

Применение аналогов лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона у больных раком предстательной железы в рутинной клинической практике российских онкоурологов

В.Б. Матвеев¹, Б.Я. Алексеев^{2,3}, Б.Ш. Камолов^{1,4}, А.С. Маркова¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

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

³Медицинский институт непрерывного образования ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств»; Россия, 125080 Москва, Волоколамское шоссе, 11;

⁴Фонд поддержки противораковых организаций «Вместе против рака»; Россия, 115522 Москва, Старокаширское шоссе, 2, корп. 2

Контакты: Анна Сергеевна Маркова mark-an1@ya.ru

Введение. Несмотря на недавнее изменение рекомендаций по лечению метастатического гормоночувствительного рака предстательной железы (РПЖ), подразумевающее стандартное применение агонистов лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона (ЛГРГ) в комбинации с химиотерапией или ингибиторами андрогенного сигнала, андроген-депривационная терапия (АДТ) продолжает являться неотъемлемой частью лечения пациентов с распространенным РПЖ. Снижение целевого уровня кастрации до 20 нг/дл предполагает рутинное определение уровня тестостерона наряду с простатическим специфическим антигеном при АДТ. Представляет интерес частота достижения кастрационного уровня тестостерона в условиях рутинной клинической практики.

Цель исследования – определение частоты достижения кастрационного уровня тестостерона (20 нг/дл) и удержания его на целевом уровне через 6 мес терапии у пациентов с гормоночувствительным РПЖ, впервые получивших лечение агонистом ЛГРГ.

Материалы и методы. В 2019–2020 гг. под эгидой Российского общества онкоурологов проведено неинтервенционное проспективное многоцентровое исследование (наблюдательная программа) по оценке эффективности применения агонистов ЛГРГ (бусерелин, гозерелин, лейпрорелин или трипторелин) в рутинной клинической практике российских онкоурологов. В проекте приняли участие 39 онкоурологов и 479 пациентов-мужчин старше 18 лет с диагнозом гормоночувствительного РПЖ, которым впервые назначалась АДТ с применением аналогов ЛГРГ независимо от стадии заболевания и предшествующего лечения. Пациенты получали гормональную терапию аналогом ЛГРГ как минимум в течение 6 мес, посещая врача каждые 3 мес (визит 1, визит 2 – через 3 мес, визит 3 – через 6 мес).

Результаты. Лейпрорелин (3,75 мг; 7,5 мг; 22,5 мг; 45 мг) получили 225 (47,0 %), гозерелин (3,6 мг; 10,8 мг) – 132 (27,5 %), бусерелин (3,75 мг) – 67 (14,0 %), трипторелин (3,75 мг; 11,25 мг) – 55 (11,5 %) пациентов. Из 479 пациентов комбинированное лечение в сочетании с бикалутамидом получили 186 (38,8 %), с флутамидом – 12 (2,5 %), с золедроновой кислотой – 54 (11,3 %), с деносумабом – 11 (2,3 %) больных. Из 146 пациентов с метастатическим РПЖ комбинацию АДТ с доцетакселом получили 30 (20,6 %), с абиратероном – 8 (5,5 %), с энзалутамидом – 2 (1,4 %) больных. Через 6 мес терапии средний уровень простатического специфического антигена снизился на 94,2 % (с исходного уровня 118,12 до 6,87 нг/мл). Средний уровень тестостерона составил 19,0 (0,029–100) нг/дл. Среди 430 пациентов уровень тестостерона <20 нг/дл достигнут у 257 (59,8 %), 20–50 нг/дл – у 158 (36,7 %), >50 нг/дл – у 15 (3,5 %) больных. Количество нежелательных явлений терапии было низким, преимущественно регистрировались нежелательные явления легкой степени.

Заключение. Анализ полученных данных показал, что не у всех пациентов уровень тестостерона достигает целевого показателя <20 нг/дл, что подтверждает необходимость рутинного мониторинга уровня тестостерона в процессе терапии для осуществления своевременной ее коррекции. Обращает внимание частое использование на практике АДТ в режиме максимальной андрогенной блокады. При метастатическом РПЖ стандарты комбинированного лечения с использованием доцетаксела и ингибиторов андрогенного сигнала применяются ограниченно.

Ключевые слова: рак предстательной железы, андроген-депривационная терапия, гормональная терапия, агонист лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона, рутинная клиническая практика, неинтервенционное исследование

Для цитирования: Матвеев В.Б., Алексеев Б.Я., Камолов Б.Ш., Маркова А.С. Применение аналогов лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона у больных раком предстательной железы в рутинной клинической практике российских онкоурологов. Онкоурология 2021;17(2):83–92. DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-2-83-92.

Luteinizing hormone-releasing hormone agonists for prostate cancer patients: routine clinical practice of Russian cancer urologists

V.B. Matveev¹, B.Ya. Alekseev^{2,3}, B.Sh. Kamolov^{1,4}, A.S. Markova¹

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

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

³Medical Institute of Continuing Education, Moscow State University of Food Production; 11 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125080, Russia;

⁴Fund for Support of Anti-Cancer Organizations “Together Against Cancer”; Build. 2, 2 Starokashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia

Contacts: Anna Sergeevna Markova mark-an1@ya.ru

Background. Despite the recent amendments to the guidelines for the treatment of metastatic hormone-sensitive prostate cancer (PCa) implying standard use of luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonists in combination with chemotherapy or androgen inhibitors, androgen deprivation therapy (ADT) remains an essential component of treatment for advanced PCa. Testosterone target castration level of 20 ng/dL implies routine measurement of testosterone levels along with prostate-specific antigen (PSA) levels during ADT. It is particularly interesting to evaluate the frequency of achieving castration testosterone level in routine clinical practice.

