

Наблюдательное многоцентровое исследование по оценке эффективности и безопасности терапии больных раком предстательной железы с применением препарата дегареликс® в реальной клинической практике

К.М. Ньюшко^{1,2}, Б.Я. Алексеев^{1,2}, В.М. Перепухов¹, И.М. Шевчук^{1,2}, В.А. Атдугев³, А.Б. Здобников⁴, В.Б. Венскель⁵, Э.В. Гурин⁶, А.В. Еременко⁷, И.В. Белов⁸, В.Д. Гаврилова⁹, Р.М. Исмаков⁹, Д.Г. Прохоров¹⁰, Р.В. Никитин¹¹, Е.А. Усынин¹², Е.И. Копыльцов¹³, О.В. Леонов¹³, А.О. Леонова¹³

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3;

²Медицинский институт непрерывного образования ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств»; Россия, 125080 Москва, Волоколамское шоссе, 11;

³ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России; Россия, 603950 Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1;

⁴БУЗ ВО «Воронежский областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 394036 Воронеж, ул. Вайцеховского, 4;

⁵ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 400138 Волгоград, ул. им. Землячки, 78;

⁶ГБУЗ ЯО «Областная клиническая онкологическая больница»; Россия, 150054 Ярославль, ул. Чкалова, 4а;

⁷КГБУЗ «Краевой клинический центр онкологии»; Россия, 680042 Хабаровск, Воронежское шоссе, 164;

⁸ГБУЗ «Сахалинский областной онкологический диспансер»; Россия, 693010 Южно-Сахалинск, ул. Горького, 3;

⁹ГБУЗ «Оренбургский областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 460021 Оренбург, пр-кт Гагарина, 11;

¹⁰ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., 70;

¹¹ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» Минздрава Краснодарского края; Россия, 350040 Краснодар, ул. Дмитрова, 14б;

¹²ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; Россия, 634009 Томск, Кооперативный пер., 5;

¹³БУЗ ОО «Клинический онкологический диспансер»; Россия, 644013 Омск, ул. Завертяева, 9, корп. 1

Контакты: Кирилл Михайлович Ньюшко Kirandja@yandex.ru

Введение. Рак предстательной железы (РПЖ) является актуальным заболеванием и частой онкологической патологией у мужчин. Основные методы радикального лечения больных РПЖ – радикальная простатэктомия и лучевая терапия. Радикальная простатэктомия – наиболее часто применяемый метод терапии у больных локализованным РПЖ. Адъювантная гормональная терапия после хирургического лечения является стандартным методом лечения больных с наличием лимфогенных метастазов. В то же время стандартным подходом к терапии пациентов с наличием метастатического РПЖ считается комбинированная терапия с применением кастрации (медикаментозной с использованием аналогов или антагонистов лютеинизирующего гонадотропин-рилизинг-гормона (ЛГРГ) или хирургической в комбинации с химиотерапией доцетакселом или антиандрогенами новой генерации (энзалутамид или апалутамид)). В многочисленных исследованиях продемонстрирована важность достижения минимальных значений уровня тестостерона на всех этапах проведения лекарственной терапии у больных РПЖ. Также было показано, что применение аналогов ЛГРГ может быть менее действенным, чем использование антагонистов ЛГРГ (дегареликса), в отношении эффективности супрессии уровня тестостерона. Таким образом, проведение исследования, направленного на изучение эффективности супрессии уровня тестостерона с использованием антагонистов ЛГРГ в различных клинических ситуациях и популяциях больных в реальной клинической практике, является весьма актуальной задачей.

Цель исследования – оценить эффективность и безопасность кастрационной терапии с применением препарата дегареликс в реальной клинической практике и в различных клинических ситуациях.

Материалы и методы. Объектом наблюдательного неинтервенционного исследования стали 132 больных РПЖ из 13 онкологических центров России, которым проводили терапию с использованием препарата дегареликс. Исследование являлось неинтервенционным (наблюдательным), ретроспективно-проспективным, открытым, много-

центровым и нерандомизированным. В соответствии с дизайном исследования в зависимости от клинической ситуации больных распределили на 3 группы: группа А ($n = 52$; 39,4 %) – больные с первично выявленным метастатическим гормоночувствительным РПЖ, которым показано проведение комбинированного лекарственного лечения с применением кастрационной терапии в качестве одного из компонентов; группа В ($n = 43$; 32,6 %) – больные, которым проведено комбинированное гормонотерапевтическое лечение; группа С ($n = 37$; 28 %) – больные, перенесшие хирургическое лечение, с наличием метастазов в лимфатических узлах, выявленных по результатам планового морфологического исследования.

Результаты и заключение. Продемонстрированы высокая эффективность андрогендепривационной терапии с применением препарата дегареликс в отношении супрессии нативного уровня тестостерона и уровня простатического специфического антигена у больных с первично выявленным метастатическим и местно-распространенным РПЖ в различных клинических вариантах, а также низкая токсичность и удовлетворительная переносимость данного варианта гормонального лечения.

Ключевые слова: рак предстательной железы, андрогендепривационная терапия, кастрационный уровень тестостерона, дегареликс, антагонист лютеинизирующего гонадотропин-рилизинг-гормона

Для цитирования: Ньюшко К.М., Алексеев Б.Я., Перепухов В.М. и др. Наблюдательное многоцентровое исследование по оценке эффективности и безопасности терапии больных раком предстательной железы с применением препарата дегареликс® в реальной клинической практике. Онкоурология 2022;18(2):102–110. DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-2-102-110

An observational multicenter study to evaluate the efficacy and safety of degarelix® for prostate cancer in routine clinical practice

K.M. Nyushko^{1,2}, B.Ya. Alekseev^{1,2}, V.M. Perepukhov¹, I.M. Shevchuk^{1,2}, V.A. Atduev³, A.B. Zdobnikov⁴, V.B. Venskel⁵, E.V. Gurin⁶, A.V. Eremenko⁷, I.V. Belov⁸, V.D. Gavrilova⁹, R.M. Ismakov⁹, D.G. Prokhorov¹⁰, R.V. Nikitin¹¹, E.A. Usinin¹², E.I. Kopyltsov¹³, O.V. Leonov¹³, A.O. Leonova¹³

