

КОЛЕСНИКОВ Г. П., РУСАКОВ И. Г., ГРИЦКЕВИЧ А. А., МИШУГИН С. В., ШИРОКОРАД В. И.,
 КИРДАКОВА Н. В., СОКОВ Д. Г., ВОРОНЦОВА А. А.
 KOLESNIKOV G. P., RUSAKOV I. G., GRITSKEVICH A. A., MISHUGIN S. V., SHIROKORAD V. I.,
 KIRDAKOVA N. V., SOKOV D. G., VORONTSOVA A. A.

Опыт лечения гормонозависимого рака предстательной железы антагонистом ЛГРГ дегареликсом

Experience of hormone dependent prostate cancer treatment by luteinising hormone-releasing hormone antagonist degarelix

Цитирование: KOLESNIKOV G. P., RUSAKOV I. G., GRITSKEVICH A. A., MISHUGIN S. V., SHIROKORAD V. I. et al. Experience of hormone dependent prostate cancer treatment by luteinising hormone-releasing hormone antagonist degarelix. *Malignant Tumours* 2016; 1: XX–XX.

DOI: 10.18027/2224–5057–2016–1-XX–XX

Резюме

В оригинальной публикации представлены результаты Московской исследовательской программы по оценке эффективности и переносимости антагониста ЛГРГ дегареликса у больных РПЖ, получавших медикаментозное лечение в профильных амбулаторно-поликлинических учреждениях г. Москвы. Всего в исследование было включено 307 пациентов, которые были распределены на 3 группы: 1-я (n=174) – больные РПЖ с прогрессированием болезни после радикального лечения (простатэктомия, лучевая терапия) без кардиоваскулярной патологии в анамнезе; 2-я (n=92) – пациенты, имеющие РПЖ и сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе; 3-я (n=41) – больные РПЖ с ранней кастрационной рефрактерностью, возникшей на фоне непрерывной гормональной терапии агонистами ЛГРГ. Во всех группах дегареликс назначался в стандартном терапевтическом режиме (240 мг/80 мг). Дегареликс был эффективен во всех группах наблюдения, что проявлялось снижением ПСА на фоне годичного приема препарата, высоким контролем кастрационного уровня тестостерона. Терапия дегареликсом позволила увеличить время до назначения химиотерапии (до 12 месяцев) в определенной группе пациентов с биохимическим прогрессированием на фоне приема аналогов ЛГРГ. Переносимость дегареликса была хорошей даже у пациентов с клинически значимой кардиоваскулярной патологией в анамнезе. В 4% случаев наблюдались значимые реакции в месте введения препарата после введения стартовой дозировки.

Abstract

Moscow developmental program results on assessment of luteinizing hormone-releasing hormone (gonadotrophin-releasing hormone) antagonist degarelix efficacy and tolerance in patients with prostate cancer received drug treatment in specialized outpatient polyclinic institutions of Moscow are provided in the original publication. In total 307 patients were included in the study and assigned in 3 groups: 1st (n=174) – patients with progressing prostate cancer after radical treatment (prostatectomy, radiation therapy); 2d (n=92) – patients with prostate cancer had cardiovascular diseases in history; 3d (n=41) – patients with prostate cancer with early castration refractivity occurred on the background of continuous hormone therapy by luteinizing hormone-releasing hormone antagonists. In all groups degarelix was prescribed in standard therapeutic regimen (240 mg/80 mg). Degarelix was effective in all test groups that was manifested by PSA level decrease on the background of one-year drug treatment, high control of testosterone castration level. Treatment by degarelix allowed increasing time before chemotherapy prescription (up to 12 months) in certain group of patients with biochemical progression on the background of luteinizing hormone-releasing hormone analogues administration. Degarelix tolerance was good even in patients with clinically significant cardiovascular pathology in history. In 4% of cases significant reactions were observed in the injection site after start dose administration.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

рак предстательной железы, дегареликс, сердечно-сосудистая патология

KEY WORDS

prostate cancer, degrelix, cardiovascular pathology

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Колесников Геннадий Петрович – д.м.н., профессор, зав. отделением поликлинической онкоурологии МГОБ № 62, Московская область, Красногорский район, e-mail: kolesnikovgp@mail.ru

Русаков Игорь Георгиевич – д.м.н., профессор, главный научный сотрудник МНИОИ им. П. А. Герцена, Москва, e-mail: igorrusakov@mail.ru

Грицкевич Александр Анатольевич – к.м.н., старший научный сотрудник урологического отделения Института хирургии им. А. В. Вишневского, Москва, e-mail: grekaa@mail.ru

