

Эпидемиология и естественное течение нематастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы в российской популяции

Б.Я. Алексеев^{1,2}, К.М. Ньюшко^{1,2}, Р.А. Гафанов³, А.А. Киричек⁴, Ю.В. Анжиганова⁵, Е.И. Копыльцов⁶, Ю.Ю. Сундуй⁷, Е.Д. Пашанов⁸, А.Н. Петюшин⁸, В.Б. Матвеев⁹

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

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

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;

⁶БУЗ ОО «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;

⁸Медицинский отдел, компания Janssen, подразделение фармацевтических товаров ООО «Джонсон & Джонсон»; Россия, 121614 Москва, ул. Крылатская, 17, корп. 2;

⁹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

АБВ
ПРЕСС

Контакты: Борис Яковлевич Алексеев byalekseev@mail.ru

ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ

Цель исследования – изучение клинического и демографического профиля пациентов с нематастатическим 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 были включены 200 пациентов с подтвержденным диагнозом нмКРРПЖ в период с 2019 по 2020 г. В рамках исследования проведены 2 визита: в начале и через 6 мес. Из 200 пациентов 9 мужчин были исключены из анализа, представленного в настоящей статье: у 1 пациента отсутствовала информация о критериях включения, 1 пациент не соответствовал критериям включения, 7 пациентов не прошли визит 2. Таким образом, данные представлены для 191 пациента.

Результаты и заключение. Средний возраст пациентов – 74,3 (55–91) года. У 72 % (137/191) пациентов имела группа инвалидности. Наиболее распространенными сопутствующими заболеваниями были гипертония ($n = 115$) и гиперхолестеринемия ($n = 56$). Медиана времени от диагностики рака предстательной железы до развития кастрационной резистентности (постановки диагноза нмКРРПЖ) составила 75 мес. Надир простатического специфического антигена (ПСА) (в среднем 0,37 нг/мл) достигался через 15 мес терапии рака предстательной железы (медиана времени достижения надира ПСА). Время удвоения ПСА в большинстве случаев (47,6 %; 91/191) было менее 6 мес, у 18,8 % (36/191) пациентов зарегистрировано время удвоения ПСА более 10 мес.

Ключевые слова: нематастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы, время удвоения простатического специфического антигена, антиандроген нового поколения, андрогендепривационная терапия

Для цитирования: Алексеев Б.Я., Ньюшко К.М., Гафанов Р.А. и др. Эпидемиология и естественное течение нематастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы в российской популяции. Онкоурология 2022;18(2):111–22. DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-2-111-122

Epidemiology and natural history of non-metastatic castration-resistant prostate cancer in Russia

B.Ya. Alekseev^{1,2}, K.M. Nyushko^{1,2}, R.A. Gafanov³, A.A. Kirichek⁴, Yu.V. Anzhiganova⁵, E.I. Kopyltsov⁶, Yu.Yu. Sundui⁷, E.D. Pashanov⁸, A.N. Petyushin⁸, V.B. Matveev⁹

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;

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

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

⁸Medical Department, Janssen, pharmaceutical companies of Johnson & Johnson; Build. 2, 17 Krylatskaya St., Moscow 121614, Russia;

⁹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Contacts: Boris Yakovlevich Alekseev byalekseev@mail.ru

Aim. 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 were included 200 patients with a documented diagnosis of nmCRPC from 2019 to 2020. Each patient visited twice: start and after 6 months. Of the 200 patients included, 9 were excluded from the analysis presented in this article: 1 patient had no information on inclusion criteria, 1 patient did not meet the inclusion criteria, 7 patients did not attend visit 2. Thus, data are presented for 191 patients.