¹National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

²Medical Institute of Continuing Education, Moscow State University of Food Production; 11 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125080, Russia;

³Privolzhsky Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 10/1 Minina i Pozharskogo Ploshchad', Nizhniy Novgorod 603950, Russia;

⁴Voronezh Regional Clinical Oncology Dispensary; 4 Vaytsekhovskogo St., Voronezh 394036, Russia;

⁵Volgograd Regional Clinical Oncology Dispensary; 178 Zemlyachki St., Volgograd 400138, Russia;

⁶Regional Clinical Oncology Hospital; 4a Chkalova St., Yaroslavl 150054, Russia;

⁷Regional Clinical Center of Oncology; 164 Voronezhskoe Shosse, Khabarovsk 680042, Russia;

⁸Sakhalin Regional Oncology Dispensary; 3 Gorkogo St., Yuzhno-Sakhalinsk 693010, Russia;

⁹Orenburg Regional Clinical Oncology Dispensary; 11 Prospekt Gagarina, Orenburg 460021, Russia;

¹⁰A.M. Granov Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies, Ministry of Health of Russia; 70 Leningradskaya St., Pesochnyy, Saint Petersburg 197758, Russia;

¹¹Clinical Oncology Dispensary No. 1, Ministry of Health of Krasnodar Region; 146 Dimitrova St., Krasnodar 350040, Russia;

¹²Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences; 5 Kooperativny Pereulok, Tomsk 634009, Russia;

¹³Omsk Clinical Oncological Dispensary; Build. 1, 9 Zavertyaeva St., Omsk 644013, Russia

Contacts: Kirill Mihaylovich Nyushko Kirandja@yandex.ru

Background. Prostate cancer (PCa) is an actual disease and a frequent oncological pathology in men. The main methods of radical treatment of patients with PCa are radical prostatectomy and radiation therapy. Radical prostatectomy is the most commonly used method of therapy in patients with localized PCa. Adjuvant hormone therapy after surgical treatment is the standard method of therapy in patients with the presence of lymph node metastases. At the same time, the standard approach of treatment of patients with metastatic PCa is combination therapy with medical (using of analogues or antagonists of luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) or surgical castration in combination with chemotherapy with docetaxel or new generation antiandrogens (enzalutamide or apalutamide)).

Numerous studies have demonstrated the importance of achieving minimum testosterone levels at all stages of drug therapy in patients with PCa. It has also been shown that the use of LHRH analogues may be less effective to the use of LHRH antagonists (degarelix) in relation to the effectiveness of testosterone suppression. Thus, conducting a study aimed at studying the effectiveness of testosterone suppression using LHRH antagonists in various clinical situations and patient populations in real clinical practice is a very actual task.

Aim. To evaluate the effectiveness and safety of castration therapy using degarelix in real clinical practice and in various clinical situations.

Materials and methods. The object of an observational non-interventional study was 132 patients with PCa from 13 cancer centers of Russian Federation who were treated with LHRH antagonist degarelix. The study was non-interventional (observational), retrospectively-prospective, open multicenter and not randomized. In accordance with the design of the study, depending on the clinical situation, patients were divided into 3 groups: group A ($n = 52$; 39.4 %) – patients with primary metastatic hormone-sensitive PCa, who were shown to undergo combined drug treatment with castration therapy as one of the components; group B ($n = 43$; 32.6 %) – patients, who underwent combined hormonal and radiation treatment (ADT + radiation therapy); group C ($n = 37$; 28 %) – patients who underwent surgical treatment (radical prostatectomy with extended PLND) with the presence of metastases in the lymph nodes identified by the results of a morphological examination (pN1).

Results and conclusion. As a result of a non-interventional observational study, high efficacy of androgen-deprivation therapy with the use of degarelix was demonstrated in relation to the suppression of testosterone and PSA in patients with primary metastatic and locally advanced PCa in various clinical situations, as well as low toxicity and satisfactory tolerability of this variant of hormonal treatment.

Keywords: prostate cancer, androgen-deprivation therapy, castration level of testosterone, degarelix, luteinizing hormone-releasing hormone antagonist

For citation: Nyushko K.M., Alekseev B.Ya., Perepukhov V.M. et al. An observational multicenter study to evaluate the efficacy and safety of degarelix® for prostate cancer in routine clinical practice. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2022;18(2):102–10. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-2-102-110

Обзор литературы

Рак предстательной железы (РПЖ) является актуальным заболеванием и частой онкологической патологией у мужчин. РПЖ занимает 2-е место в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями мужского населения России и составляет 14,3 %. У мужчин в возрасте старше 60 лет этот показатель увеличивается до 18,5 %. В 2020 г. в России выявлено более 40 тыс. новых случаев РПЖ, при этом средний возраст мужчин с впервые выявленным заболеванием составил 64,4 года. Удельный вес больных РПЖ IV стадии также постоянно увеличивается: в 2019 г. он составил 18,7 %, в 2020 г. – 20,6 % [1].

Стандарт лечения распространенных форм РПЖ на сегодняшний день – гормональная терапия. В 1941 г. С. Huggins и С.V. Hodges описали влияние тестостерона на клетки РПЖ, на основе чего была предложена хирургическая кастрация больных, страдающих РПЖ [2]. В 80-х годах прошлого века в клинической практике стали широко применяться лекарственные препараты для химической кастрации (андрогендепривационной терапии) – агонисты лютеинизирующего гонадотропин-рилизинг-гормона (ЛГРГ) [3]. Одними из явных недостатков агонистов ЛГРГ являются резкое увеличение уровня тестостерона при первом введении и потенциальные всплески повышения уровня тестостерона при повторных введениях, что может привести к обострению клинических симптомов РПЖ и задержке достижения кастрационного уровня простатического специфического антигена (ПСА).

