **Clayton RN, Catt KJ.** Gonadotropin-releasing hormone receptors characterization, physiological regulation, and relationship to reproductive function. *Endocr Rev* 1981; **2**: 186–209.
6. **Schally AV, Kastin AJ, Coy DH.** LH-releasing hormone and its analogues: recent basic and clinical investigations. *Int J Fertil* 1976; **21**: 1.
7. **Walsh PC.** Physiologic basis for hormonal therapy in carcinoma of the prostate. *Urol Clin North Am* 1975; **2** (1): 125–40.
8. The Leuprolide Study Group. Leuprolide versus diethylstilbestrol for metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 1984; **311** (20): 1281–6.

9. **Sartor O.** Eligard leuprolide acetate in a novel sustained-release delivery system. *Urology* 2003; **61** (2, Suppl 1): 25–31.

10. **Ascoli M, Segaloff DL.** Adenohypophyseal hormones and their hypothalamic releasing factors. In: Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th ed / Ed by LS Goodman, LE Limbird, PB Milinoff, et al. / New York: McGraw-Hill, 1996: 1377.

11. **Schlegel PN, Kuzma P, Frick J, et al.** Effective long-term androgen suppression in men with prostate cancer using a hydrogel implant with the GnRH agonist histrelin. *Urology* 2001; **58**: 578–82.

12. **Chertin B, Spitz IM, Lindenberg T, et al.** An implant releasing the gonadotropin hormone-releasing hormone agonist histrelin maintains medical castration for up to 30 months in metastatic prostate cancer. *J Urol* 2000; **163**: 838–44.

### EFFICACY AND SAFETY OF HISTRELIN SUBDERMAL IMPLANT IN PATIENTS WITH ADVANCED PROSTATE CANCER

**Summary.** *The results of Histrelin Study Group investigation of efficacy and safety of Vantas «Orion» (subdermal implant of 50 mg of histrelin acetate) in men with advanced prostate cancer (III–IV st.) are analyzed.*

**Key Words:** prostate cancer, hormone therapy, agonists GnRH, histrelin acetate, Vantas, efficacy, safety.

**Адрес для переписки:**

**Адрес Представительства Орион Фарма в Украине**  
04116, Киев, ул. Шолуденко, 3, офис 309  
[www.orionpharma.com.ua](http://www.orionpharma.com.ua)