Results and conclusion. The median age was 74.3 years (range 55 to 91). 72 % (137/191) had a disability group. The most common comorbidities were hypertension ($n = 115$) and hypercholesterolemia ($n = 56$). The median time from the diagnosis of prostate cancer to the development of castration resistance (diagnosis of nmCRPC) was 75 months. Prostate specific antigen (PSA) nadir (0.37 ng/ml on average) was achieved after 15 months of prostate cancer therapy (median time to reach PSA nadir). At the same time, PSA doubling time in most cases (47.6 %; 91/191) was less than 6 months, 18.8 % of persons (36/191) had PSA doubling time for more than 10 months.

Keywords: 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. Epidemiology and natural history of non-metastatic castration-resistant prostate cancer in Russia. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2022;18(2):111–22. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-2-111-122

Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения, в 2020 г. рак предстательной железы (РПЖ) составил 7,3 % случаев от числа злокачественных новообразований в общей популяции и занял 3-е место среди диагностируемых онкологических заболеваний, уступая только раку легкого и колоректальному раку (11,4 и 10,0 % соответственно) [1]. РПЖ является 2-м по частоте злокачественным новообразованием у мужчин в мире. В 2018 г. он был впервые выявлен у 1276106 пациентов и стал причиной 358989 смертей (3,8 % всех смертей от рака у мужчин) [2].

Заболеваемость РПЖ существенно различается в странах с высоким и низким уровнем жизни: 37,5 и 11,3 на 100 тыс. населения соответственно. Регионы с самыми высокими показателями — Северная и Западная Европа, Карибский бассейн, Австралия и Новая

Зеландия, Северная Америка и Южная Африка; с самыми низкими показателями — Азия и Северная Африка [3].

Известно, что заболеваемость РПЖ и смертность от него коррелируют с увеличением возраста: средний возраст на момент постановки диагноза составляет 66 лет [4]. При этом в мире увеличивается частота заболевания среди более молодых лиц [5]. В 2008 г. средний возраст больных составил 70,3 года, в 2018 г. — 69,5 года [6].

По данным Международного агентства по изучению рака (подразделение Всемирной организации здравоохранения), к 2040 г. ожидается рост заболеваемости РПЖ до более чем 2 млн новых случаев в год при незначительном изменении смертности (увеличение на 1,05 %) [7].

Заболеваемость РПЖ среди населения России сопоставима с мировыми тенденциями. С 2010 до 2020 г.

распространенность РПЖ увеличилась с 76,1 до 183,4 на 100 тыс. населения [8].

По данным МНИОИ им. П.А. Герцена — филиала НМИЦ радиологии, за 2020 г. зарегистрировано 33 707 впервые выявленных случаев РПЖ. В 96,6 % случаев диагноз подтвержден морфологически, у 30,5 % пациентов — выявлен активно, что говорит о повышении качества диагностики. В 2010 г. морфологическое подтверждение диагноза имело место в 90,2 % случаев, активное выявление — в 8,9 % [8].

С 2010 до 2020 г. удельный вес I–II стадий РПЖ на момент диагностики повысился с 44,9 до 60,7 %, III стадии снизился с 35,4 до 18,0 %. Летальность больных РПЖ в течение года с момента установления диагноза составила 6,8 % в 2020 г. по сравнению с 12,3 % в 2010 г. На конец 2020 г. число пациентов с РПЖ под диспансерным наблюдением составило 6,8 % из всего контингента, находящегося на учете в онкологических учреждениях [8].

Рак предстательной железы может протекать бессимптомно и иметь «стертую» картину. Наиболее частые симптомы — никтурия, затрудненное и учащенное мочеиспускание, связанное с гипертрофией предстательной железы [9]. Поздние стадии заболевания могут проявляться задержкой мочи и болями в спине, поскольку осевой скелет является типичной локализацией метастазов [10].

Достаточно часто РПЖ выявляют на основании повышения уровня простатического специфического антигена (ПСА) более 4 нг/мл. Однако это обследование не обладает достаточно высокой специфичностью, «золотым стандартом» диагностики считается биопсия ткани предстательной железы [11].