Цетрореликс стал первым антагонистом ЛГРГ, показавшим положительный терапевтический эффект у больных РПЖ. Затем для лечения РПЖ стали применять абареликс, однако из-за вызываемых им системных аллергических реакций, которые были связаны

с высвобождением гистамина, препарат не получил популярности при клиническом использовании [4]. В 2008 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA), а затем в 2009 г. Европейское агентство по лекарственным средствам (ЕМА) одобрили к применению антагонист ЛГРГ 3-го поколения дегареликс для лечения пациентов с распространенным РПЖ [5]. Механизмом действия антагонистов ЛГРГ является конкурентное связывание рецепторов ЛГРГ гипофиза, что вызывает их блокировку, тем самым немедленно останавливая их секреторную функцию и потенциализирующего и фолликулостимулирующего гормонов. Это в свою очередь сразу приводит к подавлению тестостерона, при этом отсутствуют первоначальная стимуляция и эффект вспышки [6].

Дегареликс вводится подкожно, что создает депо геля, из которого препарат высвобождается в кровоток в 2 фазы [7]. В 1-й короткой фазе происходит быстрое высвобождение лекарственного вещества. Во 2-й фазе медленного высвобождения период полураспада дегареликса в плазме крови составляет несколько недель [8, 9]. J. Frampton и соавт. сообщили, что у пациентов с РПЖ после первого введения 240 мг дегареликса подкожно максимальная концентрация (C_{max}) препарата составила 66 нг/мл, площадь под кривой концентрация–время (день 0–28) – 635 нг/мл/сут, среднее время до достижения C_{max} – 40 ч. Средний конечный период полувыведения для начальной и поддерживающей доз составил 43 и 28 дней соответственно. Коррекция дозы не требуется у пациентов пожилого возраста или у пациентов с почечной или печеночной недостаточностью легкой или средней степени тяжести [7].

Во II фазе клинических исследований дегареликса, в которых оценивались эффективность и безопасность препарата, участвовали центры Европы, США и Японии.

В исследовании М. Gittelman и соавт. 127 пациентов с РПЖ получили начальную дозу 200 мг дегареликса с последующим введением 60 мг или 80 мг ежемесячно в течение 1 года. Снижение уровня тестостерона до $\leq 0,5$ нг/мл было достигнуто у 88 % больных после 1-го месяца введения препарата. Уровень тестостерона $\leq 0,5$ нг/мл поддерживался у 93 и 98 % пациентов, получивших 60 и 80 мг препарата соответственно в течение всего года проведения гормональной терапии [10].

В исследовании Н. van Roppel и соавт. с участием 187 пациентов сравнивалась начальная доза дегареликса 200 и 240 мг с последующим ежемесячным введением 80, 120 или 160 мг. На 3-й день после введения препарата уровень тестостерона $\leq 0,5$ нг/мл был достигнут у 88 % пациентов, получивших 200 мг дегареликса, и у 92 % пациентов, получивших 240 мг. При использовании поддерживающей дозы 160 мг ежемесячно уровень тестостерона $\leq 0,5$ нг/мл определялся у 100 % больных. Во всех случаях среднее время до снижения уровня ПСА на 90 % составило 8 нед. Снижение уровня ПСА на 97–98 % через 1 год после начала гормональной терапии отмечалось у всех больных, кроме 1 пациента, получившего начальную дозу 200 мг препарата и поддерживающие дозы 80 мг 1 раз в месяц в течение года [11].

С. Ozono и соавт. исследовали эффективность и безопасность дегареликса с первоначальной дозой 240 мг и последующими ежемесячными введениями 160 мг или 80 мг. В исследовании участвовали 273 пациента с РПЖ любой стадии. Уровень тестостерона $\leq 0,5$ нг/мл был достигнут в 99,3 и 98,5 % случаев соответственно. По критериям оценки ответа солидных опухолей RECIST наилучшие общие показатели составили 71,4 % (20/28) и 72,7 % (16/22) соответственно. Досрочно из-за нежелательных явлений (НЯ) прекратили участие в исследовании 18 (6,6 %) пациентов. Наиболее частыми НЯ были реакции в месте инъекции, приливы, назофарингит, увеличение массы тела и лихорадка [12].

В исследовании III фазы CS21 L. Klotz и соавт. сравнивали эффективность дегареликса в дозах 240/80 и 240/160 мг и лейпролида в дозе 7,5 мг. Снижение уровня тестостерона до $\leq 0,5$ нг/мл наблюдалось в 97,2; 98,3 и 96,4 % случаев соответственно. Через 3 дня после начала гормональной терапии уровень тестостерона до $\leq 0,5$ нг/мл отмечен у 96,1; 95,5 и 0 % пациентов соответственно. Средние уровни ПСА через 14 и 28 дней были значительно ниже в группах пациентов, получавших дегареликс, чем в группе лейпролида ($p < 0,001$). Уровень тестостерона оставался $\leq 0,5$ нг/мл с 28-го по 364-й день. Полученные результаты позволили сделать вывод о том, что дегареликс подавляет уровень тестостерона быстрее, чем лейпролид, и обладает не меньшей эффективностью при лечении в течение 1 года [13]. Частота НЯ в группах дегареликса 240/80 и 240/160 мг и лейпролида 7,5 мг была сопоставимой:

79, 83 и 78 % соответственно. Системных аллергических реакций не наблюдалось. Реакции в месте инъекции возникали в 40 % случаев при введении дегареликса и в < 1 % случаев при введении лейпролида ($p < 0,001$). Местные реакции были в основном легкой или умеренной степени и возникали преимущественно после первой инъекции (у 33 % при первом введении и у 4 % при введении поддерживающей дозы). Другими наиболее частыми НЯ были приливы у 26 % пациентов при введении дегареликса и у 21 % пациентов группы лейпролида. Озноб встречался при введении дегареликса в 4 % случаев, при использовании лейпролида — в 0 % ($p < 0,01$). Инфекции мочевыводящих путей выявлены у 9 % пациентов групп дегареликса и у 3 % пациентов группы лейпролида ($p < 0,01$). НЯ со стороны скелетно-мышечной и соединительной тканей зарегистрированы в 26 % случаев в группе лейпролида против 17 % в группах дегареликса ($p < 0,01$) [13].

