

Промежуточный анализ неинтервенционного исследования по изучению эпидемиологии и естественного течения неметастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы в России

Б.Я. Алексеев^{1, 2}, К.М. Нюшко¹, Р.А. Гафанов³, А.А. Киричек⁴, Ю.В. Анжиганова⁵, Е.И. Копыльцов⁶, Ю.Ю. Сундуй⁷, В.Б. Матвеев⁸

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

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

³ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Профсоюзная, 86;

⁴ГБУЗ г. Москвы «Московская городская онкологическая больница №62 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 143423 Московская область, пос. Истра, 27;

⁵КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского»; Россия, 660133 Красноярск, ул. 1-я Смоленская, 16;

⁶БУЗОО «Клинический онкологический диспансер»; Россия, 644013 Омск, ул. Завертяева, 9, корп. 1;

⁷ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая онкологическая больница №1 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 105005 Москва, ул. Бауманская, 17/1;

⁸ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Борис Яковлевич Алексеев byalekseev@mail.ru

Цель исследования — изучение клинического и демографического профиля пациентов с неметастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы (нмКРРПЖ) в России с оценкой времени прогрессирования до стадии М1 и клинических подходов к лечению нмКРРПЖ в условиях повседневной медицинской практики до и после прогрессирования до М1.

Материалы и методы. В многоцентровое неинтервенционное эпидемиологическое исследование планируется включить 200 пациентов с подтвержденным диагнозом нмКРРПЖ в период с 2019 по 2020 г. В промежуточный анализ вошли данные 108 пациентов из 13 центров, расположенных в разных регионах России. Медиана возраста пациентов составила 73 (55–90) года.

Результаты и заключение. При постановке диагноза нмКРРПЖ медиана концентрации сывороточного простатического специфического антигена составляла 8,23 (0,17–116,9) нг/мл, время удвоения простатического специфического антигена — 6 (1–50) мес. При диагностике нмКРРПЖ 86 (79,6 %) пациентам была проведена смена терапии, из них в 42 % случаев назначена современная терапия нестероидными антиандрогенами нового поколения (апалутамид, энзалутамид).

Ключевые слова: неметастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы, время удвоения простатического специфического антигена, антиандроген нового поколения, андроген-депривационная терапия

Для цитирования: Алексеев Б.Я., Нюшко К.М., Гафанов Р.А. и др. Промежуточный анализ неинтервенционного исследования по изучению эпидемиологии и естественного течения неметастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы в России. Онкоурология 2020;16(3):90–101.

DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-3-90-101



An interim analysis of non-interventional study of the epidemiology and natural history of non-metastatic castration-resistant prostate cancer in Russia

B. Ya. Alekseev^{1, 2}, K. M. Nyushko¹, R. A. Gafanov³, A. A. Kirichek⁴, Yu. V. Anzhiganova⁵, E. I. Kopyltsov⁶, Yu. Yu. Sundui⁷, V. B. Matveev⁸

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;

³Russian Scientific Center of Roentgen Radiology, Ministry of Health of Russia; 86 Profsoyuznaya St., Moscow 117997, Russia;

⁴Moscow City Oncological Hospital No. 62, Moscow Healthcare Department; 27 Istra, Moscow region 143423, Russia;

⁵A. I. Kryzhanovskiy Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Dispensary; 16 1st Smolenskaya St., Krasnoyarsk 660133, Russia;

⁶Clinical Oncology Dispensary, Build. 1, 9 Zaverlyayeva St., Omsk 644013, Russia;

⁷City Clinical Cancer Hospital No. 1, Moscow Healthcare Department; 17/1 Baumanskaya St., Moscow 105005, Russia;

⁸N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Objective: to study the clinical and demographic profile of patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC) and clinical approaches to the treatment of nmCRPC in the context of daily medical practice before and after progression M1 stage.

Materials and methods. The multicenter non-interventional epidemiological study is planned to include 200 patients with a documented diagnosis of nmCRPC from 2019 to 2020. The interim report has included data on 108 patients from 13 centers located in different regions of the Russian Federation. The median age of the patients was 73 (55–90) years.

Results and conclusion. When the diagnosis of nmCRPC was made, the median prostate specific antigen was 8.23 (0.17–116.9) ng/ml, and the prostate specific antigen doubling time was 6 (1–50) months. When diagnosed nmCRPC, 86 patients (79.6 %) underwent a change of therapy, of which 42 % were prescribed modern regimens containing the new generation non-steroid antiandrogens (apalutamide, enzalutamide).

Key words: non-metastatic castration-resistant prostate cancer, prostate-specific antigen doubling time, new generation antiandrogen, androgen deprivation therapy

For citation: Alekseev B. Ya., Nyushko K. M., Gafanov R. A. et al. An interim analysis of non-interventional study of the epidemiology and natural history of non-metastatic castration-resistant prostate cancer in Russia. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2020;16(3):90–101. (In Russ.).

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) во многих странах является одним из наиболее часто встречающихся злокачественных новообразований у мужчин. В последние годы отмечается исключительно быстрый рост заболеваемости РПЖ, что позволяет прогнозировать удвоение числа регистрируемых случаев к 2030 г. В России РПЖ занимает 2-е место в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями у мужчин (14,9 %) и 3-е место в структуре смертности (8,2 %). В 2018 г. в России общее число больных РПЖ, состоящих на учете в онкологических учреждениях, составило 238 тыс. со среднегодовым темпом прироста 5,92 % [1, 2]. В 2018 г. было выявлено 42,5 тыс. новых случаев РПЖ со следующим распределением по стадиям: I–II стадии – 58,6 %, III стадия – 21,5 % и IV стадия – 18,9 % [2]. Необходимо отметить тенденцию к снижению возраста пациентов с выявляемым РПЖ. Так, средний возраст больных в 2008 г. составил 70,3 года, в 2018 г. – 69,5 года [1]. Летальность от РПЖ на первом году с момента постановки диагноза в 2018 г. составила 7,8 % [2].

