

РОЛЬ И МЕСТО ДЕГАРЕЛИКСА В КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В КОМПЛЕКСЕ С СОЧЕТАННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИЕЙ

А.Ю. Павлов, Р.А. Гафанов, С.В. Фастовец, А.Д. Цыбульский, Т.К. Исаев

*ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России, г. Москва
117997, г. Москва, ул. Профсоюзная, 86, e-mail: pavlovdetur@mail.ru*

Применение Дегареликса в качестве антиандрогенной терапии пациентам, которым была проведена сочетанная лучевая терапия, показало высокую эффективность и низкую токсичность. Для больных локализованным раком простаты, имеющих факторы промежуточного и неблагоприятного прогноза, а также для пациентов с местнораспространенным заболеванием мы рекомендуем проведение гормонотерапии антагонистами гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ) Фирмагоном (Дегареликс) не только во время сочетанной лучевой терапии, но и в качестве неoadъювантного и адъювантного лечения.

Ключевые слова: рак предстательной железы, гормональная терапия, медикаментозная кастрация, антагонист гонадотропин-рилизинг гормона.

DEGARELIX ROLE AND PLACE IN THE COMBINED TREATMENT OF PATIENTS WITH PROSTATE CANCER IN COMBINATION WITH CONCURRENT RADIOTHERAPY

A.Y. Pavlov, R.A. Gafanov, S.V. Fastovets, A.D. Tsybulsky, T.K. Isaev
*Russian Scientific Center of Roentgenoradiology of Russian Health Ministry, Moscow
86, Profsoyuznaya Street, 117997-Moscow, Russia, e-mail: pavlovdetur@mail.ru*

Application Degarelix ADT patients who underwent combined radiotherapy, already on the first results showed the high efficiency and low toxicity. For patients with localized prostate cancer with intermediate factors and a poor prognosis, as well as for patients with locally advanced disease, we recommend a hormone antagonists of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) Firmagon (Degarelix) not only during concomitant radiation therapy, but also as neoadjuvant and adjuvant treatment.

Key words: prostate cancer, hormone therapy, medical castration, an antagonist of gonadotropin-releasing hormone.

В настоящее время рак предстательной железы (РПЖ) является одной из важных проблем здоровья мужского населения старшего возраста. Количество впервые выявленных случаев этой опухоли увеличивается с каждым годом. В США ежегодно диагностируется более 300 тыс. случаев РПЖ, что составляет чуть менее 10 % от общей онкологической заболеваемости мужчин. В структуре онкологических заболеваний во многих развитых странах РПЖ стабильно занимает 1–3-е места [5].

В России в 2009 г. зарегистрировано 96 613 новых случаев РПЖ, причем заболеваемость составила 68,1 на 100 тыс. мужского населения. На долю опухолей предстательной железы приходится 6,9 % от всех злокачественных новообразований у мужчин; они занимают 4-е место после рака легкого, желудка и немеланомных образований кожи. По величине прироста показателя заболеваемости в России за период 1999–2009 гг. РПЖ занял 1-е место (увеличение в 2,8 раза). Смертность от РПЖ

составила 10,4 на 100 тыс. мужского населения. Широкое распространение РПЖ ставит это заболевание в ряд наиболее важных социальных проблем современности.

В 2009 г. в нашей стране локализованная форма РПЖ встречалась в 44,8 %, местнораспространенная форма – в 34,9 %, метастатический рак выявлялся в 18,5 % случаев. Следует отметить, что за последние 10 лет отмечается четкая тенденция к увеличению количества выявленных локализованных форм РПЖ (табл. 1) [1].

Больные РПЖ с умеренным или высоким риском прогрессирования, с локализованным либо с местнораспространенным раком простаты (МРРП) наиболее многочисленны [3]. Данная когорта пациентов имеет достаточно высокий риск метастазирования и неблагоприятного исхода. Таким пациентам могут быть проведены различные лечебные пособия: радикальная простатэктомия, дистанционная лучевая или сочетанная лучевая терапия. Обычно

выбор метода лечения вызывает немало дискуссий и в каждом случае принимается индивидуально. По нашему мнению, сочетанная лучевая терапия (низкомощностная брахитерапия + дистанционная лучевая терапия) в комбинации с андрогенной депривацией является наиболее целесообразным методом у данной категории больных [2].

Как показал ряд контрольных клинических исследований, сочетание гормонального лечения и дистанционной лучевой терапии имеет преимущество по сравнению с дистанционной лучевой терапией [10]. Европейская ассоциация по лечению и исследованию рака (EORTC) также изучала сочетание лучевой терапии с длительной комбинированной блокадой андрогенов. Средний период наблюдения за больными составлял 45 мес. При комбинированном лечении 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 85 % по сравнению с 48 % ($p < 0,001$), а наблюдаемая – 79 % и 62 % соответственно [4]. В настоящее время продолжается ряд исследований по сочетанному применению лучевой и гормональной терапии, так как существующих данных пока недостаточно для окончательных выводов об эффективности этой комбинации. До настоящего времени не уточнена как оптимальная последовательность этих двух методов, так и оптимальная длительность гормональной терапии до и после лучевой терапии. Схема и режим гормонотерапии могут быть различными, главным условием ее является кастрационный уровень тестостерона, а также стойкое снижение уровня общего ПСА сыворотки крови ниже 1 нг/мл [6].