Мишугин Сергей Владимирович – к.м.н., зав. отделением онкоурологии Городской клинической больницы № 57, Москва, e-mail: sergeymishugin@yandex.ru

Широкоград Валерий Иванович – д.м.н., зав. отделением онкоурологии МГОБ № 62, Московская область, Красногорский район, e-mail: shirokorad@bk.ru

Кирдакова Наталья Васильевна – зав. онкоурологическим отделением поликлиники ОД 1, Москва, e-mail: okd1@zdrav.mos.ru

Соков Дмитрий Геннадьевич – к.м.н., врач онкоуролог, ОД 1, Москва, e-mail: sokov77@mail.ru

Воронцова Алла Александровна – врач – онкоуролог, ОД 4, Москва, e-mail: info@od4.mosgorzdrav.ru

CONTACT INFORMATION

Gennadii Petrovich Kolesnikov – MD, professor, Head of Polyclinic Oncology Department of Moscow City Oncology Hospital No.62, Krasnogorskii District, Moscow Oblast, e-mail: kolesnikovgp@mail.ru

Igor Georgievich Rusakov – MD, professor, Chief Researcher of P. A. Hertzen Moscow Scientific and Research Oncological Institute, Moscow, e-mail: igorrusakov@mail.ru

Alexander Anatolyevich Gritskevich – Candidate of Medicine, Senior Researcher of Urology Department of A. V. Vishnevskii Surgery Institute, Moscow, e-mail: grekaa@mail.ru

Sergei Vladimirovich Mishugin – Candidate of Medicine, Head of Oncology Department of City Clinical Hospital No.57, Moscow, e-mail: sergeymishugin@yandex.ru

Valerii Ivanovich Shirokorad – MD, Head of Oncology Department of Moscow City Oncology Hospital No.62, Krasnogorskii Region, Moscow Oblast, e-mail: shirokorad@bk.ru

Natalya Vasilievna Kirdakova – Head of Oncology Department of Polyclinics under Oncology Dispensary No.1, Moscow, e-mail: okd1@zdrav.mos.ru

Dmitrii Gennadievich Sokov – Candidate of Medicine, Oncologist, Oncology Dispensary No.1, Moscow, e-mail: sokov77@mail.ru

Alla Alexandrovna Vorontsova – Oncologist, Oncology Dispensary No.4, Moscow, e-mail: info@od4.mosgorzdrav.ru

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время проблема безопасной гормональной терапии больных раком предстательной железы (РПЖ) занимает одно из ведущих мест по ряду причин [2, 3, 5, 6, 7]. Во-первых, чаще всего это пациенты пожилого возраста, отягощенные кардиоваскулярной патологией или факторами риска развития заболеваний сердца или сосудов (курение, метаболические расстройства, избыточная масса тела). Во-вторых, гормональная терапия, назначенная в непрерывном режиме, в большинстве случаев является единственной доступной терапевтической опцией для по-

жилых пациентов с местно-распространенной или метастатической формами РПЖ.

По данным международных исследований гормональная терапия РПЖ аналогами лютеинизирующего гормона (ЛГРГ) может привести к развитию сахарного диабета, сердечно-сосудистых заболеваний, инфаркта миокарда и других осложнений в том случае, если врачом не была учтена сопутствующая патология, не был уточнен анамнез имеющихся у пациента симптомов, отражающих уровень компенсации сердечной деятельности, не проводилась до начала лечения оценка лабораторных показателей крови, преимущественно глю-

козы, холестерина, липопротеидов низкой плотности, триглицеридов [4].

По предварительным оценкам экспертов примерно половина пациентов (50%), страдающих РПЖ, имеют заболевания сердца в анамнезе. Некоторые носят компенсаторный характер, характеризуются стабильным течением, минимальными рисками развития осложнений. Однако уже после непродолжительного курса инъекций агонистов ЛГРГ у больных РПЖ с заболеваниями сердца в анамнезе происходит срыв компенсаторных механизмов, обуславливающих стабильное функционирование сердечно-сосудистой системы, достигнутое в результате адекватной вазотропной терапии.

В настоящее время известно, что у мужчин с сердечно-сосудистыми заболеваниями, нуждающихся в проведении андрогендепривационной терапии, лечение антагонистом ЛГРГ дегареликсом снижает риск развития серьезных ССО или смерти более чем на 50%. Проведенные клинические исследования позволяют рассматривать дегареликс как препарат выбора для первой линии гормональной терапии больных РПЖ при наличии сопутствующей кардиоваскулярной патологии в анамнезе [1].