Подходы к лечению РПЖ зависят от стадии заболевания, риска прогрессирования, а также от ожидаемой продолжительности жизни пациента с учетом его общего состояния и сопутствующих заболеваний. При ранних стадиях проводят хирургическое или лучевое лечение либо выбирают выжидательную тактику или тактику активного (тщательного) наблюдения. При местно-распространенной опухоли или выявлении метастатического процесса основой лечения является проведение андроген-депривационной терапии (АДТ) в целях достижения кастрационного уровня тестостерона. Длительная АДТ (более 1 года) показана при неметастатическом РПЖ высокого риска прогрессирования в комбинации с лучевым или хирургическим лечением и при впервые установленном метастатическом РПЖ [3]. Практически у всех пациентов,

получающих АДТ, со временем развивается резистентность к кастрационной терапии, которая сначала может манифестировать только в виде роста уровня простатического специфического антигена (ПСА) (неметастатический кастрационно-резистентный РПЖ (нмКРРПЖ)), а затем прогрессировать до метастатического кастрационно-резистентного РПЖ (мКРРПЖ) [3, 4]. Развитие мКРРПЖ является показателем неблагоприятного течения заболевания с медианой выживаемости пациентов не более 2 лет, несмотря на терапию современными препаратами. Осложнения со стороны скелета, которые могут включать метастатическое поражение или остеопоротическое действие гормональной терапии, наблюдаются у 87 % пациентов с мКРРПЖ. Было показано, что при мКРРПЖ в течение 18 мес число пациентов с болевым синдромом увеличивается с 45 до 80 %. Кроме этого, у 14 % пациентов в течение этого периода возникает такое тяжелое осложнение, как переломы костей [5]. Помимо снижения выживаемости развитие метастазов и вызванные ими осложнения (болевого синдром, переломы, компрессия спинного мозга и т.д.) связаны с ростом использования медицинских ресурсов и расходов на госпитализацию и сопутствующую терапию [6].

При внедрении регулярного мониторинга уровня ПСА на фоне проведения АДТ возможно выявление кастрационно-резистентного РПЖ (КРРПЖ) прежде появления радиологических признаков метастазов, т.е. на стадии нмКРРПЖ. С учетом отсутствия эффективных способов терапии нмКРРПЖ до 2018 г. данные о доле пациентов с этим диагнозом среди больных КРРПЖ и РПЖ немногочисленны [7]. В исследовании, проведенном в странах Европы (Германия, Франция, Великобритания, Италия, Испания, Нидерланды, Бельгия, Польша) и Австралии, было показано, что среди выявленных больных РПЖ в течение года число пациентов с КРРПЖ составляет 33 %. У 76 % пациентов с КРРПЖ заболевание диагностируют на этапе развития метастазов (мКРРПЖ),

а у 24 % выявляется нмКРРПЖ. Наиболее высокий процент пациентов с нмКРРПЖ (32 %) отмечался в Германии [8]. На основании модели по оценке 5-летней распространенности РПЖ с использованием данных регистров РПЖ из 28 стран, включая Россию, был рассчитан процент пациентов с нмКРРПЖ в разных странах в зависимости от частоты проведения АДТ. В России нмКРРПЖ представляет относительно небольшую долю от РПЖ – 3 % [9]. Тем не менее при расчете от 238 212 пациентов с РПЖ в 2018 г. число больных нмКРРПЖ достигает 7146 [1, 2, 9]. В связи с внедрением скрининговых методов диагностики и ростом демографических показателей предполагается, что распространенность КРРПЖ, а, следовательно, и нмКРРПЖ будет увеличиваться в течение следующих 15 лет [9].

Естественное течение заболевания у пациентов с нмКРРПЖ было описано с использованием данных, полученных в группе плацебо из исследования золедроновой кислоты. У пациентов с временем удвоения ПСА (ВУПСА) менее 6 мес отмечался наиболее высокий риск развития костных метастазов. В многомерном анализе было показано, что исходный уровень ПСА $\geq 13,1$ нг/мл связан с уменьшением времени до первого костного метастаза и общей выживаемости (ОВ). В недавнем анализе подгрупп исследования деносумаба более короткое ВУПСА было связано с повышенным риском возникновения костных метастазов и смерти: ВУПСА <8 мес служило предиктором меньшей выживаемости без костных метастазов (22,4 мес для ВУПСА ≤ 10 мес, 18,7 мес для ВУПСА ≤ 6 мес, 18,3 мес для ВУПСА ≤ 4 мес). Таким образом, ВУПСА является ключевым прогностическим фактором риска прогрессирования заболевания и развития метастатического процесса и может быть использовано для определения тактики ведения пациента с нмКРРПЖ. Так, при нмКРРПЖ с ВУПСА <10 мес требуется внедрение новых лекарственных опций в целях улучшения результатов терапии, таких как ОВ и выживаемость без метастазирования (ВБМ) [7, 9, 10].