Цель исследования: оценка эффективности и безопасности применения препарата Дегареликс в комбинации с сочетанной лучевой терапией у больных раком предстательной железы.

Материал и методы

В нашем исследовании мы использовали антагонист гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ)

Фирмагон (Дегареликс) компании Ферринг Фармасетикалз – препарат, разрешенный и одобренный к применению при гормонально-зависимом раке простаты. Его рекомендовано вводить под кожу живота в начальной дозе 240 мг и ежемесячно в поддерживающей дозе 80 мг [8, 9]. В рандомизированном исследовании III фазы дегареликс продемонстрировал преимущество в отношении скорости снижения тестостерона до кастрационного уровня, темпа уменьшения уровня простатического специфического антигена (ПСА), а также в отсутствии инициального повышения и колебаний концентрации андрогенов в процессе лечения по сравнению с агонистом ГнРГ лейпрорелином. Риск ПСА-рецидива и смерти достоверно выше при использовании лейпрорелина по сравнению с дегареликсом. Перевод больных, получавших лейпрорелин, на терапию дегареликсом достоверно снижает риск ПСА-рецидива. Частота нежелательных явлений и отмены лечения на фоне терапии дегареликсом не отличается от данных показателей в группе лейпрорелина [11]. Также преимуществами дегареликса, на основе которого и разработан Фирмагон, являются: быстрое и длительное снижение уровня тестостерона до кастрационного уровня без его резкого повышения, быстрое и длительное подавление уровня ПСА, незамедлительное действие с непрерывным снижением дегидротестостерона, лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулинстимулирующего гормона (ФСГ) [7]. Переносимость дегареликса была на хорошем уровне, не было отмечено серьезных осложнений и системных аллергических реакций [12].

В Российском научном центре рентгенорадиологии с 2006 г. внедрена в практику сочетанная лучевая терапия (СЛТ) при раке простаты у пациентов с промежуточным и высоким риском прогрессирования. На первом этапе – низкомощностная брахитерапия под контролем ТРУЗИ

Таблица 1

Статистика по выявлению и летальности больных раком предстательной железы с 1999 по 2009 г. в РФ

Годы	Количество пациентов	На 100 000 населения	Распределение вновь выявленных случаев РПЖ по стадиям			Летальность
			I–II	III	IV	
1999	33 880	23,3 %	32,7 %	40,3 %	21,2 %	18,9 %
2004	54 756	38,1 %	35,5 %	38,4 %	22,7 %	14,5 %
2009	96 613	68,1 %	44,8 %	34,9 %	18,5 %	10,4 %

источниками ^{125}I до СОД 110 Гр. На втором этапе – дистанционная лучевая терапия РОД 2 Гр и СОД 44–46 Гр. С сентября 2011 г. по июль 2012 г. выборочной группе пациентов, которым проведена СЛТ, параллельно проводилась андрогенная депривация антагонистом ГнРГ Фирмагоном в монорежиме по принятой схеме. Так как исследование было краткосрочным (составляло для каждого пациента в среднем 3 мес), мы не отслеживали длительность безрецидивного периода и общую выживаемость. Перед нами стояли две основные задачи: оценить степень ответа по лабораторным показателям сыворотки крови (общий ПСА, тестостерон, ЛГ, ФСГ, щелочная фосфатаза, кальций и фосфор), а также побочные реакции и профиль токсичности.

В исследование включено 30 больных раком предстательной железы $\text{T}_{1-3}\text{N}_0\text{M}_0$. Средний возраст больных – 63,4 года. Пациенты с местнораспространенным РПЖ встречались чаще, чем с локализованными формами заболевания. Распределение больных по классификации TNM: $\text{T}_1\text{N}_0\text{M}_0$ – 3 (10 %), $\text{T}_2\text{N}_0\text{M}_0$ – 9 (30 %), $\text{T}_3\text{N}_0\text{M}_0$ – 18 (60 %); по уровню инициального сывороточного ПСА: 4–10 нг/мл – 8 (27 %), 11–20 нг/мл – 10 (33 %), более 20 нг/мл – 12 (40 %); степени дифференцировки опухоли по шкале Глисона: 5–6 баллов –

8 (27 %), 7–8 баллов – 21 (70 %), 9–10 баллов – 1 (3 %) пациент.