Objective: to assess the frequency of achieving castration testosterone level (20 ng/dL) and maintaining it after 6 months of therapy in patients with hormone-sensitive PCa receiving an LHRH agonist for the first time.

Materials and methods. In 2019–2020, Russian Society of Cancer Urologists conducted a non-interventional prospective multicenter study (observational program) aimed to evaluate the efficacy of LHRH agonist (including buserelin, goserelin, leuprorelin or triptorelin) in routine clinical practice in Russia. This study involved 39 cancer urologists and 479 patients aged 18 years and older diagnosed with hormone-sensitive PCa, who started their ADT with LHRH agonists for the first time regardless of the disease stage and previous treatment. Patients received hormone therapy with an LHRH agonist for at least 6 months, visiting their doctor every 3 months (visit 1; visit 2: after 3 months; visit 3: after 6 months).

Results. Patients received one of the following drugs: leuprorelin (3.75 mg; 7.5 mg; 22.5 mg; 45 mg; $n = 225$; 47.0 %), goserelin (3.6 mg; 10.8 mg; $n = 132$; 27.5 %), buserelin (3.75 mg; $n = 67$; 14.0 %), and triptorelin (3.75 mg; 11.25 mg; $n = 55$; 11.5 %). Of 479 patients, 186 (38.8 %) received combination treatment with bicalutamide, 12 (2.5 %) with flutamide, 54 (11.3 %) with zoledronic acid, and 11 (2.3 %) with denosumab. Among 146 patients with metastatic PCa, a combination of ADT plus docetaxel was administered to 30 participants (20.6 %), ADT plus abiraterone to 8 participants (5.5 %), and ADT plus enzalutamide to 2 participants (1.4 %). After 6 months of therapy, mean PSA level decreased by 94.2 % (from baseline 118.12 ng/mL to 6.87 ng/mL). Mean testosterone level was 19.0 ng/dL (range: 0.029–100 ng/dL). Among 430 patients, the targeted testosterone level <20 ng/dL was achieved in 257 individuals (59.8 %); the level of 20–50 ng/dL was achieved in 158 individuals (36.7 %); and fifteen patients (3.5 %) had their testosterone level >50 ng/dL. The incidence of adverse events was low; most of them were mild.

Conclusion. Our findings suggest that not all patients achieve targeted testosterone level of <20 ng/dL, which corroborates the need for routine monitoring of testosterone levels during therapy to ensure its timely correction. We observed frequent administration of ADT with maximum androgen blockade. In patients with metastatic PCa, the use of standards for combination treatment with docetaxel and androgen inhibitors is limited.

Key words: prostate cancer, androgen deprivation therapy, hormone therapy, luteinizing hormone-releasing hormone agonists, routine clinical practice, non-interventional study

For citation: Matveev V.B., Alekseev B.Ya., Kamolov B.Sh., Markova A.S. Luteinizing hormone-releasing hormone agonists for prostate cancer patients: routine clinical practice of Russian cancer urologists. Onkourologiya = Cancer Urology 2021;17(2):83–92. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-2-83-92.

Введение

В России в структуре онкологической заболеваемости мужчин по состоянию на 2018 г. рак предстательной железы (РПЖ) занимал 2-е место (42 518 новых случаев). Стандартизованный показатель заболеваемости в 2018 г. составил 41,45 случая на 100 тыс. мужского населения, среднегодовой прирост заболеваемости — 4,39 %.

При этом за период с 2008 по 2018 г. прирост заболеваемости РПЖ составил 57,88 %, что выводит данную опухоль на 1-е место по темпам прироста среди всех злокачественных опухолей у мужчин. У значительной части впервые выявленных больных РПЖ диагностируют местно-распространенную (21,5 %) и генерализованную (18,9 %) формы процесса, которые в совокупности

в среднем по России в 2018 г. составили 41,5 % всех больных с впервые установленным диагнозом РПЖ. В структуре смертности от злокачественных новообразований у мужчин РПЖ занимает 3-е место (8,2 %). За период с 2008 по 2018 г. прирост смертности составил 9,34 %, что выводит данную локализацию на 1-е место по темпам прироста смертности у мужчин среди всех злокачественных опухолей [1, 2].

Еще Ч. Хаггинсом около 80 лет назад было показано, что РПЖ является гормонозависимой опухолью. Для подавления уровня тестостерона, необходимого для роста опухоли, используют гормональную лекарственную терапию или хирургическую кастрацию. Андрогенная депривация долгое время была основным видом лечения распространенного РПЖ. В последние годы стандарты лечения изменились в сторону комбинированной терапии, но андроген-депривационная терапия (АДТ) остается неотъемлемой частью и основой лечения при распространенном РПЖ. Согласно зарубежным и национальным рекомендациям при метастатическом гормоночувствительном РПЖ показано проведение АДТ либо в сочетании с химиотерапией доцетакселом, либо с применением ингибиторов андрогенного сигнального пути (абиратерона, апалутамида, энзалутамида). Только при наличии противопоказаний или невозможности проведения лечения комбинацией препаратов по другим причинам можно ограничиться кастрацией. Реже гормональную терапию используют у пациентов с более ранними стадиями заболевания, а также при развитии биохимического рецидива опухоли после перенесенной радикальной простатэктомии или лучевой терапии [3, 4].