Особый интерес вызывают результаты исследования, продемонстрировавшего возможность применения дегареликса у больных кастрационно-рефрактерным РПЖ. На основании данных международного исследования был сделан вывод о том, что терапия дегареликсом эффективна при возникновении начальных проявлений кастрационной рефрактерности у больных РПЖ с подтверждением биохимического прогрессирования [5].

Эти результаты значимы для клинической онкоурологии и представляют реальный практический интерес в существующих экономических условиях Российского Здравоохранения. Важно отметить, что такие фармакоэкономические преимущества медикаментозной терапии РПЖ, как снижение затрат на сопроводительную терапию, возможность дополнительного контроля опухоли без использования высоко затратных схем химиотерапии кастрационно-рефрактерного РПЖ, при условии адекватной эффективности и низкой частоты развития токсических эффектов, должны быть дополнительно проанализированы с учетом потребностей реальной клинической практики. В данной статье в отличие от предыдущей публикации [8], отражающей полугодовые результаты применения дегареликса, проанализированы и представлены результаты годичной терапии дегареликсом у 307 больных РПЖ с наличием или без кардиоваскулярной патологии в анамнезе, с диагностированной начальной кастрационной рефрактерностью примерно у 15% пациентов, получивших годичную терапию дегареликсом в рамках исследовательской программы.

Московское наблюдательное исследование позволило получить достоверные сведения о преимуществах назна-

чения дегареликса в рутинной клинической практике, проанализировать данные о распространенности сердечно-сосудистой патологии в популяции больных с распространенными формами РПЖ.

Наблюдательная программа, инициированная Московскими исследователями, проведена впервые в России, вместе с тем ее исследовательские задачи базировались на данных многоцентровых рандомизированных исследований, выполненных в соответствии с международными требованиями, предъявляемыми к планированию, мониторингу и анализу результатов клинического исследования.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить клиническую эффективность и переносимость антагониста ЛГРГ дегареликса у пациентов с верифицированным раком предстательной железы в трех группах: 1. У больных после радикальных методов лечения, не получавших ранее гормональной терапии; 2. С сопутствующими кардиологическими и сосудистыми заболеваниями; 3. У больных с прогрессированием болезни на фоне приема агонистов ЛГРГ (смена гормонального препарата).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В 2014–2015 гг. в онкологических диспансерах г. Москвы № 1, 3, 4, 5, поликлинике онкологической больницы № 62, а также онкоурологических отделениях городских поликлиник 150, 218 и 152 (Зеленоград) проведена исследовательская программа по оценке эффективности и переносимости дегареликса у пациентов РПЖ в рутинной клинической практике, результаты которой представлены ниже.

Всего включено в анализ 307 пациентов, которые распределены на 3 группы:

- I. (n=174) – больные РПЖ с прогрессированием болезни после радикального лечения (простатэктомия, лучевая терапия) без кардиоваскулярной патологии в анамнезе
- II. (n=92) – пациенты, имеющие РПЖ и сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе
- III. (n=41) – больные РПЖ с ранней кастрационной рефрактерностью, возникшей на фоне непрерывной гормональной терапии агонистами ЛГРГ.

Морфологически у всех пациентов подтвержден рак предстательной железы. Степень злокачественности рака по показателю Глисона: у 29%, 8–10 – низкодифференцированные опухоли; у 52%, 7 – умеренно-дифференцированные опухоли и у 19%, 6 и менее – высокодифференцированные опухоли.

Возраст пациентов от 57 до 82 лет, средний $69 \pm 7,19$. Среднее значение ПСА (простатспецифический антиген)



Рис. 1. Эффективность дегареликса в группе пациентов с прогрессией РПЖ после радикального лечения, ранее не получавших гормональной терапии

до начала лечения дегареликсом $72 \pm 5,2$ нг/мл. Уровень тестостерона сыворотки крови до стартовой дозы дегареликса в среднем $2,43 \pm 0,4$ нг/мл.

По стадиям рака пациенты распределились следующим образом: локализованный 24 (8%), местно-распространенный 168 (55%), метастатический 115 (37%).