Выбор тактики лечения РПЖ зависит от стадии заболевания, риска прогрессирования и ожидаемой продолжительности жизни пациента. Наиболее распространенным методом лечения на ранних стадиях заболевания является радикальная простатэктомия или лучевая терапия (ЛТ). Однако у значительного процента пациентов это не позволяет достичь ремиссии [12]. При прогрессировании заболевания, выявлении метастазов и неоперабельных опухолей основой лечения становится андрогендепривационная терапия (АДТ) для достижения кастрационного уровня тестостерона и подавления роста концентрации ПСА [13].

У подавляющего большинства пациентов, получающих АДТ, со временем развивается резистентность к кастрационной терапии, что проявляется ростом уровня ПСА в сыворотке крови. Это признак того, что заболевание стало кастрационно-резистентным РПЖ (КРРПЖ). В своем течении он подразделяется на неметастатическую (нмКРРПЖ) и метастатическую (мКРРПЖ) формы [14, 15].

Своевременная диагностика и оценка прогноза играют ключевую роль в выборе правильной тактики

ведения пациента и коррекции терапии. Благодаря удобству и доступности интерес представляет оценка динамики лабораторных показателей. Значительно более информативными, чем уровень ПСА, являются время удвоения ПСА (ВУПСА), наadir ПСА (минимальное значение уровня ПСА в ходе лечения) и скорость достижения наадир ПСА [16].

Оценивают ВУПСА при биохимическом рецидиве после радикального лечения [17], для отбора пациентов в группу активного наблюдения и определения необходимости начала лечения [18, 19].

У пациентов с ВУПСА менее 6 мес отмечался наиболее высокий риск развития костных метастазов [20]. ВУПСА более 8 мес ассоциировано с меньшей выживаемостью без костных метастазов [21], а при ВУПСА менее 10 мес требуется внедрение новых лекарственных опций для повышения общей выживаемости и срока жизни без прогрессирования [18, 19].

Андрогенные рецепторы играют важную роль в развитии кастрационной резистентности и прогрессировании РПЖ. Однако антиандрогенные препараты 1-го поколения и в целом АДТ 2-й линии не показали желаемой эффективности в клинических исследованиях [22]. В течение 2 лет на фоне изолированной АДТ у 46 % пациентов с нмКРРПЖ выявляются костные метастазы, а летальность достигает 20 % [23].

Таким образом, существует серьезная потребность в более внимательном изучении пациентов с КРРПЖ и разработке новых методов профилактики развития метастазов в этой группе.

Цель исследования — изучение клинического и демографического профиля пациентов с нмКРРПЖ, получающих лечение в условиях рутинной медицинской практики, с оценкой времени до развития метастазов.

Материалы и методы

Дизайн. Проведено неинтервенционное многоцентровое эпидемиологическое наблюдательное исследование с участием 13 центров, расположенных в разных регионах России. В период с 2019 по 2020 г. в исследование были включены 200 пациентов. В рамках исследования проведены 2 визита: в начале и через 6 мес.

Популяция и критерии включения. Критериями включения явились подтвержденный диагноз нмКРРПЖ, установленный не более чем за 1 год до начала исследования; возраст 18 лет и более; подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Из 200 пациентов 9 мужчин были исключены из анализа, представленного в настоящей статье: у 1 пациента отсутствовала информация о критериях включения, 1 пациент не соответствовал критериям включения, 7 пациентов не прошли визит 2. Таким образом, данные представлены для 191 пациента.

Переменные. Исходно анализировали возраст, рост, массу тела, статус инвалидности, наличие сопутствующих

заболеваний, семейный онкологический анамнез, давность постановки диагноза РПЖ и анамнез заболевания, методы оценки первичной опухоли, стадию по классификации TNM, степень дифференцировки опухоли по шкале Глисона, группу риска развития биохимического рецидива (в соответствии с рекомендациями Европейской ассоциации урологов (EAU)), ВУПСА, полученное пациентом лечение (хирургическое, ЛТ, гормональная терапия), надир ПСА и срок достижения надирот от начала лечения, уровни ПСА и тестостерона на момент установки диагноза РПЖ и нмКРРПЖ, методы диагностики нмКРРПЖ, статус по шкале Восточной объединенной онкологической группы (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) на момент включения.