Андрогенная депривация в настоящее время достигается преимущественно за счет использования депо-форм агонистов лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона (ЛГРГ), таких как бусерелин, гозерелин, лейпрорелин или трипторелин. При стимуляции данными синтетическими аналогами ЛГРГ рецепторов гипофиза первоначально происходит выработка лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов. В свою очередь, лютеинизирующий и фолликулостимулирующий гормоны стимулируют выработку тестостерона в яичках, что приводит к первоначальному временному увеличению уровня тестостерона в плазме крови (так называемый феномен «вспышки»). Однако при длительном использовании агонистов ЛГРГ наступают истощение ЛГРГ-рецепторов гипофиза и снижение выработки лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов. В конечном итоге происходит подавление уровня тестостерона, и большинство пациентов достигают кастрационного уровня в течение 2–4 нед после начала лечения [4–7].

Первоначально лечение агонистами ЛГРГ требовало ежедневных подкожных инъекций препаратов. В дальнейшем появились депо-формы препаратов с возможностью инъекции 1 раз в 1, 2, 3, 4, 6 и 12 мес [8–10]. Эффективность аналогов ЛГРГ необходимо оценивать

посредством измерения уровня тестостерона в сыворотке крови. До недавнего времени кастрационным считали уровень тестостерона <50 нг/дл, или $<0,5$ нг/мл, или $<1,7$ нмоль/л. Это значение было установлено более 40 лет назад при использовании менее чувствительных тестовых систем для определения уровня тестостерона. По данным современных методов лабораторной диагностики показано, что средний уровень тестостерона в сыворотке крови после хирургической кастрации составляет 15 нг/дл [3]. Ориентация на результаты, достигаемые после двусторонней орхиэктомии, как на эталон для определения эффективности фармакологических препаратов, привела к пересмотру самого определения кастрации. Согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов (2021) кастрационный уровень тестостерона должен быть <20 нг/дл, или $<0,2$ нг/мл, или $<0,7$ нмоль/л [3].

Несмотря на то что больным РПЖ рекомендуется регулярно сдавать анализ крови на уровни ПСА и тестостерона, на практике только треть пациентов контролируют уровень тестостерона [3]. Определение уровня тестостерона в сыворотке крови у больных РПЖ, получающих АДТ, должно быть неотъемлемой частью рутинной клинической практики. Проведение анализа уровня тестостерона через 3–6 мес лечения может позволить убедиться в достижении его кастрационного уровня. В противном случае стоит рекомендовать переход на другой агонист или антагонист ЛГРГ либо выполнение хирургической кастрации. Согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов (2021) определение уровня тестостерона в сыворотке крови входит в обязательный алгоритм обследования больных метастатическим РПЖ, получающих кастрационную терапию, наряду с другими методами (уровень ПСА, пальцевое ректальное исследование, уровень щелочной фосфатазы и другие лабораторные показатели), особенно в течение 1 года лечения, несмотря на видимый положительный ответ на терапию (степень рекомендации – А) [3].

В рутинной клинической практике переход к новым стандартам происходит постепенно. Особенности рутинного применения АДТ вызывают интерес, в том числе ввиду утверждения новых стандартов комбинированной гормональной терапии при метастатическом гормоночувствительном РПЖ, а также из-за снижения целевого кастрационного уровня тестостерона. Представление о реальной ситуации в повседневной клинической работе позволяют получить наблюдательные (наблюдательные) исследования. Несмотря на длительное и успешное применение различных депо-форм агонистов ЛГРГ в нашей стране, неинтервенционные исследования, включавшие бы различные агонисты ЛГРГ, не проводились.

Цель исследования – определение частоты достижения кастрационного уровня тестостерона (20 нг/дл) и удержания его на целевом уровне через 6 мес терапии

у пациентов с гормоночувствительным РПЖ, впервые получивших лечение агонистом ЛГРГ.

Материалы и методы

В 2019–2020 гг. под эгидой Российского общества онкоурологов проведена многоцентровая наблюдательная программа по оценке эффективности применения агонистов ЛГРГ в рутинной клинической практике российских онкоурологов. В проекте приняли участие 39 онкоурологов и 479 пациентов старше 18 лет с диагнозом гормоночувствительного РПЖ, которым впервые назначалась АДТ с применением аналогов ЛГРГ независимо от стадии заболевания и предшествующего лечения.

Критериями исключения являлись проводимое ранее лечение с использованием аналогов ЛГРГ и отсутствие необходимости терапии аналогом ЛГРГ в течение 6 мес.

Оценивались исходные характеристики и анамнез заболевания пациентов, динамика уровня ПСА, нежелательные явления, изменение симптомов заболевания и соматического статуса пациента во время терапии.

Решение врача о назначении гормональной терапии аналогом ЛГРГ предшествовало включению пациента в данную наблюдательную программу. Пациенты получали гормональную терапию аналогом ЛГРГ

как минимум в течение 6 мес, посещая врача каждые 3 мес. Данные, полученные о пациенте на 3 визитах (визит 1, визит 2 (через 3 мес), визит 3 (через 6 мес)) в рамках принятой клинической практики лечебно-профилактического учреждения, вносили в индивидуальную регистрационную карту по мере их поступления и включали информацию о заболевании пациента, выбранной терапии и показаниях к ее назначению, результатах последующего контроля проводимой терапии и нежелательных явлениях.