До 2018 г. основным подходом к ведению пациентов с нмКРРПЖ было продолжение АДТ до прогрессирования заболевания с развитием метастазов. Несмотря на то что в патогенезе КРРПЖ сохраняется значительная роль андрогенных рецепторов, применение АДТ 2-й линии, включая антиандрогены 1-го поколения, не показало эффективности в клинических исследованиях [7, 11]. При проведении только АДТ у пациентов с нмКРРПЖ в 46 % случаев костные метастазы развиваются в течение 2 лет (медиана 25 мес), а 2-летняя летальность составляет 20 %. Скорость увеличения уровня ПСА связана со снижением ОВ и выживаемости без костных метастазов [11].

Таким образом, поскольку АДТ имеет низкую эффективность у пациентов с нмКРРПЖ, в настоящее время существует большая медицинская потребность

во внедрении новых методов лечения данной категории пациентов с высоким риском развития метастазов с учетом высокого риска прогрессирования заболевания с развитием костных метастазов при ВУПСА <10 мес, а следовательно, снижения ОВ. К сожалению, растущее бремя нмКРРПЖ для общественного здравоохранения еще не получило объективную количественную оценку, а данные о естественном течении КРРПЖ, особенно нмКРРПЖ, в России отсутствуют.

Цель исследования – изучение клинического и демографического профилей пациентов с нмКРРПЖ, получающих лечение в условиях повседневной медицинской практики, с оценкой времени прогрессирования до стадии M1.

Материалы и методы

Согласно протоколу в исследование в течение года планируется включить 200 пациентов с подтвержденным диагнозом нмКРРПЖ, поставленным не более чем за 1 год до включения. К критериям включения также относятся возраст >18 лет и наличие информированного согласия на участие в исследовании, данного пациентом или его законным представителем.

Исследователям предлагается вносить данные пациентов, в том числе взятые из их историй болезни, в электронные индивидуальные регистрационные карты, которые являются компонентом базы данных, созданной специально для исследования. В рамках исследования проводятся 2 визита через 6 мес.

Предварительные результаты

В промежуточный анализ вошли данные 108 пациентов из 13 центров. Медиана возраста пациентов составила 73 (55–90) года. При оценке опухоли по системе TNM преобладала стадия T3 – в 56 (51,8 %) случаях. Гистологическое исследование и биопсию предстательной железы в целях верификации диагноза и оценки распространенности первичной опухоли выполняли в 99 % случаев, исследование биомаркеров – в 96 %, магнитно-резонансную томографию (МРТ) – в 53,7 %, компьютерную томографию (КТ) – в 27,7 %, ультразвуковое исследование – в 84,3 %, позитронную эмиссионную томографию, совмещенную с КТ (ПЭТ-КТ), – в 1,8 %. Наиболее часто (33,3 %) встречались опухоли с суммой баллов по шкале Глисона 7. Сумма баллов по шкале Глисона ≥ 8 определялась у 19 (17,6 %) пациентов. Все мужчины, включенные в промежуточный анализ, имели статус по шкале ECOG от 0 до 2 (табл. 1).

Наиболее распространенными сопутствующими заболеваниями были гипертензия ($n = 60$) и гиперхолестеринемия ($n = 20$). В общей популяции исследуемых мужчин медиана количества сопутствующих заболеваний составила 1 (0–7). РПЖ в семейном анамнезе встречался у 3,7 % пациентов (табл. 2).

Таблица 1. Исходные характеристики больных раком предстательной железы ($n = 108$)

Table 1. Baseline characteristics of prostate cancer patients ($n = 108$)

Показатель Characteristic	Значение Value
Возраст, среднее значение (минимум–максимум); медиана, лет Age, mean (min–max); median, years	73,6 (55–90); 73
Масса тела, среднее значение (минимум–максимум); медиана, кг Body weight, mean (min–max); median, kg	85 (54–137); 83
Рост, среднее значение (минимум–максимум); медиана, см Height, mean (min–max); median, cm	172 (158–190); 172
Статус инвалидности, n (%): Disability status, n (%): да yes нет no	84 (78) 24 (22)
Категория T, n (%): T stage, n (%): T1 T2 T3 T4	7 (6,5) 39 (36,0) 56 (51,8) 6 (5,6)
Категория N, n (%): N stage, n (%): NX N0 N1	5 (4,6) 93 (86,0) 10 (9,3)
Степень дифференцировки опухоли (сумма баллов по шкале Глисона), n (%): Tumor differentiation grade (Gleason score), n (%): 1–6 7 8 9–10 неизвестна unknown	33 (30,5) 36 (33,0) 8 (7,4) 11 (10,0) 20 (18,5)
Метод оценки первичной опухоли, n (%): Method used for primary tumor assessment, n (%): компьютерная томография computed tomography биопсия biopsy гистология histology биомаркеры biomarkers магнитно-резонансная томография magnetic resonance imaging ультразвуковое исследование ultrasonography позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией positron emission tomography-computed tomography	30 (27,7) 107 (99,0) 107 (99,0) 104 (96,3) 58 (53,7) 91 (84,3) 2 (1,8)
Статус по шкале ECOG, n (%): ECOG performance status, n (%): 0 1 2	50 (46,3) 53 (49,0) 5 (4,6)

Таблица 2. Сопутствующие заболевания и семейный анамнез больных раком предстательной железы
Table 2. Comorbidities and family history of patients with prostate cancer