Наибольший интерес для нас представляла третья группа пациентов с прогрессией по ПСА на агонистах ЛГРГ и развивающейся кастрационной резистентностью (41 пациент), которая характеризовалась следующими показателями: средний возраст $64 \pm 4,09$ года, среднее значение ПСА до перевода на дегареликс $63 \pm 3,7$ нг/мл, тестостерон среднее значение $2,69 \pm 0,4$ нг/мл, балл по Глисону 8–10 – низкодифференцированные опухоли 51%, 7 – умеренно-дифференцированные 45%, менее 6 – высокодифференцированные 4%. У всех пациентов этой группы имелись метастазы – в кости у 38 (94%), лимфатические узлы у 41 (100%). Выраженная и манифестированная сопутствующая патология в целом во всех группах следующая: артериальная

гипертензия – в 17% случаев, ишемическая болезнь сердца – в 31%, в 7% – желудочковая экстрасистолия, у 8 пациентов в анамнезе инсульта, у одного инфаркт миокарда. Метаболические нарушения – сахарный диабет (12%), гиперхолестеринемия (19%), заболевания желудочно-кишечного тракта (23%). У 2-х больных ХПН, у 1-го – рак почки. Симптомы нижних мочевых путей до лечения: ноктурия 32%, затрудненное мочеиспускание 24%, поллакиурия 21%, недержание мочи 13%, болезненное мочеиспускание 7%, другие симптомы < 5%. IPSS > 13 баллов – более чем у 60% больных.

Результаты лечения в каждой из групп оценивались через год терапии дегареликсом.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Эффективность лечения дегареликсом в течение года в группах представлена на рисунках 1–3.



Рис. 2. Эффективность дегареликса в группе пациентов, имеющих сердечно-сосудистые заболевания

Из представленных на рис. 1 данных видно, что в группе пациентов с прогрессией РПЖ после радикальных методов лечения за 12 месяцев терапии дегареликсом получено снижение уровня ПСА со среднего 72 нг/мл до 16 нг/мл (на 67,8%) и снижение уровня тестостерона крови с 2,6 до 0,4 нг/мл, что ниже его кастрационного уровня (0,5 нг/мл), разница обоих показателей статистически достоверна.

Как видно на рис. 2, в группе пациентов с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями за 12 месяцев терапии дегареликсом отмечено снижение уровня ПСА со среднего показателя 56 нг/мл до 7 нг/мл (на 77,5%) и уменьшение тестостерона с 2,2 нг/мл до 0,3 нг/мл, разница показателей статистически достоверна. В группе пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе не было отмечено усиления или учащения кардиологической симптоматики, не было необходимости в отмене терапии дегареликсом или переводе пациента на другое лечение. Неблагоприятный исход наблюдался только в 1 случае, пациент умер от прогрессирующей хронической

сердечной недостаточности (в анамнезе имел инфаркт миокарда, хроническую сердечную недостаточность в стадии декомпенсации до лечения).

Важно отметить высокую переносимость годичной гормональной терапии дегареликсом у больных РПЖ с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе, принимая во внимание обеспокоенность международного сообщества специалистов в области онкоурологии, основанную на рекомендациях Управления по контролю за продуктами и лекарствами (FDA) по предупреждению и управлению рисками сердечно-сосудистых осложнений на фоне полугодовой или годичной гормональной терапии (агонисты ЛГРГ, эстрогены и т.д.) карциномы простаты.

Представленные на рис. 3 данные по динамике ПСА в группе пациентов, показавших прогрессирование по ПСА на агонистах ЛГРГ и переведенных на дегареликс, демонстрируют, что за 12 месяцев лечения получено достоверное снижение среднего показателя ПСА с 63 нг/мл до 38 нг/мл



Рис. 3. Эффективность дегареликса в группе пациентов, начавших прогрессировать на агонистах ЛГРГ

(на 40%). В 3-й группе пациентов не представлялось возможным достоверно оценить концентрации тестостерона на фоне курсовых инъекций дегареликса. Количество тестостероновых измерений в условиях амбулаторного наблюдения пациентов 3-й группы оказалось недостаточным для проведения статистической обработки и анализа полученных данных.

При детальном анализе 3-й группы отмечено, что в 65% (n=27) случаев после перевода пациентов на дегареликс по причине прогрессии на агонистах ЛГРГ был получен положительный эффект, что проявлялось стабилизацией ПСА у 18 пациентов или его значимым снижением у 9 пациентов через год терапии. В 35% (n=14) случаев назначение дегареликса сопровождалось дальнейшим прогрессированием болезни, в среднем через 2–3 месяца после первой инъекции препарата. Далее у этих пациентов подтверждалась кастрационная резистентность, что требовало пересмотра режима лечения, назначения препаратов медикаментозной терапии КРРПЖ

(кастрационно-резистентного рака предстательной железы) на фоне продолжающейся гормональной терапии дегареликсом в поддерживающей курсовой дозировке (80 мг).