Результаты исследования

Все пациенты на момент включения в исследование ранее на 1-м этапе получали гормонотерапию (ГТ) в качестве неoadъювантного лечения, режим и длительность (табл. 2) варьировали в зависимости от уровня инициального ПСА, времени ответа на лечение, объема предстательной железы, уродинамических показателей, возраста и сопутствующих заболеваний. Основными задачами 1-го этапа лечения были: снижение уровня сывороточного тестостерона до кастрационного уровня, уменьшение объема опухоли и предстательной железы, а также улучшение качества мочеиспускания.

Наше исследование также доказало безопасность применения Фирмагона, серьезных нежелательных явлений (НЯ) и побочных реакций не выявлено (табл. 3). Ни один из пациентов не прекратил лечение из-за возникновения аллергической реакции на введение препарата. Полученные данные существенно не отличаются от известных в литературе.

У всех пациентов уровень сывороточного ПСА на протяжении всего периода наблюдения был менее 1 нг/мл, показатели тестостерона, ЛГ и ФСГ соответствовали кастрационным значениям, а био-

Таблица 2

Распределение больных по длительности неoadъювантной гормонотерапии

Длительность предшествующей ГТ	4–6 мес	7–9 мес	Более 9 мес
Количество пациентов	23 (77 %)	4 (13 %)	3 (10 %)

Таблица 3

Нежелательные явления комбинированного лечения с применением Фирмагона

Вид НЯ	НЯ I–II степени	НЯ III–IV степени	Всего
Местная реакция	12	3	15 (50 %)
Приливы	6	1	7 (23 %)
Гипертензия	3	0	3 (10 %)
Утомляемость	2	0	2 (7 %)
Увеличение массы тела	2	0	2 (7 %)
Тошнота	1	0	1 (4 %)
Запор	1	0	1 (4 %)
Боль в костях и суставах	2	0	2 (7 %)
Общее количество НЯ	29	4	33 (58 %)

химические показатели крови (щелочная фосфатаза, кальций, фосфор) были в пределах нормы.

Таким образом, несмотря на 3-месячный период наблюдения и отсутствие отдаленных результатов, применение Фирмагона в качестве антиандрогенной терапии пациентам, которым была проведена сочетанная лучевая терапия, уже по первым результатам показало высокую эффективность и низкую токсичность. Для больных локализованным раком простаты, имеющих факторы промежуточного и неблагоприятного прогноза, а также для пациентов с местнораспространенным РПЖ мы рекомендуем проведение гормонотерапии антагонистами гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ) Фирмагоном (Дегареликс) не только во время сочетанной лучевой терапии, но и в качестве неoadъювантного и адъювантного лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М.И., Матвеев В.Б. // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина. 2011. Т. 22, № 3 (85). Прил. 1. С. 13–14.
2. Оськина Н.А., Ермоленко Н.А., Боярских У.А. и др. Изучение ассоциации однонуклеотидных полиморфных замен в генах ферментов антиоксидантной системы с риском развития рака предстательной железы в Сибирском регионе России // Сибирский онкологический журнал. 2013. № 3(57). С. 37–42.
3. Чиссов В.И., Алексеев Б.Я., Русаков И.Г. Онкоурология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. С. 227–250.
4. Anderson J. Treatment of Prostate Cancer – The Role of Primary Hormonal Therapy // EAU Update Series. 2003. № 1. P. 32–39.
5. Bolla M., Collette L., Blank L. et al. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer // Lancet. 2002. Vol. 360. P. 103–108.
6. Ferlay J., Shin H.R., Bray F. et al. GLOBOCAN, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base. 2008. № 10.
7. Hanks G.E., Lu J.D., Machtay M. et al. RTOG 92-02: a phase III trial of the use of long term androgen suppression following neoadjuvant hormonal cytotoreduction and radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate // Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 2000. Vol. 19. A. 327.
8. Klotz L., Boccon-Gibod L., Shore N.D. et al. The efficacy and safety of degarelix: a 12-month, comparative, randomized, open-label, parallel-group phase III study in patients with prostate cancer // BJU Int. 2008. Vol. 102. P. 1531–1538.
9. Princiville M., Broqua P., White R. et al. Rapid suppression of plasma testosterone levels and tumor growth in the dunning rat model treated with degarelix, a new gonadotropin-releasing hormone antagonist // J. Pharmacol. Exp. Ther. 2007. Vol. 320. P. 1113–1118.
10. PR Newswire. FDA approves Ferring Pharmaceuticals' Degarelix (generic name) for the treatment of advanced prostate cancer. PR Newswire, Europe Ltd., 2008.
11. Pilepich M.V., Winter K., Roach M. et al. Phase III radiation therapy oncology group (RTOG) trial 86-10 of androgen deprivation before and during radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2001. Vol. 50. P. 1243–52.
12. Schröder F.H., Boccon-Gibod L., Tombal B. et al. Degarelix versus leuprolide in patients with prostate cancer: effect in metastatic patients as assessed by serum alkaline phosphatase // Ann. congress EAU, 2009. Abst. 40.
13. 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. Vol. 54. P. 805–809.

Поступила 8.06.13