На визите 2 (через 6 мес) учитывали статус по шкале ECOG, уровни ПСА и тестостерона, число пациентов с развившимся мКРРПЖ, локализацию метастазов, методы диагностики мКРРПЖ, характер терапии, которую получали пациенты с мКРРПЖ. Дополнительно оценивали безопасность: нежелательные явления, случаи и причины смерти.

Статистическую обработку проводили посредством стандартных библиотек языка R с использованием методов описательной статистики. Количественные переменные, имеющие нормальное распределение, представлены в виде среднего (M), минимальных и максимальных значений и медианы (Me). Количественные переменные, имеющие распределение, отличное от нормального (время между событиями), представлены в виде медиан (Me) и минимальных и максимальных значений. Характеристики пациентов и качественные переменные представлены в виде абсолютных значений и процентов. Внутригрупповые сравнения проведены с помощью двустороннего критерия Вилкоксона для связанных выборок.

Результаты

В анализ вошли данные 191 мужчины. Средний возраст составил 74,3 (55–91) года. У 72 % (137/191) пациентов имелась группа инвалидности.

Наиболее распространенными сопутствующими заболеваниями были гипертензия ($n = 115$) и гиперхолестеринемия ($n = 56$). Исходные характеристики пациентов представлены в табл. 1.

Данные о семейном анамнезе пациентов представлены в табл. 2. Родственников 1-й и 2-й линий с онкологическими заболеваниями (всего таких родственников было 27) имели 13 % (24/191) пациентов. У 2,6 % (5/191) пациентов зафиксированы случаи РПЖ в семье.

При постановке диагноза КРРПЖ большая часть пациентов имели III стадию заболевания, при оценке опухоли по классификации TNM преобладали стадии T3 (53,4 %), N0 (83,7 %) и M0 (99 %). По гистологической степени дифференцировки наиболее часто (30,3 %) встречались опухоли с суммой баллов

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов ($n = 191$)

Table 1. Baseline patient's characteristics ($n = 191$)

Показатель Parameter	Значение Value
Возраст, лет: Age, years: M min–max Me	74,3 55–91 74,0
Масса тела, кг: Body weight, kg: M min–max Me	84,7 50–137 83,0
Рост, см: Height, cm: M min–max Me	172,4 156–194 172,0
Наличие инвалидности, n (%) Disability, n (%)	137 (72,0)
Сопутствующие заболевания, n (%): Concomitant diseases, n (%):	133 (69,6)
гипертензия essential hypertension	115 (86,5)
гиперхолестеринемия hypercholesterolemia	56 (42,1)
ишемическая болезнь сердца cardiac ischemia	40 (30,1)
сердечная недостаточность heart failure	33 (24,8)
сахарный диабет diabetes mellitus	17 (12,8)
острый инфаркт миокарда acute myocardial infarction	16 (12,0)
хроническое обструктивное заболевание легких chronic obstructive pulmonary disease	16 (12,0)
цереброваскулярное нарушение cerebrovascular disorder	12 (9,0)
остеохондроз позвоночника spinal osteochondrosis	7 (5,3)
рак ободочной кишки colon cancer	5 (3,8)
инфаркт мозга cerebral infarction	5 (3,8)
язва двенадцатиперстной кишки duodenal ulcer	4 (3,0)
задержка мочи urinary retention	4 (3,0)
фибрилляция и трепетание предсердий atrial fibrillation and flutter	4 (3,0)
кистозная болезнь почек cystic kidney disease	4 (3,0)

Примечание. M – среднее значение; Me – медиана.

