

DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-4-220-223



*Для цитирования:* Резолюция по итогам Совета экспертов на тему «Современные подходы к лекарственной терапии пациентов с неметастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы». Онкоурология 2020;16(4):220–3.

*For citation:* Resolution of the Expert Council “Current approaches to pharmacotherapy of non-metastatic castration-resistant prostate cancer”. Onkourologiya = Cancer Urology 2020;16(4):220–3. (In Russ.).

## Резолюция по итогам Совета экспертов на тему «Современные подходы к лекарственной терапии пациентов с неметастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы»

24 сентября 2020 г.

24 сентября 2020 г. состоялся Совет экспертов, на котором ведущими онкоурологами страны обсуждались вопросы лечения пациентов с неметастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы, профиль пациентов и современные возможности терапии.

### Эпидемиология

Рак предстательной железы (РПЖ) занимает 2-е место в структуре заболеваемости злокачественными опухолями у мужчин в России. В 2018 г. в России было зарегистрировано 41577 новых случаев РПЖ, 5-летняя выживаемость при локализованных формах заболевания достигает почти 100 %, однако данный показатель снижается до 34 % при местно-распространенных и метастатических формах [1, 2].

### Неметастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы

Для постановки диагноза неметастатического кастрационно-резистентного РПЖ (нмКРРПЖ) необходимо учитывать кастрационный уровень тестостерона ( $<50$  нг/дл или  $<1,7$  нмоль/л), биохимическое прогрессирование (3-кратное повышение уровня простатического специфического антигена (ПСА)  $\geq 50$  % от надира,  $>2$  нг/мл), отсутствие метастатического поражения по данным скintiграфии с  $^{99m}\text{Tc}$  и компьютерной томографии [3].

Несмотря на определенные сложности в диагностике нмКРРПЖ (необходимы тщательный мониторинг

уровня ПСА, расчет времени удвоения ПСА (ВУПСА) и регулярное применение стандартных методов лучевой диагностики), участники Совета экспертов отметили тенденцию к увеличению числа больных с этой стадией опухолевого процесса, что связано с возрастанием числа пациентов, подвергшихся местному лечению с последующей андроген-депривационной терапией (АДТ) по поводу ПСА-рецидива [4].

Были выделены факторы неблагоприятного прогноза течения нмКРРПЖ, при которых период до развития метастазов уменьшался. К ним относятся уровень ПСА при выявлении стадии нмКРРПЖ 10 нг/мл и ВУПСА  $<10$  мес. Больные нмКРРПЖ с ВУПСА 10 мес нуждаются в ранней терапии, направленной на подавление прогрессирования заболевания [5].

### Лечение неметастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы

В настоящее время в России зарегистрированы 2 препарата, продемонстрировавшие достоверное увеличение показателей выживаемости без метастазов (ВБМ) и общей выживаемости (ОВ) у пациентов с нмКРРПЖ, — энзалутамид и апалутамид. Согласно Клиническим

рекомендациям Ассоциации онкологов России оба препарата могут назначаться в комбинации с АДТ у пациентов с высоким риском развития метастазов. Последовательность назначения препаратов в показании при нмКРРПЖ не определена и возможна только в рамках клинических исследований [6].

#### **Препарат даролутамид\***

Даролутамид — новый нестероидный антиандроген 2-го поколения, обладает высокой аффинностью к андрогенным рецепторам «дикого» типа и мутантным рецепторам. В доклинических исследованиях установлена низкая способность даролутамида проникать через гематоэнцефалический барьер (соотношение концентраций энзалутамида и апалутамида в головном мозге/крови было в 10 раз выше, чем у даролутамида). Через 8 ч после приема концентрация даролутамида в головном мозге была примерно в 50 раз ниже, чем у энзалутамида, и в 30 раз ниже, чем у апалутамида [7].

Эффективность и безопасность препарата даролутамид подтверждены в рандомизированном многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании III фазы ARAMIS с участием 1509 пациентов, которые были рандомизированы в группы даролутамида (600 мг 2 раза в день) и плацебо в соотношении 2:1. Первичной конечной точкой в исследовании была ВБМ, определяемая как временной промежуток между рандомизацией и метастазированием либо смертью по любой причине. Вторичными конечными точками исследования явились ОВ, время до первого симптоматического скелетного осложнения, время до начала цитотоксической химиотерапии, время до прогрессирования боли, а также характеристики профиля безопасности и переносимости даролутамида [8].