Показатель Characteristic	n (%)
Сопутствующие заболевания (n = 108): Concomitant diseases (n = 108):	
нет no	39 (36)
да (хотя бы одно) yes (at least one)	69 (64)
Сопутствующие заболевания: диагноз по МКБ-10 (n = 69): Concomitant diseases: ICD-10 diagnosis (n = 69):	
гипертензия essential hypertension	60 (87,0)
гиперхолестеринемия hypercholesterolemia	20 (29,0)
камни в почках и мочеточнике kidney and urethral stones	3 (4,3)
кистозная болезнь почек cystic kidney disease	3 (4,3)
острый инфаркт миокарда acute myocardial infarction	6 (8,7)
сахарный диабет diabetes mellitus	8 (11,6)
сердечная недостаточность heart failure	18 (26,0)
хроническая ишемическая болезнь сердца chronic coronary artery disease	14 (20,3)
хроническое обструктивное заболевание легких chronic obstructive pulmonary disease	5 (7,2)
цереброваскулярное нарушение cerebrovascular disorder	5 (7,2)
язва двенадцатиперстной кишки duodenal ulcer	3 (4,3)
Онкологические заболевания в семейном анамнезе: Family history of cancer:	
да yes	13 (12,0)
нет no	59 (54,6)
неизвестно unknown	36 (33,0)
Число родственников с онкологическим диагнозом у каждого из пациентов с онкологическими заболеваниями в семейном анамнезе: Number of relatives with a cancer diagnosis in each of the patients with cancer in a family history:	
1	11 (84,6)
2	1 (7,7)
3	1 (7,7)
Родственники с онкологическими заболеваниями в анамнезе со стороны (n = 16): Relatives with a history of cancer (n = 16):	
матери maternal side	5 (31,25)
отца paternal side	11 (68,75)
Тип рака (n = 16): Cancer type (n = 16):	
базальноклеточный рак basal cell carcinoma	1 (6,2)
лейкоз leukemia	1 (6,2)
рак желудка gastric cancer	2 (12,5)

Показатель Characteristic	n (%)
рак кожи skin cancer	1 (6,2)
рак легких lung cancer	2 (12,5)
рак молочной железы breast cancer	3 (18,7)
рак предстательной железы prostate cancer	4 (25,0)
рак прямой кишки rectal cancer	1 (6,2)
рак толстой кишки colon cancer	1 (6,2)

Примечание. МКБ-10 – международная классификация болезней 10-го пересмотра.
Note. ICD-10 – International Classification of Diseases, 10th Revision.

Хирургическое лечение РПЖ проведено у 14,8 % пациентов, причем в 81,8 % случаев выполнялась радикальная простатэктомия (табл. 3). Медиана времени от постановки диагноза РПЖ до начала хирургического лечения составила 1 (0–136) мес. Другим радикальным методом

лечения РПЖ, который провели в 52,8 % случаев, была лучевая терапия. Чаще всего выполняли дистанционную лучевую терапию (59,6 %), брахитерапию применили у 3 пациентов. Медиана времени от постановки диагноза РПЖ до начала лучевой терапии составила 7 (0–104) мес.

Таблица 3. Терапия больных раком предстательной железы (n = 108)

Table 3. Therapy of patients with prostate cancer (n = 108)

Показатель Characteristic	n (%)
Хирургическое лечение: Surgery:	16 (14,8)
радикальная простатэктомия radical prostatectomy	13 (81,2)
другое other	3 (18,8)
Лучевая терапия: Radiotherapy:	57 (52,8)
дистанционная лучевая терапия external beam radiotherapy	34 (59,7)
неoadъювантная или адъювантная гормональная терапия + лучевая терапия neoadjuvant or adjuvant hormone therapy + radiotherapy	20 (35,0)
брахитерапия brachytherapy	3 (5,3)
Гормональная терапия: Hormone therapy:	
АДТ в режиме монотерапии (агонист ЛГРГ или орхиэктомия, либо агонист ЛГРГ, затем орхиэктомия) ADT as monotherapy (LHRH agonist or orchiectomy, or LHRH agonist followed by orchiectomy)	68 (63,0)
максимальная (комбинированная) андрогенная блокада (агонист ЛГРГ + антиандроген 1-го поколения или орхиэктомия + антиандроген 1-го поколения) maximum (combined) androgen blockade (LHRH agonist + first-generation antiandrogen or orchiectomy + first-generation antiandrogen)	37 (34,3)
антиандрогенная монотерапия antiandrogen monotherapy	1 (0,9)
прочая гормональная терапия other hormone therapy	2 (1,9)

Показатель Characteristic	n (%)
Пациенты, завершившие гормональную терапию, из них из-за: Patients who discontinued hormone therapy; causes:	31 (28,7)
прогрессирования progressive disease	22 (71,0)
решения пациента patient's decision	2 (6,5)
нет данных no data	2 (6,5)
другое (хирургическая кастрация) other (surgical castration)	5 (16,0)

Примечание. АДТ – андроген-депривационная терапия; ЛГРГ – лютеинизирующий гормон рилизинг-гормон.
Note. ADT – androgen-deprivation therapy; LHRH – luteinizing hormone-releasing hormone.