Note. M – mean; Me – median.

по шкале Глисона 7, сумма баллов ≥ 8 определялась у 13,6 % пациентов. В 75 % случаев пациенты имели средний риск биохимического рецидива (в соответствии с рекомендациями EAU) (табл. 3).

Гистологическое исследование и биопсию предстательной железы в целях верификации диагноза при оценке первичной опухоли выполняли в 99 % случаев, исследование биомаркеров — в 96 %, магнитно-резонансную томографию — в 56 %, компьютерную томографию — в 32 %, ультразвуковое исследование предстательной железы — в 90 %, позитронную эмиссионную томографию, совмещенную с компьютерной томографией, — в 2 % (см. табл. 3).

Данные о предшествующем хирургическом лечении (проводилось или нет) доступны для 159 из 191 пациента. Из них хирургическое лечение проведено 21 % (33/159) пациентов, радикальная простатэктомия — 82 % (27/33). Медиана времени от постановки диагноза РПЖ до операции составила 2 (0–123) мес.

Данные о ЛТ доступны для всех пациентов. ЛТ выполнена 45 % (86/191) пациентов, из них дистанционная ЛТ — 52 % (45/86). Медиана длительности ЛТ составила 2 (0–120) мес. Медиана времени от постановки диагноза до начала ЛТ — 7 (0–136) мес (табл. 4).

Гормональную терапию получили все участники исследования. Большинству пациентов (72 %; 137/191) были назначены агонисты лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона (ЛГРГ). Медиана длительности гормональной терапии до развития кастрационной резистентности составила 45 (4–157) мес. Около половины пациентов (43 %; 83/191) завершили гормональную терапию до начала исследования. Данные о причине завершения гормональной терапии доступны для 79 из 83 пациентов, завершивших терапию. Основная причина прекращения терапии — прогрессирование заболевания (81 %; 64/79) (см. табл. 4).

Все мужчины, включенные в исследование, на визите 1 имели статус по шкале ECOG от 0 до 2. На визите 2 состояние пациентов достоверно ухудшилось: большее число пациентов имели статус по шкале ECOG 2, у 1 пациента отмечен ECOG 3. Достоверность различий между группами определена помощью двустороннего критерия Вилкоксона для связанных выборок, установлено достоверное различие ($p = 0,04$) между визитами для уровня значимости 5 % (табл. 5).

Медиана времени от диагностики РПЖ до развития кастрационной резистентности (постановки диагноза нмКРРПЖ) составила 75 мес. Надир ПСА (в среднем 0,37 нг/мл) достигался через 15 мес терапии РПЖ (медиана времени достижения надир ПСА). При этом в большинстве случаев (47,6 %; 91/191) ВУПСА было < 6 мес, только у 18,8 % (36/191) пациентов зарегистрировано ВУПСА > 10 мес.

За время исследования у 10 % (20/191) пациентов с нмКРРПЖ развились метастазы. Медиана времени

Таблица 2. Семейный анамнез

Table 2. Family history

Показатель Parameter	n (%)
Онкологические заболевания в семейном анамнезе (n = 191): Family history of cancer (n = 191):	
да yes	24 (13)
нет no	104 (54)
неизвестно unknown	63 (33)
Число родственников с онкологическими заболеваниями у пациентов с отягощенным семейным анамнезом (n = 24): Number of relatives with cancer among patients with a family history of cancer (n = 24):	
1	22 (92)
2	1 (4)
3	1 (4)
Родственники с онкологическими заболеваниями (n = 27) со стороны: Relatives with a history of cancer (n = 27):	
матери maternal side	10 (37)
отца paternal side	17 (63)
Онкологические заболевания родственников (n = 27): Family history of cancer (n = 27):	
базальноклеточный рак basal cell carcinoma	1 (4)
лейкоз leukemia	1 (4)
рак желудка gastric cancer	4 (15)
рак кожи skin cancer	1 (4)
рак легких lung cancer	8 (30)
рак матки uterine cancer	1 (4)
рак молочной железы breast cancer	4 (15)
рак предстательной железы prostate cancer	5 (19)
рак прямой кишки rectal cancer	1 (4)
рак толстой кишки colon cancer	1 (4)