На основании данных об эффективности и безопасности доза дегареликса 240/80 мг была одобрена FDA в 2008 г. и EMA в 2009 г.

В крупном метаанализе S.A. Hosseini и соавт., опубликованном в 2016 г., сравнивались эффективность и безопасность дегареликса, лейпролида и гозерелина у пациентов с распространенным РПЖ. Шесть отобранных исследований включили 2296 пациентов. Время наблюдения после лечения составило от 12 нед до 12 мес. В 3 рандомизированных клинических исследованиях дегареликс сравнивали с гозерелином, в 3 других — с лейпролидом. Общая смертность была ниже в группе дегареликса (отношение шансов (ОШ) 2,06; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,08–3,93; $p = 0,03$); смертность от побочных эффектов была сопоставимой. Показатель Международной шкалы симптомов со стороны предстательной железы (IPSS) на 12-й неделе для дегареликса был ниже (максимальное различие $-1,85$; 95 % ДИ $-2,97 \dots -0,72$; $p = 0,001$). Уровень тестостерона в период с 1-го по 28-й день снижался эффективнее у пациентов, получавших дегареликс (ОШ 11,58; 95 % ДИ 5,77–23,22; $p < 0,001$), тогда как после 28-го дня значимой разницы в снижении уровня тестостерона не выявлено. Единственным статистически значимым различием между группой дегареликса и группой агонистов ЛГРГ была реакция в месте инъекции, которая встречалась чаще у пациентов, получавших дегареликс (ОШ 46,34; 95 % ДИ 15,79–136; $p < 0,001$) [14].

В 2020 г. Y. Sun и соавт. опубликовали исследование сравнения эффективности дегареликса в дозе 240/80 мг ($n = 142$) и гозерелина в дозе 3,6 мг 1 раз в месяц ($n = 141$). Выживаемость без рецидива на 364-й день при лечении дегареликсом составила 82,3 %, при использовании гозерелина — 71,7 % ($p = 0,038$). НЯ были одинаковыми в группах лечения, за исключением большего количества реакций в месте инъекции дегареликса относительно гозерелина. Из-за НЯ прекратили лечение

4 (2,8 %) и 9 (6,4 %) пациентов групп дегареликса и гозерелина соответственно [15].

Другой метаанализ 5 клинических исследований оценивал НЯ. Он включил в общей сложности 1719 мужчин, страдающих РПЖ, 1061 из которых получал дегареликс, 658 — агонисты ЛГРГ для лечения распространенного РПЖ. НЯ, возникшие при лечении, были зарегистрированы у 61,4 и 58,8 % пациентов соответственно (ОШ 1,17; 95 % ДИ 0,78–1,77; $p > 0,1$). Тяжелые НЯ, связанные с сердечно-сосудистой системой, отмечены в 1,6 и 3,6 % случаев соответственно (ОШ 0,55; 95 % ДИ 0,26–1,14; $p > 0,1$) [16].

В исследовании М. Smith и соавт. ишемическая болезнь сердца как наиболее частое сердечно-сосудистое заболевание возникла у 4 % больных, получавших дегареликс, в сравнении с 10 % больных, получавших лейпролид. Ишемия миокарда и инфаркт миокарда отмечены по 2 % случаев в группе лейпролида и менее чем по 1 % случаев в группе дегареликса. Сердечная недостаточность зафиксирована в 1 % случаев при использовании дегареликса и в 2 % случаев при применении лейпролида. Суправентрикулярные аритмии выявлены у 2 % больных группы дегареликса и у 4 % больных группы лейпролида. Другие типы аритмии встречались в ≤ 1 % случаев в обеих группах [17].

Пороговое значение уровня тестостерона 0,5 нг/мл принято Европейской ассоциацией урологов (EAU), однако уровень 0,20 нг/мл считается более предпочтительным [18]. В исследовании G. Geiges и соавт. с участием 1010 пациентов в 138 урологических клиниках Германии дегареликс приводил к быстрому снижению уровня тестостерона до 0,19 нг/мл через 1 мес ($n = 217$). Уровень тестостерона < 20 нг/мл сохранялся в течение первых 24 мес у всех пациентов (медиана 0,13 нг/мл через 24 мес ($n = 18$)). Средний уровень тестостерона у пациентов с исходными метастатическими заболеваниями составлял 0,2 нг/мл через 1 мес ($n = 92$) и 0,13 нг/мл через 12 мес ($n = 20$) [19].

Цель исследования — оценить эффективность и безопасность кастрационной терапии с применением препарата дегареликс в реальной клинической практике и в различных клинических ситуациях.

Материалы и методы

В исследование были включены 132 больных из 13 онкологических центров России в рамках разработанного и утвержденного локальным этическим комитетом (комитет по этике при МНИОИ им. П.А. Герцена — филиале НМИЦ радиологии, протокол заседания № 9 от 19.10.2021) протокола наблюдательного клинического исследования. Исследование являлось неинтервенционным (наблюдательным), ретроспективно-проспективным, открытым, многоцентровым и нерандомизированным. В соответствии с дизайном данного наблюдательного исследования в протокол включали больных гормоно-

чувствительным РПЖ, которым показано проведение кастрационной терапии, направленной на супрессию нативного уровня тестостерона. В зависимости от конкретной клинической ситуации больные были распределены на 3 группы.