Результаты

Через 6 мес лечения визит 3 из 479 пациентов завершили 436 больных, которым были определены оба целевых показателя – ПСА и тестостерон. Средний возраст пациентов составил 69,4 (45–90) года. Биопсию предстательной железы в целях верификации диагноза выполняли всем 479 больным, кроме 1 пациента с распространенной формой заболевания, которому диагноз был установлен клинически. Средний уровень ПСА в сыворотке крови до начала лечения составил 118,12 нг/мл, средний уровень тестостерона – 454,7 нг/дл. Исходный уровень тестостерона до начала лечения определяли у 330 (68,9 %) из 479 включенных в исследование пациентов (табл. 1).

Таблица 1. Основные характеристики пациентов, включенных в исследование (n = 479)

Table 1. Main characteristics of the patients included in the study (n = 479)

Показатель Parameter	Значение Value
Возраст, лет: Age, years: среднее (min–max) mean (min–max) медиана (Q25–Q75) median (Q25–Q75)	69,4 (45–90) 70 (65–74)
Длительность заболевания, мес: Disease duration, months: среднее (min–max) mean (min–max) медиана (Q25–Q75) median (Q25–Q75)	8,21 (0–167) 0 (0–2)
Исходный уровень простатического специфического антигена, нг/мл: Baseline prostate-specific antigen level, ng/mL: среднее (min–max) mean (min–max) медиана (Q25–Q75) median (Q25–Q75)	118,12 (0,01–6000) 23,1 (9,02–59,9)
Исходный уровень тестостерона (n = 330), нг/дл: Baseline testosterone level (n = 330), ng/dL: среднее (min–max) mean (min–max) медиана (Q25–Q75) median (Q25–Q75)	454,7 (44–1860) 425,8 (270,9–573,4)

Окончание табл. 1
End of table 1

Показатель Parameter	Значение Value
Биопсия предстательной железы, <i>n</i> (%): Prostate biopsy, <i>n</i> (%):	
да yes	478 (99,8)
нет no	1 (0,2)
TNM-классификация TNM staging	
Категория T, <i>n</i> (%): T stage, <i>n</i> (%):	
T1	24 (5,01)
T2	182 (38,00)
T3	212 (44,26)
T4	57 (11,90)
Tx	4 (0,83)
Категория N, <i>n</i> (%): N stage, <i>n</i> (%):	
N0	304 (63,47)
N1	92 (19,20)
Nx	83 (17,33)
Категория M, <i>n</i> (%): M stage, <i>n</i> (%):	
M0	330 (68,90)
M1	139 (29,02)
Mx	10 (2,08)

Среди 479 пациентов локализованный РПЖ диагностирован у 161 (33,6 %) пациента, местно-распространенный характер опухолевого процесса (стадия T3–4N0–1M0) выявлен у 162 (33,8 %) пациентов. Поражение лимфатических узлов имело место в 19,2 % случаев. Отдаленные метастазы подтверждены у 146 (30,5 %) из 479 пациентов. Преобладали метастазы в кости скелета (136 (93,2 %) из 146). Среди 139 пациентов поражение нерегионарных лимфатических узлов выявлено у 35 (25,2 %), висцеральные метастазы – у 4 (2,9 %) больных.

Преимущественно определялись опухоли предстательной железы с суммой баллов по шкале Глисона 7 – у 143 (29,9 %) из 479 пациентов. Сумма баллов по шкале Глисона ≥ 8 выявлена у 201 (42,0 %) из 479 пациентов.

Преобладали пациенты со статусом ECOG 1 (54,9 %). Статус ECOG 2+ зарегистрирован только у 35 (7,3 %) из 479 пациентов и был преимущественно обусловлен распространенным метастатическим процессом с наличием симптомов заболевания либо реже сопутствующей патологией. Среди 479 пациентов симптомы заболевания

присутствовали у 354 (73,9 %) больных. Наиболее часто пациентов беспокоили дизурические явления, которые наблюдались у 318 (66,4 %) больных. На слабость жаловались 192 (40,1 %) пациента. Болевой синдром отмечался в 26,3 % (126/479) случаев. Средний балл выраженности болевого синдрома из расчета по 10-балльной шкале составил 3,4 (1–9).

Основными показаниями для назначения АДТ являлись местно-распространенный РПЖ и метастатический РПЖ. Пациенты, имеющие локализованный РПЖ (161 (33,6 %) из 479), получали АДТ в неoadъювантном и адъювантном режимах, а также в связи с прогрессированием заболевания после локальных видов лечения или с невозможностью проведения иного лечения. Чаще всего АДТ проводили различными депо-формами лейпрорелина (46,9 %). Гозерелин (3,6 мг; 10,8 мг) получали 132 (27,6 %), бусерелин (3,75 мг) – 67 (14,0 %), трипторелин (3,75 мг; 11,25 мг) – 55 (11,5 %) пациентов. Среди всех агонистов ЛГРГ и их депо-форм предпочтение отдавалось 6-месячной депо-форме лейпрорелина 45 мг, которая была назначена

129 (26,9 %) из 479 пациентов. Депо-формы длительного действия использовали чаще, чем депо-формы короткого действия.