от момента постановки диагноза РПЖ до развития метастазов (M1) составила 60,5 мес, от момента постановки диагноза нмКРРПЖ до диагностики метастазов M1 — 7,5 мес. Основной локализацией метастазов были кости (70 %; 14/20). Основные характеристики течения заболевания в группе представлены в табл. 6.

Таблица 3. Клинические характеристики кастрационно-резистентного рака предстательной железы ($n = 191$)

Table 3. Clinical parameters of castration-resistant prostate cancer ($n = 191$)

Показатель Parameter	n (%)
Стадия заболевания при постановке диагноза рака предстательной железы: Stage of the disease at diagnosis of prostate cancer:	
I	13 (7)
II	67 (35)
III	93 (49)
IV	18 (9)
неизвестно unknown	0
Категория T: T stage:	
T1	12 (6,2)
T2	68 (35,6)
T3	102 (53,4)
T4	9 (4,8)
Категория N: N stage:	
Nx	11 (5,7)
N0	160 (83,7)
N1	20 (10,6)
Степень дифференцировки опухоли (сумма баллов по шкале Глисона): Tumor differentiation grade (Gleason score):	
1–6	51 (26,7)
7	58 (30,3)
8	29 (15,1)
9–10	26 (13,6)
неизвестна unknown	27 (14,1)
Метод оценки первичной опухоли: Method used for primary tumor assessment:	
компьютерная томография computed tomography	62 (32)
биопсия biopsy	190 (99)
гистология histology	190 (99)
биомаркеры biomarkers	184 (96)
магнитно-резонансная томография magnetic resonance imaging	107 (56)
ультразвуковое исследование ultrasonography	171 (90)
позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией positron emission tomography-computed tomography	4 (2)
Риск биохимического рецидива (в соответствии с рекомендациями Европейской ассоциации урологов (EAU)): Risk of biochemical recurrence (according to the European Association of Urology (EAU) Guidelines):	
низкий low	11 (6)
средний intermediate	144 (75)
высокий high	36 (19)

Таблица 4. Терапия больных РПЖ

Table 4. Therapy of patients with PCa

Показатель Parameter	Значение Value
Проведение хирургического лечения ($n = 159$), n (%) Surgery ($n = 159$), n (%)	33 (21)
Время от диагностики РПЖ до проведения хирургического лечения, Ме (min–max), мес Time between PCa diagnosis and surgery, Me (min–max), months	2,0 (0–123)
Хирургическое лечение ($n = 33$), n (%): Surgery ($n = 33$), n (%):	
радикальная простатэктомия radical prostatectomy	27 (82)
другое other	6 (18)
Проведение лучевой терапии ($n = 191$), n (%) Radiotherapy ($n = 191$), n (%)	86 (45)
Время от диагностики РПЖ до начала лучевой терапии, Ме (min–max), мес Time between PCa diagnosis and initiation of radiotherapy, Me (min–max), months	7 (0–136)
Средняя длительность лучевой терапии, Ме (min–max), мес Mean duration of radiotherapy, Me (min–max), months	2 (0–120)
Лучевая терапия ($n = 86$), n (%): Radiotherapy ($n = 86$), n (%):	
дистанционная лучевая терапия external beam radiotherapy	45 (52)
неoadъювантная или адъювантная гормональная терапия + лучевая терапия neoadjuvant or adjuvant hormone therapy + radiotherapy	35 (41)
брахитерапия brachytherapy	6 (7)
Гормональная терапия ($n = 191$), n (%): Hormone therapy ($n = 191$), n (%):	191 (100)
терапия агонистом лютеинизирующего гормона релизинг-гормона therapy with a luteinizing hormone-releasing hormone agonist	137 (72)
терапия антагонистом лютеинизирующего гормона релизинг-гормона therapy with a luteinizing hormone-releasing hormone antagonist	5 (3)
максимальная (комбинированная) андрогенная блокада maximum (combined) androgen blockade	44 (23)
антиандрогенная монотерапия antiandrogen monotherapy	2 (1)
орхэктомия orchiectomy	35 (18)
другая other	3 (2)
Длительность гормональной терапии, Ме (min–max), мес Duration of hormone therapy, Me (min–max), months	45 (4–157)