Результаты исследования ARAMIS показали, что даролутамид увеличивал ВБМ во всех подгруппах пациентов (независимо от ВУПСА, исходного уровня ПСА и суммы баллов по шкале Глисона) с 18,4 до 40,4 мес. Финальный анализ данных исследования ARAMIS продемонстрировал, что добавление даролутамида к АДТ статистически достоверно увеличивало показатель ОВ и снижало риск наступления события на 31 %. На фоне приема даролутамида была зарегистрирована тенденция к увеличению времени до прогрессирования болевого симптома (40,3 мес против 25,4 мес). Также даролутамид обеспечивал статистически достоверное преимущество по другим вторичным конечным точкам, включая время до начала первой цитотоксической химиотерапии и время до первого симпто-

матического скелетного осложнения. Было зафиксировано существенное преимущество даролутамида в медиане выживаемости без прогрессирования (36,8 мес против 14,8 мес) и времени до ПСА-прогрессии (33,2 мес против 7,3 мес). Даролутамид также обеспечивал преимущество по другим исследовательским конечным точкам — увеличивал время до первой инвазивной процедуры по поводу РПЖ и время до начала следующей противоопухолевой терапии [9].

Комбинация даролутамид + АДТ продемонстрировала благоприятный профиль безопасности, сопоставимый с таковым в группе плацебо (разница составила  $\leq 2$  %). Наиболее частыми нежелательными явлениями в группе даролутамида + АДТ, частота которых была по крайней мере на 2 % выше по сравнению с группой плацебо + АДТ, были общая слабость/астенические состояния (16 % против 11 %), боль в конечностях (6 % против 3 %) и сыпь (3 % против 1 %) [8, 9]. После обсуждения результатов зарегистрированных нежелательных явлений в рамках исследования ARAMIS участники Совета экспертов пришли к выводу о том, что препарат даролутамид обладает благоприятным профилем безопасности для пациентов с нмКРРПЖ и высоким риском развития метастазов.

Во время исследования ARAMIS проводилось анкетирование пациентов, которые отмечали, что даролутамид не ухудшал качество их жизни, что очень важно для больных, получающих длительное лечение. Среди пациентов, которые прекратили лечение, в большинстве случаев причиной было прогрессирование заболевания (33 % в группе даролутамида и 36,4 % в группе плацебо). Из-за нежелательных явлений прекратили лечение 25,4 % пациентов группы даролутамида и 13,3 % больных группы плацебо. Это важный показатель, свидетельствующий о том, что введение в схему лечения еще одного препарата не ухудшает качество жизни пациентов [8, 9].

В рамках исследования ARAMIS более чем 98 % пациентов получали сопутствующую терапию. Участники Совета экспертов обсудили и согласились с тем, что даролутамид продемонстрировал минимальный в своем классе профиль межлекарственного взаимодействия, что позволяет сделать вывод о минимальных рисках снижения эффективности лечения и развития нежелательных явлений на фоне взаимодействия препарата даролутамид с принимаемой пациентом терапией по поводу коморбидных заболеваний [8, 9].

Регистрация препарата в России планируется в конце 2020 г. — начале 2021 г.

\*Препарат даролутамид еще не зарегистрирован на территории России.

**В связи с вышесказанным участниками Совета экспертов были сделаны следующие выводы:**

- Лечение пациентов с нмКРРПЖ с высоким риском развития метастазов должно быть направлено на увеличение показателей ВБМ и ОВ.
- Необходимо корректно диагностировать пациентов с нмКРРПЖ, выполняя регулярный скрининг уровней тестостерона и ПСА с расчетом ВУПСА и используя визуальные методы диагностики (в зависимости от течения заболевания).
- При выборе тактики лечения больных нмКРРПЖ с высоким риском развития метастазов следует учитывать статус пациента и соблюдать баланс между эффективностью и профилем безопасности перед назначением того или иного препарата.
- Для достижения максимального эффекта от лечения пациентов с нмКРРПЖ с высоким риском развития метастазов при выборе тактики лечения важно соблюдать профиль межлекарственного взаимодействия препаратов, учитывая коморбидные заболевания и сопутствующую терапию.
- Препарат даролутамид может быть рекомендован для включения в раздел Клинических рекомендаций по лечению пациентов с нмКРРПЖ в целях расширения терапевтических опций.