Среди 479 пациентов монотерапию аналогами ЛГРГ получили 244 (50,9 %) больных. Комбинированное лечение в сочетании с бикалутамидом – 186 (38,8 %), с флутамидом – 12 (2,5 %), с золедроновой кислотой – 54 (11,3 %), с деносуабом – 11 (2,3 %), с доцетакселом – 30 (6,2 %), с абиратероном – 8 (1,7 %), с энзалутамидом – 2 (0,4 %) больных. Среди 146 пациентов с отдаленными метастазами (первично метастатический РПЖ + случаи прогрессирования после радикального лечения) комбинацию АДТ с доцетакселом получали 30 (20,6 %), с абиратероном – 8 (5,5 %), с энзалутамидом – 2 (1,4 %) больных.

Мониторинг уровней ПСА и тестостерона проводили через 3 мес (визит 2) и 6 мес (визит 3) терапии. Через 3 мес терапии средний уровень ПСА составил 15,93 (0–686) нг/мл, среднее снижение уровня ПСА – 86,5 %. Средний уровень тестостерона – 23,8 (0,2–92,2) нг/дл. Среди 423 пациентов уровень тестостерона <20 нг/дл достигнут у 223 (52,7 %), 20–50 нг/дл – у 166 (39,2 %), >50 нг/дл – у 34 (8,1 %) больных. Из 34 (8,1 %) пациентов, имевших через 3 мес лечения уровень тестостерона >50 нг/дл, ни у одного не была констатирована недостаточная эффективность терапии конкретным аналогом ЛГРГ и не выполнена его замена. В некоторых случаях проводили дополнительный контроль уровня тестостерона. К визиту 3 (через 6 мес лечения) у большинства пациентов с повышенным уровнем тестостерона через 3 мес терапии (20 (58,8 %) из 34) показатель снизился до 20–50 нг/дл, у 11 (32,4 %) – <20 нг/дл. Только у 2 из 34 пациентов повышенный уровень тестостерона сохранился к визиту 3, но также не послужил причиной замены препарата.

При обследовании на визите 2 у большинства пациентов статус ECOG не изменился по сравнению с исходным перед началом лечения. Среди 462 пациентов, прошедших обследование на визите 2, у 70 (15,2 %) больных вместо ECOG 1 установлен ECOG 0, у 15 (3,2 %) вместо ECOG 2+ – ECOG 1, у 3 (0,65 %) вместо ECOG 2+ – ECOG 0. У 6 (1,3 %) из 462 пациентов статус ECOG ухудшился по сравнению с исходным, что было обусловлено либо прогрессированием РПЖ, либо сопутствующими заболеваниями.

Уже через 3 мес терапии у 77 (21,8 %) из 354 пациентов с симптомами заболевания на момент включения в исследование констатировано их отсутствие. У 23 (18,3 %) из 126 пациентов с болевым синдромом до начала лечения боль полностью исчезла. К визиту 2 выраженность боли в среднем уменьшилась на 38,2 % (средний балл выраженности болевого синдрома из расчета по 10-балльной шкале составил 2,1 (1–5) по сравнению с исходным показателем 3,4 (1–9) балла). На фоне лечения улучшение мочеиспускания отметили

23 (7,2 %) из 318 пациентов, жаловавшихся на дизурию до начала лечения. Слабость уменьшилась или исчезла у 33 (17,2 %) из 192 пациентов.

Таким образом, через 3 мес после начала АДТ клиническое улучшение с уменьшением/исчезновением симптомов заболевания наряду со снижением уровней ПСА и тестостерона свидетельствует о положительном эффекте лечения. Отсутствие улучшения статуса по шкале ECOG у большинства пациентов (ECOG 1 – у 185 (40,0 %) из 462 пациентов) объясняется наличием сопутствующей патологии, возрастной категорией пациентов и субъективностью выставления оценки специалистом.

На протяжении 6 мес терапии одним аналогом ЛГРГ получали большинство пациентов, кроме 11 больных. Из них у 7 пациентов проведена замена на другой агонист ЛГРГ. В одном из случаев причиной замены бусерелина 3,75 мг на гозерелин 10,8 мг стала недостаточная эффективность (уровень тестостерона 48 нг/дл через 3 мес терапии) и нежелательная реакция на препарат, выражавшаяся в приливах жара и повышенной потливости. В другом случае вместо трипторелина 11,25 мг был введен лейпрорелин 45 мг из-за проживания пациента в отдаленном районе от лечебно-профилактического учреждения. В остальных случаях препарат был заменен по причине фактического отсутствия такого же агониста ЛГРГ на момент очередной явки пациента. Из 4 пациентов, которым терапия не была продолжена, 3 умерли, а 1 пациент прекратил АДТ из-за планируемой радикальной простатэктомии.

В течение 3 мес АДТ нежелательные явления развились у 50 (10,8 %) из 462 пациентов. В большинстве случаев (37 (74,0 %) из 50) регистрировали нежелательные явления легкой степени. Нежелательные явления средней и тяжелой степени определялись в 9 (18,0 %) и 4 (8,0 %) случаях соответственно. Вероятная связь с гормональным лечением отмечена специалистами у 24 пациентов, предъявлявших жалобы на приливы жара, потливость, общую слабость, гинекомастию, артериальную гипертензию.