Окончание табл. 4
End of table 4

Показатель Parameter	Значение Value
Пациенты, завершившие гормональную терапию, <i>n</i> (%) Patients who discontinued hormone therapy, <i>n</i> (%)	83 (43)
Причина завершения гормональной терапии (<i>n</i> = 79), <i>n</i> (%): Cause of hormone therapy discontinuation (<i>n</i> = 79), <i>n</i> (%):	
прогрессирование progressive disease	64 (81)
хирургическая кастрация surgical castration	10 (13)
решение пациента patient's decision	3 (4)
нет данных no data	2 (3)

Примечание. РПЖ — рак предстательной железы; Ме — медиана.

Note. PCa — prostate cancer; Me — median.

Таблица 5. Статус по шкале Восточной объединенной онкологической группы (ECOG), *n* (%)

Table 5. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) status, *n* (%)

Статус по ECOG ECOG performance status	Визит 1 (<i>n</i> = 191) Visit 1 (<i>n</i> = 191)	Визит 2 (<i>n</i> = 191) Visit 2 (<i>n</i> = 191)
0	65 (34)	56 (29,3)
1	117 (61)	119 (62,3)
2	9 (5)	14 (7,3)
3	0	1 (0,5)
4	0	0
5	0	0
Данные отсутствуют No data	0	1 (0,5)

Лабораторные показатели пациентов представлены в табл. 7. Исходно высокие уровни ПСА (в среднем 36,97 нг/мл на момент постановки диагноза РПЖ) имели тенденцию к снижению на фоне лечения (в среднем 14,99 нг/мл на момент постановки диагноза нмКРРПЖ). На визите 2 уровень ПСА был ниже в группе лиц, у которых не развились метастазы, по сравнению с пациентами с метастазами (7,33 нг/мл против 43,37 нг/мл). Уровень тестостерона (в среднем 9,93 нг/мл на момент постановки диагноза РПЖ) также снижался на фоне лечения (в среднем 2,15 нг/мл на момент постановки диагноза нмКРРПЖ) и был выше в группе пациентов, у которых развились

Таблица 6. Клиническая картина течения заболевания
Table 6. The clinical course of the disease

Показатель Parameter	Значение Value
Время от диагностики РПЖ до развития нмКРРПЖ, Ме (min–max), мес Time between PCa diagnosis and nmCRPC development, Me (min–max), months	75 (8–254)
Время от начала терапии до достижения надира ПСА, Ме (min–max), мес Time between treatment initiation and achieving PSA nadir, Me (min–max), months	15 (0–107)
Надир ПСА, нг/мл: PSA nadir, ng/mL:	
М	1,059
min–max	0–10
Ме	0,37
Время удвоения ПСА у пациентов с нмКРРПЖ (<i>n</i> = 191), <i>n</i> (%): PSA doubling time in nmCRPC patients (<i>n</i> = 191), <i>n</i> (%):	
<6 мес <6 months	91 (47,6)
6–10 мес 6–10 months	64 (33,5)
>10 мес >10 months	36 (18,8)
Число пациентов с метастазами M1 (<i>n</i> = 191), <i>n</i> (%) Number of patients with metastasis M1 (<i>n</i> = 191), <i>n</i> (%)	20 (10)
Время от диагностики РПЖ до диагностики метастазов M1, Ме (min–max), мес Time between PCa diagnosis and metastasis detection (M1), Me (min–max), months	60,5 (15–222)
Время от диагностики нмКРРПЖ до диагностики метастазов M1, Ме (min–max), мес Time between nmCRPC diagnosis and metastasis detection (M1), Me (min–max), months	7,5 (2–33)
Локализация метастазов (<i>n</i> = 20), <i>n</i> (%): Location of metastases (<i>n</i> = 20), <i>n</i> (%):	
кости bones	14 (70)
легкие lungs	2 (10)
печень liver	2 (10)
средостение mediastinum	4 (20)
другая* other*	8 (40)