**Участники Совета экспертов:**

**Алексеев Борис Яковлевич**, доктор медицинских наук, профессор, заместитель генерального директора по науке ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (Москва)

**Атдуев Ахмедович Вагиф**, доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет», главный уролог Минздрава Нижегородской области (Нижний Новгород)

**Волкова Мария Игоревна**, доктор медицинских наук, старший научный работник отделения урологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва)

**Зырянов Александр Владимирович**, доктор медицинских наук, профессор, руководитель Свердловского областного урологического центра, заведующий кафедрой урологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» (Екатеринбург)

**Карлов Петр Александрович**, заслуженный врач РФ, врач-онколог высшей квалификационной категории, председатель северо-западного регионального отделения Российского общества онкоурологов, заведующий отделением онкоурологии СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» (Санкт-Петербург)

**Колесников Геннадий Петрович**, доктор медицинских наук, профессор, врач-онколог высшей квалификационной категории, заведующий отделением онкоурологии поликлиники ГБУЗ г. Москвы «Московская городская онкологическая больница №62 ДЗМ» (Москва)

**Копыльцов Евгений Иванович**, кандидат медицинских наук, заведующий отделением онкоурологии БУЗ Омской области «Клинический онкологический диспансер» (Омск)

**Матвеев Всеволод Борисович**, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заместитель директора по научной и инновационной работе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, президент Российского общества онкоурологов (Москва)

**Носов Дмитрий Александрович**, доктор медицинских наук, профессор РАН, член правления Российского общества клинической онкологии (RUSSCO), заведующий онкологическим отделением противоопухолевой лекарственной терапии (с дневным стационаром) (Москва)

**Нюшко Кирилл Михайлович**, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник МНИОИ им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (Москва)

**Усынин Евгений Анатольевич**, доктор медицинских наук, заведующий отделением общей онкологии НИИ онкологии ФГБНУ «Томский национальный медицинский центр Российской академии наук» (Томск)

**Фаенсон Александр Владимирович**, кандидат медицинских наук, врач-онколог высшей категории отделения онкоурологии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава (Ростов-на-Дону)

## 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: MNIOI 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: MNIOI im. P.A. Gertsena — filial FGBU "NMITS radiologii" Minzdrava Rossii, 2019. 236 p. (In Russ.)].
3. EAU Guidelines 2020.
4. Алексеев Б.Я. Новый стандарт лечения больных неметастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы. Онкоурология 2018;14(3):68–77. [Alekseev B.Ya. New treatment standard for patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer. Onkourologiya = Cancer Urology 2018;14(3):68–77. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-3-68-77.
5. Smith M.R., Saad F., Oudard S. et al. Denosumab and bone metastasis-free survival in men with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer: exploratory analyses by baseline prostate-specific antigen doubling time. J Clin Oncol 2013;31(30):3800–6. DOI: 10.1200/JCO.2012.44.6716.
6. Клинические рекомендации. Рак предстательной железы. Ассоциация онкологов России, 2019. [Clinical guidelines. Prostate cancer. Association of Oncologists of Russia, 2019. (In Russ.)].
7. Shore N., Zurth C., Fricke R. et al. Evaluation of clinically relevant drug-drug interactions and population pharmacokinetics of darolutamide in patients with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer: results of pre-specified and post hoc analyses of the phase III ARAMIS trial. Target Oncol 2019;14(5):527–39. DOI: 10.1007/s11523-019-00674-0.
8. Fizazi K., Shore N., Tammela T.L. et al. Darolutamide in nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. N Engl J Med 2019;380(13):1235–46. DOI: 10.1056/NEJMoa1815671.
9. Fizazi K., Shore N., Tammela T.L. et al. Nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer and survival with darolutamide. N Engl J Med 2020;383(11):1040–9. DOI: 10.1056/NEJMoa2001342.

**Финансирование.** Публикация при поддержке АО «Байер».  
**Financing.** Publishing with support of Bayer.