Визит 3, проведенный по графику через 6 мес АДТ, из 479 пациентов завершили 436 (91,0 %) больных, которым были определены оба целевых показателя – ПСА и тестостерон. Из расчетов были исключены показатели уровня тестостерона >100 нг/дл, выявленные у 6 из 436 пациентов, так как сильно завышенные значения уровня тестостерона на фоне АДТ могут объясняться не истинной неэффективностью лечения, но и другими причинами. Итоговый анализ проводили на популяции из 430 пациентов.

Средний уровень ПСА составил 6,87 (0–950) нг/мл, снижение среднего уровня ПСА через 6 мес терапии – 94,2 %. Средний уровень тестостерона – 19,0 (0,029–100) нг/дл (табл. 2). Среди 430 пациентов уровень тестостерона <20 нг/дл достигнут у 257 (59,8 %),

Таблица 2. Динамика уровней простатического специфического антигена и тестостерона к визиту 3 (через 6 мес андроген-депривационной терапии)
Table 2. Dynamics of prostate-specific antigen and testosterone levels by visit 3 (after 6 months of androgen deprivation therapy)

Показатель Parameter	Визит 1 Visit 1	Визит 3 Visit 3
Уровень простатического специфического антигена, нг/мл: Prostate-specific antigen level, ng/mL:		
среднее (min–max) mean (min–max)	118,12 (0,01–6000)	6,87 (0–950)
медиана (Q25–Q75) median (Q25–Q75)	23,1 (9,02–59,9)	0,83 (0,137–2,5)
Уровень тестостерона, нг/дл: Testosterone level, ng/dL:		
среднее (min–max) mean (min–max)	454,7 (44–1860)	19,0 (0,029–100)
медиана (Q25–Q75) median (Q25–Q75)	425,8 (270,89–573,4)	17,4 (5,76–25,9)

20–50 нг/дл – у 158 (36,7 %), >50 нг/дл – у 15 (3,5 %) больных. У 3 пациентов было зафиксировано ПСА-прогрессирование на фоне лечения. Следует отметить, что определение уровня тестостерона в разных лабораториях может оказать некоторое влияние на полученные результаты.

При обследовании на визите 3 у большинства пациентов статус ECOG не изменился по сравнению с исходным перед началом лечения. За 6 мес лечения статус ECOG улучшился у 115 (26,7 %) из 430 пациентов. К визиту 3 среди 430 пациентов улучшение статуса ECOG 1 до ECOG 0 констатировано у 34 (7,9 %), улучшение статуса ECOG 2+ до ECOG 1 – у 4 (0,9 %) больных по сравнению с данными визитов 1 и 2. Симптомы заболевания уменьшились или исчезли у 123 (34,7 %) из 354 пациентов с симптомами заболевания на момент включения в исследование. К визиту 3 меньшее число пациентов испытывали болевые ощущения – 68 вместо 87 пациентов на визите 2. Однако средний балл выраженности болевого синдрома из расчета по 10-балльной шкале не изменился по сравнению с данными визита 2 и составил также 2,1 (1–10). Через 6 мес лечения у 52 (16,4 %) из 318 пациентов, отмечавших дизурию до начала лечения, выявлено улучшение мочеиспускания. Общая слабость уменьшилась или исчезла у 42 (21,9 %) из 192 пациентов.

Не продолжили терапию тем же аналогом ЛГРГ 42 пациента: 16 – по причине перехода на интермиттирующий режим АДТ, 7 – ввиду отсутствия необходимого препарата на момент явки пациента или других организационных причин, 6 – по причине недостаточной эффективности, 6 – в связи с началом радикального лечения, 4 – по причине смерти, 2 пациента более не обращались (ухудшение сопутствующей патологии), 1 пациенту выполнена хирургическая кастрация.

Замена терапии по причине недостижения целевого уровня кастрации проведена только у 1 из 15 пациентов с уровнем тестостерона 50–100 нг/дл через 6 мес АДТ, но имевшего при этом рост уровня ПСА на фоне лечения, а также у 2 пациентов с уровнем тестостерона >100 нг/дл и снижением уровня ПСА. В 3 случаях замена терапии проводилась по причине роста уровня ПСА при наличии кастрационного уровня тестостерона (<20 нг/дл).

В интервале между визитами 2 и 3 нежелательные явления развились у 44 (10,2 %) из 430 пациентов: у 28 (63,6 %) – легкой, у 11 (27,3 %) – средней, у 5 (9,1 %) – тяжелой степени. Вероятная связь с гормональным лечением отмечена специалистами у 23 пациентов, сомнительная связь – у 11, отсутствие связи с АДТ – у 10. Наиболее частыми нежелательными явлениями были приливы (3,7 %) и общая слабость (2,1 %).

Более подробный анализ эффективности АДТ в зависимости от используемого аналога ЛГРГ не приводится в данной статье. Явные различия в снижении уровней ПСА и тестостерона между препаратами не выявлены. Наблюдательный характер исследования и относительно небольшие по размеру и несбалансированные группы сравнения не позволяют проводить сравнительный анализ каждого препарата в отдельности.