Таблица 4. Лабораторно-инструментальные показатели больных в момент постановки диагноза неметастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы

Table 4. Laboratory and instrumental parameters of patients upon diagnosis of non-metastatic castration-resistant prostate cancer

Показатель Characteristic	Все пациенты (n = 108) All patients (n = 108)	ВУПСА <10 мес (n = 80) PSADT <10 months (n = 80)	ВУПСА ≥10мес (n = 28) PSADT ≥10 months (n = 28)
Медиана уровня ПСА, нг/мл Median PSA level, ng/mL	8,2	9,8	6,6
Медиана ВУПСА, мес Median PSADT, months	6,0	5,0	13,0
Группа риска EAU по биохимическому рецидиву, n (%): Risk of biochemical recurrence (EAU), n (%):			
низкий риск low risk	8 (7,4)	3 (3,7)	5 (17,8)
средний риск intermediate risk	29 (26,8)	20 (25,0)	9 (32,0)
высокий риск high risk	71 (65,7)	57 (71,2)	14 (50,0)
Метод оценки опухоли, n (%): Method of tumor assessment, n (%):			
компьютерная томография computed tomography	42 (38,9)	40 (50,0)	2 (7,1)
магнитно-резонансная томография magnetic resonance imaging	53 (49,0)	39 (48,7)	14 (50,0)
ультразвуковое исследование ultrasonography	67 (62,0)	54 (67)	13 (46,4)
позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией positron emission tomography-computed tomography	8 (7,4)	7 (8,7)	1 (3,6)
сцинтиграфия scintigraphy	87 (80,6)	64 (80,0)	23 (82,0)

Примечание. Здесь и в табл. 5, 6: ПСА – простатический специфический антиген; ВУПСА – время удвоения ПСА.
Note. Here and in the tables 5, 6: PSA – prostate specific antigen; PSADT – PSA doubling time.

Гормональную терапию получили все пациенты ($n = 108$). В качестве нее большинство больных (63 %) получили АДТ в монорежиме (агонист лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона (ЛГРГ) либо орхиэктомия, либо агонист ЛГРГ с последующей орхиэктомией), максимальная андрогенная блокада (агонист ЛГРГ + антиандроген 1-го поколения или орхиэктомия + антиандроген 1-го поколения) была назначена 34,3 % пациентов, монотерапия антиандрогеном 1-го поколения – 0,9 %. Орхиэктомия на том или ином этапе лечения выполнена 25 (23,1 %) пациентам. На момент проведения промежуточного анализа 31 (28,7 %) пациент завершил гормональную терапию 1-й линии по различным причинам, 22 пациента из них – из-за прогрессирования основного заболевания. В группе ВУПСА <10 мес основной причиной изменения терапии (73,91 % пациентов) явилось прогрессирование основного заболевания. Медиана длительности гормональной терапии до развития кастрационной резистентности составила 52 (5–157) мес.

Данные о времени от постановки диагноза РПЖ до прогрессирования до нмКРРПЖ доступны для 105 пациентов, медиана составила 70 (0–254) мес. На момент

диагностики РПЖ медиана уровня ПСА составила 23 (0–320) нг/мл (среднее значение 35,4 нг/мл), медиана надира ПСА – 0,45 (0–10) нг/мл. При постановке диагноза нмКРРПЖ медиана уровня ПСА составила 8,23 (0,17–116,9) нг/мл, медиана ВУПСА – 6 (1–50) мес. В группе пациентов с ВУПСА <10 мес медиана уровня ПСА была выше по сравнению с таковой в общей группе (9,8 нг/мл против 8,2 нг/мл), что подтверждает более агрессивное течение заболевания и неблагоприятный прогноз (табл. 4).

Наиболее часто применяемым методом оценки опухоли в момент постановки диагноза нмКРРПЖ была скintiграфия (80,6 %), ультразвуковое исследование выполняли в 62,0 % случаев, МРТ – в 49,0 %, КТ – в 38,9 %, ПЭТ-КТ – в 7,4 % (см. табл. 4).

При диагностировании нмКРРПЖ у 86 (79,6 %) пациентов была проведена смена лечения. При смене терапии наиболее часто применялись нестероидные антиандрогены нового поколения (апалутамид, энзалутамид) – у 41,6 % больных, максимальная андрогенная блокада с включением антиандрогенов 1-го поколения – у 30,3 %, абиратерон – у 15,7 %, антиандрогенная монотерапия – у 2,2 %, доцетаксел – у 4,5 % (табл. 5, 6).

Таблица 5. Проведенная смена терапии у больных неметастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы, n (%)

Table 5. Change of therapy in patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer, n (%)

Терапия Therapy	Все пациенты ($n = 108$) All patients ($n = 108$)	ВУПСА <10 мес ($n = 80$) PSADT <10 months ($n = 80$)	ВУПСА ≥10мес ($n = 28$) PSADT ≥10 months ($n = 28$)
Проведенная смена терапии Change of therapy	86/108 (79,6)	63/80 (78,7)	23/28 (82,1)
Терапия агонистом ЛГРГ Therapy with a LHRH agonist	1/86 (1,2)	1/63 (1,6)	0/23
Антагонисты ЛГРГ LHRH agonists	2/86 (2,3)	2/63 (3,2)	0/23
Максимальная (комбинированная) андрогенная блокада Maximum (combined) androgen blockade	27/86 (31,4)	22/63 (34,9)	5/23 (21,7)
Антиандрогенная монотерапия Antiandrogen monotherapy	2/86 (2,3)	2/63 (3,2)	0/23
Нестероидные антиандрогены 2-го поколения Second-generation non-steroidal antiandrogens	37/86 (43,0)	26/63 (41,3)	11/23 (47,8)
Абиратерон Abiraterone	14/86 (16,3)	7/63 (11,1)	7/23 (30,4)
Доцетаксел Docetaxel	4/86 (4,7)	4/63 (6,3)	0/23
Другое Other	2/86 (2,3)	2/63 (3,2)	0/23

Примечание. ЛГРГ – лютеинизирующий гормон рилизинг-гормон.