Группа А включила 52 (39,4 %) больных с первично выявленным метастатическим гормоночувствительным РПЖ, которым показано проведение комбинированного лекарственного лечения с применением кастрационной терапии в качестве одного из компонентов. Больным данной группы перед началом комбинированного лечения проводили терапию препаратом дегареликс на протяжении 3 мес. В 1-й месяц лечения использовали индукционную стартовую дозу дегареликса 240 мг на 1 мес с последующим ежемесячным введением препарата в дозе 80 мг во 2-й и 3-й месяцы терапии. Назначение 2-го компонента комбинированной терапии осуществлялось на усмотрение врача, проводящего исследование (применяли комбинацию с доцетакселом, или энзалутамидом, или апалутамидом), через 3 мес с момента начала терапии препаратом дегареликс после оценки эффективности данного лечения с учетом факторов прогноза заболевания и его распространенности. Продолжение терапии дегареликсом на фоне комбинированного лечения являлось возможным, но не обязательным. Контроль уровня тестостерона в этой группе больных определяли до начала гормональной терапии дегареликсом, через 7 дней после выполненной инъекции дегареликса в индукционной дозе 240 мг, а также через 30, 60 и 90 дней после инъекций препарата на фоне поддерживающих введений в дозе 80 мг ежемесячно. Уровень ПСА определяли до начала терапии, через 30, 60 и 90 дней после 1-й инъекции препарата.

Группа В включила 43 (32,6 %) пациентов с локализованным или местно-распространенным РПЖ промежуточного или высокого риска прогрессирования, которым проведено гормонотерапевтическое лечение: кастрационная терапия в комбинации с лучевой терапией (дистанционной лучевой терапией, брахитерапией или сочетанной лучевой терапией). Больным данной группы перед выполнением запланированной лучевой терапии проводили лекарственную терапию препаратом дегареликс на протяжении 3 мес. В 1-й месяц лечения использовали индукционную стартовую дозу дегареликса 240 мг на 1 мес с последующим ежемесячным введением препарата в дозе 80 мг во 2-й и 3-й месяцы терапии. Продолжение лекарственной терапии дегареликсом на фоне и после проведенного лучевого лечения являлось возможным, но не обязательным. Контроль уровня тестостерона определяли до начала неoadъювантной гормональной терапии, через 7 дней после выполненной инъекции дегареликса в индукционной дозе 240 мг, а также через 30, 60 и 90 дней после инъекций препарата на фоне поддерживающих введений

в дозе 80 мг ежемесячно. Уровень ПСА определяли до начала гормональной терапии, через 30, 60 и 90 дней после 1-й инъекции препарата.

Группа С включила 37 (28 %) больных РПЖ, перенесших хирургическое лечение, с наличием метастазов в лимфатических узлах, выявленных по результатам планового морфологического исследования послеоперационного материала. Больным данной группы после хирургического лечения после получения результатов планового морфологического исследования в случае обнаружения метастатического поражения лимфатических узлов проводили немедленную адъювантную терапию с применением препарата дегареликс на протяжении 3 мес. В 1-й месяц лечения использовали индукционную стартовую дозу дегареликса 240 мг на 1 мес с последующим ежемесячным введением препарата в дозе 80 мг во 2-й и 3-й месяцы терапии. Дальнейшее продолжение адъювантной лекарственной терапии препаратом дегареликс до 6–9 мес определялось на усмотрение лечащего врача и являлось возможным, но не обязательным. Контроль уровня тестостерона определяли до операции, через 7 дней после выполненной инъекции препарата дегареликс в индукционной дозе 240 мг (после получения результатов гистологического заключения), а также через 30, 60 и 90 дней после начала гормональной терапии. Уровень ПСА определяли до операции, а также через 30, 60 и 90 дней после нее.

В группе больных с первично выявленным метастатическим РПЖ (группа А) большой объем метастатического поражения отмечен у 36 (69,2 %) больных, малый объем – у 16 (30,8 %).

Средний возраст больных, включенных в исследование, составил $69,2 \pm 5,7$ (52–79) года: в группе А – $71,5 \pm 5,8$ (61–81) года, в группе В – $69,5 \pm 6,4$ (58–79) года, в группе С – $62,3 \pm 6,6$ (51–69) года. Статистически достоверных различий по возрасту в группах не отмечено ($p = 0,09$).

В группе А средний уровень ПСА до начала терапии на момент установления диагноза был статистически значимо выше, чем в группах В и С ($p < 0,0001$). Так, уровень ПСА в группе А составлял $984,3 \pm 675,7$ (57,3–2893) нг/мл, в группе В – $46,2 \pm 22,5$ (6,3–146) нг/мл, в группе С – $15,3 \pm 11,2$ (3,3–45,7) нг/мл.

Распределение больных в зависимости от дифференцировки опухоли по шкале Глисона представлено в таблице.

Как видно из таблицы, у большинства больных всех 3 групп преобладали низкодифференцированные опухоли с суммой баллов по шкале Глисона 7 (4 + 3). Статистически значимых различий в группах не отмечено ($p = 0,4$).

Средний уровень тестостерона до начала гормональной терапии во всех 3 группах существенно не отличался: в группе А он составил $458 \pm 74,6$ нг/дл, в группе В – $475 \pm 82,3$ нг/дл, в группе С – $498 \pm 77,1$ нг/дл ($p = 0,26$).