Обсуждение

Результаты проведенной наблюдательной программы показывают не только уже известную сопоставимую эффективность аналогов ЛГРГ, но и реальную картину того, как именно проводится АДТ в рутинной клинической практике. Так, специалисты отдают предпочтение применению депо-форм аналогов ЛГРГ на 3 и 6 мес по сравнению с одномесечными формами выпуска, что является более удобным для врача и пациента

и подтверждается результатами других исследований [11–13]. По-прежнему в рутинной практике активно используется максимальная андрогенная блокада, в то время как комбинация аналогов ЛГРГ с бикалутамидом или флутамидом уже более 5 лет не рекомендована для постоянного применения зарубежными и российскими стандартами лечения РПЖ [3, 14, 15]. Напротив, современные стандарты лечения метастатического гормоночувствительного РПЖ на практике практически не реализованы. Даже имея в виду 2019–2020 гг. проведения этого исследования и доступность на практике не всех препаратов, фигурирующих в стандартах для применения в комбинации с АДТ, являются низкими показатели комбинированного применения АДТ с доцетакселом (20,6 %), абиратероном (5,5 %), энзалутамидом (1,4 %). В ряде случаев на запрос о причинах проведения монотерапии аналогом ЛГРГ по поводу метастатического РПЖ поступал ответ об отсутствии показаний к проведению комбинированного лечения. Напомним, что комбинированное лечение является стандартом. Только наличие противопоказаний позволяет проводить монотерапию аналогом ЛГРГ.

Закономерно основные показания для назначения АДТ – местно-распространенный РПЖ и метастатический РПЖ. Подтверждено, что терапия аналогами ЛГРГ ассоциирована с уменьшением симптомов заболевания, улучшением общего состояния пациентов и качества их жизни. Улучшение может отмечаться пациентами как сразу после начала терапии, так и через некоторое время. В рамках данной программы через 6 мес АДТ выявлено дополнительное уменьшение симптомов заболевания, статуса ECOG по сравнению с достигнутыми результатами через 3 мес гормональной терапии.

Известной проблемой рутинной клинической практики является пренебрежение специалистами контролем уровня тестостерона в процессе лечения. Контроль уровня тестостерона позволяет выявить случаи неадекватного ответа на АДТ. У пациентов с ростом уровня ПСА и/или наличием симптомов прогрессирования заболевания определение уровня тестостерона строго необходимо для подтверждения развития кастрационной резистентности. Веские доказательства влияния глубины кастрации на прогноз заболевания представлены в исследовании L. Klotz и соавт. (2015). Было показано, что надир тестостерона <20 нг/дл, достигнутый в течение первого года терапии, ассоциирован с увеличением длительности ответа на АДТ и раковоспецифической выживаемости по сравнению с более высокими показателями надир тестостерона. Так, пациенты с надиром тестостерона >50 нг/дл характеризуются более высоким риском смерти от РПЖ (отношение рисков 2,93; 95 % доверительный интервал 0,7–12,3) по сравнению с таковым при надире тестостерона 20–50 нг/дл (отношение рисков 2,08; 95 % доверительный интервал 1,28–3,38) и <0,7 нмоль/л (20 нг/дл) (отношение рисков 1). Авторы подчеркивают, что достижение уровня тестостерона

<20 нг/дл в течение первого года АДТ должно быть основной целью лечения [16].

Ориентация на уровень ПСА как на маркер эффективности терапии является недостаточной и в корне неверной. Однако на практике рост уровня ПСА чаще становится причиной замены агониста ЛГРГ, чем повышенный уровень тестостерона. В настоящем исследовании частота определения исходного уровня тестостерона достаточна высокая (68,9 %), но определение уровня тестостерона в начале терапии входило в протокол обследования пациента, хотя не было строго обязательным. После начала лечения определение уровня тестостерона было облигатным условием. Анализ полученных данных показал, что диапазон тестостерона 20–50 нг/дл воспринимается большинством специалистов как допустимый при условии, что уровень ПСА снижается. Только сильно повышенный уровень тестостерона (>100 нг/дл) становится причиной для замены терапии, несмотря на снижение уровня ПСА. Данный подход противоречит принятым стандартам кастрационного уровня тестостерона и исключает возможность получения максимального эффекта от АДТ.

В большинстве случаев показатели ПСА и тестостерона, полученные при обследовании через 3 мес терапии аналогом ЛГРГ, демонстрируют выраженное снижение, сопоставимое с результатами через 6 мес терапии. В случае регистрации уровня тестостерона >50 нг/дл через 3 мес терапии повторный уровень тестостерона через 6 мес только в 32,4 % случаев оказывается в рамках целевого (<20 нг/дл). Таким образом, недостижение кастрации (<20 нг/дл) при первом контроле уровня тестостерона в процессе терапии только у трети пациентов свидетельствует о регистрации «вспышки» тестостерона, а в остальных случаях является признаком недостаточной эффективности терапии, требующей замены препарата. В связи с этим при однократной регистрации уровня тестостерона >20 нг/дл после начала лечения представляется целесообразным выполнение повторного анализа на уровень тестостерона в той же лаборатории в более ранние сроки для своевременной замены терапии.