Note. LHRH – luteinizing hormone-releasing hormone.

Таблица 6. Причина завершения терапии у больных неметастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы, n (%)
Table 6. Causes of therapy discontinuation in patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer, n (%)

Причина завершения терапии Causes of therapy discontinuation	Все пациенты (n = 3) All patients (n = 3)	ВУПСА <10 мес (n = 3) PSADT <10 months (n = 3)	ВУПСА ≥10мес (n = 0) PSADT ≥10 months (n = 0)
Решение пациента Patient's decision	1 (33,3)	1 (33,3)	0
Другая (конформная дистанционная лучевая терапия) Other (conformal external beam radiotherapy)	2 (66,7)	2 (66,7)	0

Обсуждение

Частое определение уровня ПСА у пациентов с РПЖ при проведении лечения с применением АДТ привело к более раннему выявлению кастрационной резистентности в период до развития метастазов. Приблизительно у трети этих пациентов в течение 2 лет возникают костные метастазы, диагностируемые при скintiграфии костей [12]. У пациентов с развитием КРРПЖ и не определяемыми с использованием скintiграфии костей и КТ отдаленными метастазами исходный уровень ПСА, скорость увеличения ПСА и ВУПСА были связаны с показателями выживаемости до развития первого костного метастаза и ОВ [11, 12]. Эти факторы могут быть использованы при принятии решения о том, какие пациенты должны получать терапию для увеличения ВБМ.

Диагноз нмКРРПЖ устанавливают на основании отсутствия метастазов при использовании стандартного рентгенологического исследования, остеоскintiграфии или КТ/МРТ при быстро растущем уровне ПСА на фоне АДТ с концентрацией тестостерона в плазме ниже 50 нг/дл [13, 14]. Позитронно-эмиссионная томография с простатическим специфическим мембранным антигеном (ПСМА-ПЭТ) является новым методом визуализации, который прицельно выявляет ПСМА, экспрессируемый на клетках РПЖ, с помощью ⁶⁸Ga- и ¹⁸F-меченных препаратов. W.P. Fendler и соавт. провели исследование, в котором изучалась распространенность заболевания при оценке с помощью ПСМА-ПЭТ в популяции пациентов, сходной с таковой в исследовании SPARTAN (КРРПЖ при отсутствии метастазов, которые выявляются при использовании стандартных методов визуализации (нмКРРПЖ)) [15]. Положительные результаты по данным ПСМА-ПЭТ были получены у 196 (98 %) из 200 пациентов в целом, у 111 (97 %) из 115 пациентов с ВУПСА <10 мес, у 85 (100 %) из 85 пациентов с суммой баллов по шкале Глисона ≥8. В целом у 55 % пациентов наблюдался локальный рецидив, у 54 % – поражение тазовых лимфатических узлов (N1). У 55 % пациентов были выявлены отдаленные метастазы, несмотря на отрицательные результаты традиционных

методов визуализации. Таким образом, ПСМА-ПЭТ продемонстрировала более высокие чувствительность и специфичность при РПЖ по сравнению со стандартной визуализацией. По данным промежуточного анализа результатов настоящего исследования, частота применения ПЭТ-КТ для оценки опухоли в момент постановки диагноза нмКРРПЖ составила 7,4 %.

Наличие схожих исходных характеристик у пациентов с положительным результатом по данным ПСМА-ПЭТ и популяции исследования SPARTAN позволяет предположить, что эти пациенты могут находиться на одном и том же этапе естественного развития заболевания, который может быть изменен с помощью антиандрогенов нового поколения [15].

У 90 % пациентов с нмКРРПЖ со временем развиваются метастазы, приводящие к боли, переломам и другим симптомам [16]. Относительная 5-летняя выживаемость с распространенным РПЖ составляет 31 % [17]. Таким образом, крайне важно своевременно диагностировать нмКРРПЖ, проводя мониторинг уровня ПСА на фоне АДТ с выполнением КТ/МРТ и скintiграфии при его повышении.

В 2 крупных рандомизированных исследованиях III фазы SPARTAN [18] и PROSPER [19] оценивали ВБМ в качестве первичной конечной точки у пациентов с нмКРРПЖ, которые получали лечение апалутамидом + АДТ по сравнению с плацебо + АДТ (SPARTAN) или энзалутамидом + АДТ по сравнению с плацебо + АДТ (PROSPER). Отсутствие метастазов устанавливали с помощью КТ и скintiграфии костей. В исследования были включены только пациенты с высоким риском развития метастазов с непродолжительным ВУПСА (<10 мес). В обоих исследованиях продемонстрировано значимое увеличение показателей ВБМ. В исследовании SPARTAN медиана ВБМ у пациентов группы апалутамида составила 40,5 мес по сравнению с 16,2 мес в группе плацебо. Снижение риска развития отдаленных метастазов или смерти составило 72 % (отношение рисков (OR) 0,28; p <0,001) [18]. В исследовании PROSPER медиана ВБМ у пациентов группы энзалутамида составила 36,6 мес по сравнению с 14,7 мес в группе плацебо (OR 0,29; p <0,001) [19].