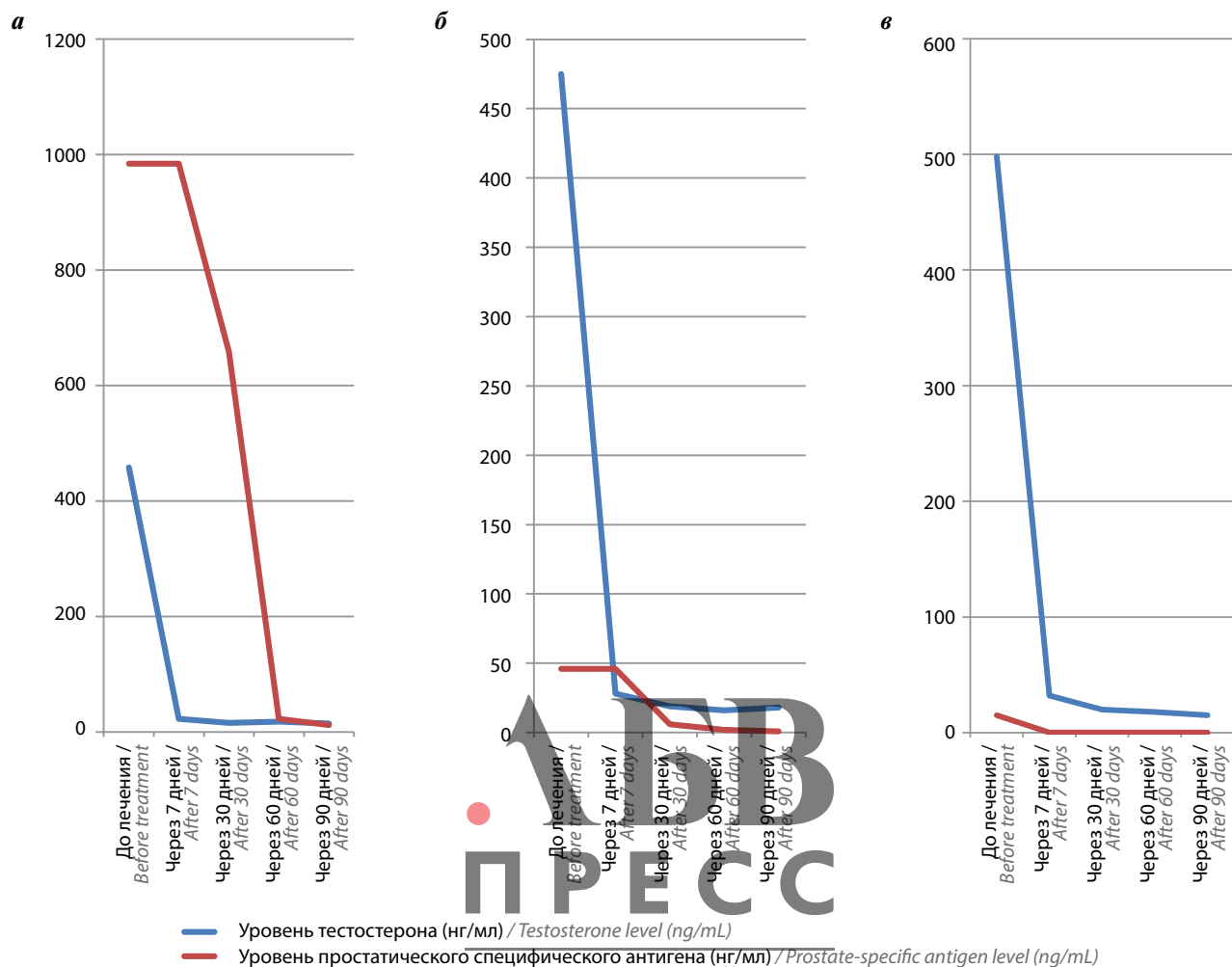
Результаты

Гормональная терапия препаратом дегареликс продемонстрировала выраженный, быстрый и стойкий эффект по достижению кастрационных значений уровня тестостерона во всех группах больных (см. рисунок).

При применении дегареликса в качестве одного из компонентов гормональной терапии в группе пациентов с первичным метастатическим процессом (группа А) отмечено достижение кастрационного уровня тестостерона ≤ 20 нг/дл у 49 (94,2 %) больных уже через 7 дней с момента 1-й выполненной инъекции в индукционной дозе 240 мг. Среднее значение уровня тестостерона в этой группе больных через 7 дней после индукционной инъекции в дозе 240 мг составило $23,8 \pm 12,2$ нг/дл, через 30 дней – $16,5 \pm 3,4$ нг/дл, через 60 дней – $18,2 \pm 2,2$ нг/дл, через 90 дней – $15,8 \pm 3,9$ нг/дл. Через 1 мес после первоначальной инъекции препарата у всех

Дифференцировка опухоли по шкале Глисона у больных, включенных в исследование, n (%)
 Gleason scores in patients included in the study, n (%)

Сумма баллов по шкале Глисона Total Gleason score	Группа А (больные с первично выявленными метастазами) Group A (patients with metastases diagnosed before the primary tumor)	Группа В (гормонотерапевтическое лечение) Group B (hormone therapy + radiotherapy)	Группа С (больные с метастазами в лимфатических узлах после радикальной простатэктомии) Group C (patients with lymph node metastases after radical prostatectomy)
≤6	1 (1,9)	8 (18,7)	1 (2,7)
7 (3 + 4)	16 (30,8)	13 (30,2)	12 (32,4)
7 (4 + 3)	21 (40,4)	13 (30,2)	15 (40,6)
8–10	14 (26,9)	9 (20,9)	9 (24,3)
Всего Total	52 (39,4)	43 (32,6)	37 (28)



Динамика уровней тестостерона и простатического специфического антигена в процессе терапии препаратом дегареликс: а – в группе А; б – в группе В; в – в группе С. Ось ординат отражает условные единицы измерения – нг/дл для тестостерона и нг/мл для простатического специфического антигена
 Dynamics of testosterone and prostatespecific antigen levels during degarelix therapy: а – in group А; б – in group В; в – in group С. The y-axis reflects conventional units of measurement – ng/dL for testosterone and ng/mL for prostate specific antigen

больных группы А достигнут кастрационный уровень тестостерона ≤ 20 нг/мл, сопоставимый со значениями, достигаемыми при проведении хирургической кастрации. Поддерживающие ежемесячные инъекции дегареликса в дозе 80 мг каждые 28 дней позволили добиться стойкой редукции уровня тестостерона на протяжении последующих месяцев терапии до уровней ≤ 20 нг/мл. Ни у одного больного не зарегистрировано повышения уровня тестостерона > 20 нг/мл по результатам ежемесячных контрольных анализов крови (см. рисунок).