Заключение

Результаты исследования подтверждают необходимость мониторинга в процессе лечения агонистами ЛГРГ не только уровня ПСА, но и уровня тестостерона, так как последний часто находится в «серой» зоне 20–50 нг/дл. Обращает внимание частое использование АДТ в режиме максимальной андрогенной блокады. При метастатическом РПЖ стандарты комбинированного лечения с использованием доцетаксела и ингибиторов андрогенного сигнала применяются ограниченно. Выявленные тенденции в особенностях применения АДТ говорят о важности следования принятым национальным стандартам оказания медицинской помощи при РПЖ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. 250 с. [Malignant tumors in Russia in 2018 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2019. 250 p. (In Russ.)].
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. 236 с. [State of oncological care in Russia in 2018. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2019. 236 p. (In Russ.)].
3. Mottet N., Cornford P., van den Bergh R.C.N. et al. EAU–ESTRO–ESUR–SIOG Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology, 2021. P. 212.
4. Seidenfeld J., Samson D.J., Hasselblad V. et al. Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2000;132(7):566–77. DOI: 10.7326/0003-4819-132-7-200004040-00009
5. Rick F.G., Schally A.V. Bench-to-bedside development of agonists and antagonists of luteinizing hormone-releasing hormone for treatment of advanced prostate cancer. *Urol Oncol* 2015;33(6):270–4. DOI: 10.1016/j.urolonc.2014.11.006.
6. Schally A.V., Block N.L., Rick F.G. Discovery of LHRH and development of LHRH analogs for prostate cancer treatment. *Prostate* 2017;77(9):1036–54. DOI: 10.1002/pros.23360.
7. Liu S.V., Liu S., Pinski J. Luteinizing hormone-releasing hormone receptor targeted agents for prostate cancer. *Expert Opin Investig Drugs* 2011;20(6):769–78. DOI: 10.1517/13543784.2011.574611.
8. Perez-Marrero R., Tyler R.C. A subcutaneous delivery system for the extended release of leuprolide acetate for the treatment of prostate cancer. *Expert Opin Pharmacother* 2004;5(2):447–57. DOI: 10.1517/14656566.5.2.447.
9. Chu F.M., Jayson M., Dineen M.K. et al. A clinical study of 22.5 mg. La–2550: a new subcutaneous depot delivery system for leuprolide acetate for the treatment of prostate cancer. *J Urol* 2002;168(3):199–203. DOI: 10.1097/01.ju.0000023895.95963.1b.
10. Oefelein M.G., Feng A., Scolieri M.J. et al. Reassessment of the definition of castrate levels of testosterone: implications for clinical decision making. *Urology* 2000;56(6):1021–4. DOI: 10.1016/s0090-4295(00)00793-7.
11. Матвеев В.Б., Маркова А.С. Финальные результаты проспективной многоцентровой наблюдательной программы RU-EGD-NI-001 по оценке эффективности и переносимости 6-месячной депозформы Элигарда 45 мг у больных распространенным раком предстательной железы в рутинной клинической практике российских онкоурологов. *Онкоурология* 2017;13(2):79–86. [Matveev V.B., Markova A.S. Final results of the prospective multicenter observational program RU-EGD-NI-001 for evaluation of efficacy and tolerability of the 6-month depot Eligard 45 mg in patients with advanced prostate carcinoma in routine clinical practice of uro-oncologists in the Russian Federation. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2017;13(2):79–86. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-2-79-86.
12. Tunn U.W. A 6-month depot formulation of leuprolide acetate is safe and effective in daily clinical practice: a non-interventional prospective study in 1273 patients. *BMC Urology* 2011;11:15. DOI: 10.1186/1471-2490-11-15.
13. Montorsi F., Tomlinson P. Which luteinising hormone-releasing hormone agonist injection schedule do men with prostate cancer prefer? Results of a European patient survey. *Eur Urol* 2015;67(1):177–9. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.08.055.
14. Рак предстательной железы. Клинические рекомендации. Ассоциация онкологов России, 2020. [Prostate cancer. Clinical guidelines. Association of Oncologists of Russia, 2020. (In Russ.)].
15. Рак предстательной железы. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2021. [Prostate cancer. Clinical guidelines. Ministry of Health of the Russia, 2021. (In Russ.)].
16. Klotz L., O’Callaghan C., Ding K. et al. Nadir testosterone within first year of androgen-deprivation therapy (ADT) predicts for time to castration-resistant progression: a secondary analysis of the PR-7 trial of intermittent versus continuous ADT. *J Clin Oncol* 2015;33(10):1151–6. DOI: 10.1200/JCO.2014.58.2973.

Вклад авторов

В.Б. Матвеев: главный исследователь, анализ полученных результатов;
 Б.Я. Алексеев, Б.Ш. Камолов: разработка проекта исследования, анализ полученных результатов;
 А.С. Маркова: мониторинг хода проведения исследования, обработка полученных данных, написание текста рукописи.

Authors’ contributions

V.B. Matveev: principal investigator, analysis of the obtained data;
 B.Ya. Alekseev, B.Sh. Kamolov: development of a research project, analysis of the obtained data;
 A.S. Markova: monitoring the progress of the research, processing the data obtained, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.Б. Матвеев / V.B. Matveev: <https://orcid.org/0000-0001-7748-9527>
 Б.Я. Алексеев / B.Ya. Alekseev: <https://orcid.org/0000-0002-3398-4128>
 Б.Ш. Камолов / B.Sh. Kamolov: <https://orcid.org/0000-0003-0010-6043>
 А.С. Маркова / A.S. Markova: <https://orcid.org/0000-0002-3172-2909>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 18.05.2021. Принята к публикации: 24.06.2021.
Article submitted: 18.05.2021. Accepted for publication: 24.06.2021.