Окончательный анализ результатов исследования SPARTAN показал, что применение апалутамида позволяет увеличить медиану ОВ на 14 мес и снизить риск смерти на 22 % по сравнению с плацебо. Медиана ОВ оказалась значительно выше и достигла 73,9 мес у пациентов, принимавших апалутамид в комбинации с АДТ, по сравнению с 59,9 мес у пациентов, получавших плацебо в комбинации с АДТ (ОР 0,78; $p = 0,0161$ (для достижения статистической значимости значение p должно находиться в пределах $<0,046$)) [20]. Уникальной поисковой конечной точкой было время до повторного прогрессирования. Так, у пациентов в группе апалутамида наблюдалось снижение риска повторного прогрессирования на 45 % (ОР 0,55; $p < 0,0001$) [20]. Токсичность терапии с применением нового класса препаратов была минимальной. В исследовании SPARTAN частота серьезных побочных эффектов была одинаковой в группах апалутамида и плацебо (24,8 и 23,1 % соответственно). Наиболее часто в группе апалутамида, по сравнению с группой плацебо, регистрировали следующие нежелательные явления: усталость (30,4 % против 21,1 %), гипертензия (24,8 % против 19,8 %), сыпь (23,8 % против 5,5 %) [18]. В исследовании PROSPER серьезные нежелательные явления наблюдали в 24 % случаев в группе энзалутамида и в 18 % в группе плацебо. Чаще всего в группе энзалутамида, по сравнению с группой плацебо, отмечали усталость (33 % против 14 %), гипертензию (12 % против 5 %) [19].

По результатам приведенных выше исследований в клинических рекомендациях по лечению нмКРРПЖ с высоким риском развития метастазов терапией выбора является назначение ингибиторов андрогеновых рецепторов (апалутамид, энзалутамид) на фоне продолжающейся АДТ [21]. По данным нашего исследования, мы видим, что в реальной клинической практике более 80 % пациентов при постановке диагноза нмКРРПЖ проведена смена терапии и около 20 % больных продолжили получать предшествующее лечение, на фоне которого произошло прогрессирование. У 30,3 % пациентов с нмКРРПЖ лечение состояло в максимальной андрогенной блокаде с использованием антиандрогенов 1-го поколения, что является устаревшим подходом, который прямо противоречит современным клиническим рекомендациям, в том числе российским [3]. Необходимо отметить, что антиандрогены нового поколения (апалутамид, энзалутамид) были назначены 41,6 % пациентов, что нельзя назвать достаточным. Возможно, это обусловлено малым временем, прошедшим после регистрации этих препаратов в России, и ситуация в дальнейшем будет улучшаться.

Заключение

При лечении больных нмКРРПЖ врачам необходимо помнить о неоднородности этой популяции пациентов и назначать современную терапию нестероидными антиандрогенами нового поколения (апалутамид, энзалутамид) больным с периодом удвоения ПСА менее 10 мес в целях увеличения времени до метастазирования и выживаемости.

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: MNI OI 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: MNI OI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2019. 236 p. (In Russ.)].
3. Клинические рекомендации Ассоциации онкологов России. Рак предстательной железы. 2019. Доступно по: <https://oncology-association.ru/clinical-guidelines-kr> (дата обращения 13.12.2019). [Clinical guideline by the Russian Association of Oncologists. Prostate cancer. 2019. Available at: <https://oncology-association.ru/clinical-guidelines-kr> (accessed: 13.12.2019). (In Russ.)].
4. Mottet N., Cornford P., van den Bergh R.C.N. et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Eur Urol 2018. Available at: <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer>.
5. Kirby M., Hirst C., Crawford E.D. Characterising the castration-resistant prostate cancer population: a systematic review. Int J Clin Pract 2011;65(11):1180–92. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2011.02799.x.
6. Li T.T., Shore N.D., Mehra M. et al. Impact of subsequent metastases on costs and medical resource use for prostate cancer patients initially diagnosed with localized disease. Cancer 2017;123(18):3591–601. DOI: 10.1002/cncr.30784.
7. Tombal B. Non-metastatic CRPC and asymptomatic metastatic CRPC: which treatment for which patient? Ann Oncol 2012;23 Suppl 10:x251–8. DOI: 10.1093/annonc/mds325.
8. Marteau F., Gimonet G., Gabriel S. et al. Epidemiology of patients with metastatic castrate resistant prostate cancer in Europe and Australia. Value Health 2014;17(7):A619. DOI: 10.1016/j.jval.2014.08.2188.
9. Liede A. International prevalence of nonmetastatic (M0) castration-resistant