В группе В через 7 дней после индукционной первоначальной инъекции дегареликса кастрационные значения уровня тестостерона ≤ 20 нг/дл отмечены у 37 (86,1 %) больных. Средняя концентрация тестостерона в группе В через 7 дней после инъекции составила $28,2 \pm 8,9$ нг/дл, через 30 дней – $19,4 \pm 2,5$ нг/дл, через 60 дней – $16,7 \pm 3,5$ нг/дл, через 90 дней – $18,1 \pm 2,2$ нг/дл. Концентрация тестостерона ≤ 20 нг/мл

через 1 мес после первоначальной инъекции дегареликса отмечена у 97,7 % больных, повышения уровня тестостерона > 20 нг/мл не зафиксировано (см. рисунок).

В группе С через 7 дней после индукционной первоначальной инъекции дегареликса кастрационные значения уровня тестостерона ≤ 20 нг/дл наблюдались у 31 (83,8 %) больного. Средняя концентрация тестостерона в группе С через 7 дней после инъекции составила $32,7 \pm 9,5$ нг/дл, через 30 дней – $19,0 \pm 2,7$ нг/дл, через 60 дней – $18,2 \pm 2,2$ нг/дл, через 90 дней – $15,6 \pm 2,9$ нг/дл. Концентрация тестостерона ≤ 20 нг/мл через 1 мес после первоначальной инъекции дегареликса отмечена у 97,3 % больных, повышения уровня тестостерона > 20 нг/мл за период лечения препаратом на протяжении 3 мес не выявлено (см. рисунок).

Динамика уровня ПСА в процессе терапии препаратом дегареликс в группах больных также представлена на рисунке.

В группе А через 30 дней после инъекции дегареликса средний уровень ПСА составил $658,6 \pm 362,1$ нг/мл, через 60 дней – $23,8 \pm 22,9$ нг/мл, через 90 дней – $12,6 \pm 14,2$ нг/мл.

В группе В средний уровень ПСА через 30 дней после инъекции составил $6,4 \pm 5,2$ нг/мл, через 60 дней – $1,5 \pm 1,9$ нг/мл, через 90 дней – $0,9 \pm 1,8$ нг/мл.

В группе С через 30 дней после инъекции дегареликса средний уровень ПСА составил $0,2 \pm 0,3$ нг/мл, через 60 дней – $0,1 \pm 0,1$ нг/мл, через 90 дней – $0,07 \pm 0,04$ нг/мл.

Переносимость терапии препаратом дегареликс во всех группах больных была удовлетворительной. Наиболее часто наблюдаемые побочные эффекты во всех группах были связаны непосредственно с проводимой андрогендепривационной терапией, направленной на супрессию нативного уровня тестостерона. Так, приливы и чувство жара отмечены у 68 (51,5 %) больных, при этом во всех случаях наблюдались проявления I–II степеней токсичности в соответствии с классификацией СТСАЕ (Common Terminology Criteria for Adverse Events) и не требовали редукции дозы или отмены терапии. Снижение либидо и эректильная дисфункция отмечены у 122 (92,4 %) пациентов, которые указали на данный факт как однозначно связанный с механизмом действия препарата и его эффективностью

в отношении снижения уровня тестостерона. Боль и чувство жжения в области инъекции препарата наблюдались у 12 (9,1 %) больных, еще 22 (16,7 %) пациента отметили уплотнение в зоне выполненной инъекции.

В целом все больные, принявшие участие в исследовании, отметили хорошую переносимость дегареликса. Все пациенты удовлетворительно перенесли 3 мес гормональной терапии данным препаратом, отмены и редукции дозы не потребовалось ни у одного больного.

Таким образом, данные литературы и нашего наблюдательного исследования демонстрируют высокую эффективность, безопасность и удовлетворительную переносимость препарата дегареликс при проведении гормонального лечения у больных РПЖ в различных клинических ситуациях как в качестве одного из компонентов комбинированной гормональной терапии у больных с первичным метастатическим процессом, так и в самостоятельном режиме у пациентов с локализованным и местно-распространенным заболеванием. Токсичность терапии была минимальной, побочные эффекты явились ожидаемыми и связанными с основным механизмом действия препарата, демонстрирующим его эффективность в отношении супрессии уровня тестостерона, и не требовали отмены гормонального лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. 239 с. [State of oncological care in Russia in 2019. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shachzadova. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2020. 239 p. (In Russ.)].
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;19:293–7.
3. Crawford E.D. Hormonal therapy in prostate cancer: historical approaches. *Rev Urol* 2004;6(Suppl 7): S3–11.
4. Грицкевич А.А., Медведев В.Л., Теплов А.А. и др. Современные возможности антагонистов лютеинизирующего гормона-рилизинг-гормона третьего поколения в лечении гормоночувствительного рака предстательной железы. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена* 2014;3(6):63–71. [Gritskевич A.A., Medvedev V.L., Teplov A.A. et al. The current abilities of ultra-generation luteinizing hormone-releasing hormone antagonists in the treatment of hormone-responsive prostate cancer. *Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gertsena = P.A. Herzen Journal of Oncology* 2014;3(6):63–71. (In Russ.)].
5. Persson B.E., Olesen T.K., Jensen J.K. Degarelix: a new approach for the treatment of prostate cancer. *Neuroendocrinology* 2009;90(3):235–44. DOI: 10.1159/000228832
6. Mongiat-Artus P., Teillac P. Abarelix: the first gonadotrophin-releasing hormone antagonist for the treatment of prostate cancer. *Expert Opin Pharmacother* 2004;5(10):2171–9. DOI: 10.1517/14656566.5.10.2171
7. Frampton J.E., Lyseng-Williamson K.A. Degarelix. *Drugs* 2009;69(14):1967–76. DOI: 10.2165/10484080-000000000-00000
8. Steinberg M. Degarelix: a gonadotropin releasing hormone antagonist for the management of prostate cancer. *Clin Ther* 2009;31:2312–31. DOI: 10.1016/j.clinthera.2009.11.009
9. White R., Schwach G., Scheingart C. Degarelix, a unique, sustained-release depot GnRH blocker with a long duration of action. 1st European Multidisciplinary Meeting on Urological Cancers. Barcelona, 24 November 2007. Abstract P92. Available at: http://www.emucbarcelona2007.org/fileadmin/user_upload/downloads/EMUC_Binnen.pdf (accessed 31 July 2012).
10. Gittelman M., Pommerville P.J., Persson B.E. et al. A 1-year, open label, randomized phase II dose finding study of degarelix for the treatment of prostate cancer in North America. *J Urol* 2008;180(5):1986–92. DOI: 10.1016/j.juro.2008.07.033
11. Van Poppel H., Tombal B., de la Rosette J.J. et al. Degarelix: a novel gonadotropin-releasing hormone (GnRH) receptor blocker – results from a 1-yr, multicentre, randomised, phase 2 dosage-finding study in the treatment of prostate cancer. *Eur Urol* 2008;54(4):805–13. DOI: 10.1016/j.eururo.2008.04.065
12. Ozono S., Ueda T., Hoshi S. et al. The efficacy and safety of degarelix, a GnRH antagonist: a 12-month, multicentre, randomized, maintenance dose-finding phase II study in Japanese patients with prostate cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2012;42(6):477–84. DOI: 10.1093/jjco/hys035