Клинически через 12 месяцев терапии дегареликсом отмечалось в целом во всех группах значимое уменьшение симптомов нарушений мочеиспускания и выраженности дизурических явлений и снижение баллов по шкале IPSS в среднем с 13 до 7, что, вероятно, положительным образом сказывалось на качестве жизни пациентов, их повседневной активности, желании больных РПЖ продолжать рекомендованное гормональное лечение дегареликсом.

Переносимость дегареликса в целом была хорошей, включая местную реакцию на введение стартовой дозы препарата, о чем следует предварительно информировать пациента, ссылаясь на информацию из инструкции по медицинскому применению препарата, клинические рекомендации по профилактике и лечению реакций в ме-

сте введения препарата. Редко (в 4% случаев) отмечались значимые реакции в месте введения препарата (покраснение, припухлость, боль), которые возникали в основном после стартовой инъекции дегареликса (240 мг), кратковременный прием НПВС позволял купировать местные реакции.

ВЫВОДЫ

- Дегареликс был эффективен во всех группах наблюдения, что проявлялось снижением ПСА на фоне приема препарата, высоким контролем кастрационного уровня тестостерона
- Переносимость дегареликса была хорошей даже у пациентов с клинически значимой сердечно-сосудистой патологией в анамнезе
- Терапия дегареликсом позволяет увеличить время до назначения химиотерапии (до 12 месяцев) в определенной группе пациентов с биохимическим прогрессированием на фоне приема аналогов ЛГРГ

- В 4% случаев наблюдались значимые реакции в месте введения препарата после введения стартовой дозировки, о вероятности которой пациент должен быть предупрежден заранее.

Коллектив авторов выражает благодарность и искреннюю признательность непосредственным участникам и координаторам Московской исследовательской программы: Ланкиной Ларисе Владимировне – врач – онкоуролог, ОД 5, Москва; Айвазову Магамеду Таджибовичу – врач – онкоуролог, ОД 4, Москва; Бабаеву Эдуарду Рафаиловичу – врач – онкоуролог, ОД 4, Москва; Виноградскому Александру Григорьевичу – врач – онкоуролог, ОД 3, Москва; Меских Алексею Валериевичу – врач – онкоуролог, ОД 3, Москва; Матурову Михаилу Ренатовичу – врач – онкоуролог, ОД 3, Москва; Апольской Надежде Александровне – врач – онкоуролог, городская поликлиника № 218, Москва; Гудковой Ирине Евгеньевне – врач – онколог, ГБУЗ «ТГБ ДЗМ», взрослая поликлиника, Троицк; Шихову Сабиру Дженатановичу – врач – онкоуролог, Городская поликлиника № 152, Зеленоград.

ЛИТЕРАТУРА • REFERENCES

1. Albertsen P. C., Klotz L., Tombal B. et al. Cardiovascular Morbidity Associated with Gonadotropin Releasing Hormone Agonists and an Antagonist. *Eur Urol* 2014;65:565–73.
 2. Anderson J., Abrahamsson P. A., Crawford D., et al. Management of advanced prostate cancer: can we improve on androgen deprivation therapy. *BJU Int* 2008;101:1497–1501.
 3. Bosco C, et al. *Eur Urol* 2014, in press materials.
 4. Gandaglia G, et al. *Clin Genitourin Cancer*. 2015;13(3): 123–30.
 5. Keating, et al. *J Natl Can Inst* 2010;102:39–46.
 6. Kurt Miller Efficacy of degarelix in prostate cancer patients following failure on luteinizing hormone-releasing hormone agonist treatment: results from an open-label, multicentre, uncontrolled, phase II trial (CS27). *Ther Adv Urol* 2015, Vol. 7(3) 105–115.
 7. Nanda A, et al. *JAMA* 2009;302:866–73; 4.
 8. Mottet N, et al. 2014 EAU Guidelines on prostate cancer.
 9. Мишугин С. В., Колесников Г. П., Широкопад В. И. Результаты Российского проспективного исследования по оценке эффективности и переносимости дегареликса у больных раком предстательной железы. *Онкология. Журнал им. П. А. Герцена*, 1, 2015, 45–49.
- S. V. Mishugin, G. P. Kolesnikov, V. I. Shirokorad Results of Russian Prospective Study for Assessment of Degarelix Efficacy and Tolerance in Patients with Prostate Cancer. *P. A. Herten Oncology. Journal*, 1, 2015, 45–49.