- prostate cancer (CRPC). *J Clin Oncol* 2017;31(15_suppl).
10. Howard L.E., Moreira D.M., De Hoedt A. et al. Thresholds for PSA doubling time in men with non-metastatic castration-resistant prostate cancer. *BJU Int* 2017;120(5B):E80–6. DOI: 10.1111/bju.13856.
 11. Smith M.R., Cook R., Lee K.A., Nelson J.B. Disease and host characteristics as predictors of time to first bone metastasis and death in men with progressive castration-resistant nonmetastatic prostate cancer. *Cancer* 2011;117(10):2077–85. DOI: 10.1002/cncr.25762.
 12. Smith M.R., Kabbavar F., Saad F. et al. Natural history of rising serum prostate-specific antigen in men with castrate nonmetastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(13):2918–25. DOI: 10.1200/JCO.2005.01.529.
 13. Scher H.I., Morris M.J., Stadler W.M. et al. Trial design and objectives for castration-resistant prostate cancer: updated recommendations from the prostate cancer clinical trials working group 3. *J Clin Oncol* 2016;34(12):1402–18. DOI: 10.1200/JCO.2015.64.2702.
 14. Virgo K., Basch E., Loblaw D.A. et al. Second-line hormonal therapy for men with chemotherapy-naïve, castration-resistant prostate cancer: American Society of Clinical Oncology Provisional Clinical Opinion. *J Clin Oncol* 2017;35(17):1952–64. DOI: 10.1200/JCO.2017.72.8030.
 15. Fendler W.P. Стендовый доклад представлен на SUO 2018. Аннотация № 202. [Fendler W.P. Poster presentation at SUO 2018. Annotation No. 202. (In Russ.)].
 16. Saad F., Chi K.N., Finelli A. et al. The 2015 CUA0CUOG guidelines for the management of castration-resistant prostate cancer (CRPC). *Can Urol Assoc J* 2015;9(3–4):90–6. DOI: 10.5489/cuaj.2526.
 17. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures. Available at: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2020/cancer-facts-and-figures-2020.pdf>. Accessed May 2020.
 18. Smith M.R., Saad F., Chowdhury S. et al. Apalutamide treatment and metastasis-free survival in prostate cancer. *N Engl J Med* 2018;378(15):1408–18. DOI: 10.1056/NEJMoa1715546.
 19. Hussain M., Fizazi K., Saad F. et al. Enzalutamide in men with nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2018;378(26):2465–74. DOI: 10.1056/NEJMoa1800536.
 20. Small E., Saad F., Chowdhury S. et al. Final survival results from SPARTAN, a phase 3 study of apalutamide (APA) vs placebo (PBO) in patients (pts) with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC). ASCO 2020. Poster presentation (Abstract #5516).
 21. Рекомендации по лечению РПЖ 2020. Доступно по: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recommend/99>. [Recommendations on the treatment of prostate cancer. Available at: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recommend/99>. (In Russ.)].

Благодарность. Авторы выражают благодарность пациентам, согласившимся участвовать в исследовании, их опекунам и семьям, врачам и персоналу, которые заботились о них, научным руководителям проекта профессору Борису Яковлевичу Алексею, профессору Всеволоду Борисовичу Матвееву и исследователям Кириллу Михайловичу Ньюшко, Рустему Айратовичу Гафанову, Андрею Андреевичу Киричеку, Павлу Сергеевичу Борисову, Александру Константиновичу Носову, Юлии Владимировне Анжигановой, Дмитрию Викторовичу Тевсу, Александру Владимировичу Зырянову, Вагифу Ахмедовичу Атдуеву, Андрею Львовичу Горбачеву, Петру Алексеевичу Карнауху, Евгению Ивановичу Копыльцову, Марату Фаязовичу Урманцеву, Сергею Николаевичу Димитриади, Юлиане Юрьевне Сундуй, Сергею Анатольевичу Калинин.

Acknowledgment. Authors express thanks to all patients who agreed to participate in this study, their families, as well as doctors and other medical staff who took care of them, research supervisors, including Prof. B.Ya., Alekseev, Prof. V.B. Matveev, research fellows, including K.M. Nyushko, R.A. Gafanov, A.A. Kirichek, P.S. Borisov, A.K. Nosov, Yu.V. Anzhiganova, D.V. Tevs, A.V. Zyryanov, V.A. Atduev, A.L. Gorbachev, P.A. Karnaukh, E.I. Kopyltsov, M.F. Urmantsev, S.N. Dimitriadi, Yu.Yu. Sundui, S.A. Kalinin.

Вклад авторов

Б.Я. Алексеев: разработка дизайна исследования;
 К.М. Ньюшко, Р.А. Гафанов, А.А. Киричек: получение данных для анализа, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи;
 Ю.В. Анжиганова, Е.И. Копыльцов, Ю.Ю. Сундуй: получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи;
 В.Б. Матвеев: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа.

Authors' contributions

B.Ya. Alekseev: developing the research design;
 K.M. Nyushko, R.A. Gafanov, A.A. Kirichek: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, reviewing of publications of the article's theme;
 Yu.V. Anzhiganova, E.I. Kopyltsov, Yu.Yu. Sundui: obtaining data for analysis, reviewing of publications of the article's theme;
 V.B. Matveev: developing the research design, obtaining data for analysis.

ORCID авторов / ORCID of authors

Б.Я. Алексеев / B.Ya. Alekseev: <https://orcid.org/0000-0002-3398-4128>
 К.М. Ньюшко / K.M. Nushko: <https://orcid.org/0000-0002-4171-6211>
 Р.А. Гафанов / R.A. Gafanov: <https://orcid.org/0000-0002-7592-0392>
 А.А. Киричек / A.A. Kirichek: <https://orcid.org/0000-0002-3672-2369>
 Ю.В. Анжиганова / Yu.V. Anzhiganova: <https://orcid.org/0000-0002-8388-466X>
 Е.И. Копыльцов / E.I. Kopyltsov: <https://orcid.org/0000-0003-3165-9118>
 Ю.Ю. Сундуй / Yu.Yu. Sundui: <https://orcid.org/0000-0003-1217-1491>
 В.Б. Матвеев / V.B. Matveev: <https://orcid.org/0000-0001-7748-9527>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено при поддержке компании ООО «Джонсон & Джонсон».

Financing. The study was performed with the support of Johnson & Johnson.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен Независимым междисциплинарным комитетом по этической экспертизе клинических исследований. Протокол № 15 от 04.10.2019.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by Independent Interdisciplinary Committee on the Ethical Review of Clinical Trials. Protocol No. 15 dated 04.10.2019. All patients gave written informed consent to participate in the study.