13. Klotz L., Boccon-Gibod L., Shore N. et al. The efficacy and safety of degarelix: a 12-month, comparative, randomized, open-label, parallel-group phase III study in prostate cancer patients. *BJU Int* 2008;102(11):1531–8. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2008.08183.x
14. Hosseini S.A., Rajabi F., Akbari Sari A. et al. Degarelix for the treatment of advanced prostate cancer compared with GnRh-Agonists: a systematic review and meta-analysis. *Med J Islam Repub Iran* 2016;30:317.
15. Sun Y., Xie L., Xu T. et al. Efficacy and safety of degarelix in patients with prostate cancer: results from a phase III study in China. *Asian J Urol* 2020;7(3):301–8. DOI: 10.1016/j.ajur.2019.09.003
16. Sciarra A., Fasulo A., Ciardi A. et al. A meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials with degarelix versus gonadotropin-releasing hormone agonists for advanced prostate cancer. *Medicine* 2016;95(27):e3845. DOI: 10.1097/MD.0000000000003845
17. Smith M., Klotz L., Persson B.E. et al. Cardiovascular safety of degarelix: results from a 12-month, comparative, randomized, open label, parallel-group phase III trial in patients with prostate cancer. *J Urol* 2010;184(6):2313–9. DOI: 10.1016/j.juro.2010.08.012
18. European association of urology (EAU) Guidelines on prostate cancer. 2016. MT/W/0001/pdWS/001.
19. Geiges G., Harms T., Rodemer G. et al. Degarelix therapy for prostate cancer in a real-world setting: experience from the German IQUO (Association for Uro-Oncological Quality Assurance) Firmagon® registry. *BMC Urol* 2015;15:122. DOI: 10.1186/s12894-015-0116-4

Вклад авторов

К.М. Ньюшко: разработка дизайна статьи, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;

Б.Я. Алексеев: разработка дизайна статьи;

В.М. Перепухов: обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;

И.М. Шевчук, В.А. Аtduev, А.Б. Здобников, В.Б. Венскель, Э.В. Гуриh, А.В. Еременко, И.В. Белов, В.Д. Гаврилова, Р.М. Исмаков, Д.Г. Прохоров, Р.В. Никитин, Е.А. Усынин, Е.И. Копыльцов, О.В. Леонов, А.О. Леонова: написание текста рукописи.

Authors' contributions

K.M. Nyushko: developing the article design, reviewing of publications of the article's theme, article writing;

B.Ya. Alekseev: developing the article design;

V.M. Perepukhov: reviewing of publications of the article's theme, article writing;

I.M. Shevchuk, V.A. Atduev, A.B. Zdobnikov, V.B. Venskkel, E.V. Gurin, A.V. Eremenko, I.V. Belov, V.D. Gavrilova, R.M. Ismakov, D.G. Prokhorov, R.V. Nikitin, E.A. Usinin, E.I. Kopyltsov, O.V. Leonov, A.O. Leonova: article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

К.М. Ньюшко / K.M. Nyushko: <https://orcid.org/0000-0002-4171-6211>

Б.Я. Алексеев / B.Ya. Alekseev: <https://orcid.org/0000-0002-3398-4128>

В.М. Перепухов / V.M. Perepukhov: <https://orcid.org/0000-0001-7280-2553>

И.М. Шевчук / I.M. Shevchuk: <https://orcid.org/0000-0002-4687-0437>

В.А. Аtduev / V.A. Atduev: <https://orcid.org/0000-0003-4478-7282>

В.Б. Венскель / V.B. Venskkel: <https://orcid.org/0000-0002-0684-674X>

Э.В. Гуриh / E.V. Gurin: <https://orcid.org/0000-0002-9448-4768>

А.В. Еременко / A.V. Eremenko: <https://orcid.org/0000-0001-7603-1274>

Р.М. Исмаков / R.M. Ismakov: <https://orcid.org/0000-0003-3516-5879>

Д.Г. Прохоров / D.G. Prokhorov: <https://orcid.org/0000-0001-5795-337X>

Е.А. Усынин / E.A. Usinin: <https://orcid.org/0000-0001-7127-0188>

Е.И. Копыльцов / E.I. Kopyltsov: <https://orcid.org/0000-0003-3165-9118>

О.В. Леонов / O.V. Leonov: <https://orcid.org/0000-0001-6667-7135>

А.О. Леонова / A.O. Leonova: <https://orcid.org/0000-0001-9938-7038>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России. Протокол № 9 от 19.10.2021.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the local ethics committee of P.A. Herten Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia. Protocol No. 9 dated 19.10.2021.

All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 19.04.2022. **Принята к публикации:** 24.05.2022.

Article submitted: 19.04.2022. **Accepted for publication:** 24.05.2022.