*Забрюшинные, медиастинальные, тазовые, надключичные парааортальные лимфатические узлы, лимфатические узлы средостения.

Примечание. РПЖ — рак предстательной железы; нмКРРПЖ — неметастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы; ПСА — простатический специфический антиген; М — среднее значение; Ме — медиана.

*Retroperitoneal, mediastinal, pelvic, supraclavicular paraaortic, and mediastinal lymph nodes.

Note. PCa — prostate cancer; nmCRPC — non-metastatic castration-resistant prostate cancer; PSA — prostate-specific antigen; M — mean; Me — median.

метастазы, по сравнению с больными нмКРРПЖ без метастазов (4,66 нг/мл против 2,68 нг/мл) (см. табл. 7).

При анализе методов диагностики, используемых при уточнении характера заболевания, отмечено, что для нмКРРПЖ наиболее характерно проведение ультразвукового исследования (68 %; 130/191) и сцинтиграфии (79 %; 150/191), тогда как при выявлении мКРРПЖ ($n = 20$) ультразвуковое исследование, как правило, дополнялось компьютерной томографией (80 %, 16/20) (табл. 8).

При диагностировании нмКРРПЖ у 156 (82 %) из 191 пациента была проведена смена лечения.

После постановки диагноза нмКРРПЖ (данные доступны для 158 пациентов) наиболее часто (40 %; 63/158) применяли нестероидные антиандрогены нового поколения

(апалутамид, энзалутамид). Кроме этого, использовали максимальную андрогенную блокаду с включением антиандрогенов 1-го поколения у 34 % пациентов, абиратерон — у 13 %, антиандрогенную монотерапию — у 2 %, доцетаксел — у 4 % (табл. 9).

На визите 2 пациенты были разделены на 2 группы: без метастазов (нмКРРПЖ) и с развившимися метастазами (мКРРПЖ). Смена терапии имела место у всех пациентов группы мКРРПЖ ($n = 20$), как правило, пациенты получали доцетаксел (32 %), абиратерон (27 %) и энзалутамид (23 %). К визиту 2 в группе мКРРПЖ 1 пациент закончил терапию по причине прогрессирования заболевания, у 2 пациентов терапия мКРРПЖ не проводилась. Данные о лекарственной терапии представлены в табл. 9.

Таблица 7. Лабораторные показатели

Table 7. Laboratory parameters

Показатель Parameter	На момент постановки диагноза РПЖ Upon PCa diagnosis	На момент постановки диагноза нмКРРПЖ Upon nmCRPC diagnosis	На момент постановки диагноза мКРРПЖ Upon mCRPC diagnosis	Пациенты, у которых не развились метастазы (визит 2) Patients who have not developed metastases (visit 2)
Уровень простатического специфического антигена, нг/мл: Prostatic specific antigen level, ng/mL:				
М	36,97	14,99	43,37	7,33
min—max	0—1000	0,17—149,0	2,18—315,0	0—95,30
Me	19,5	8,69	17,48	2,46
Уровень общего тестостерона, нг/мл: Total testosterone level, ng/mL:				
М	9,93	2,15	4,66	2,68
min—max	0,2—40,0	0—34,81	0,01—30,0	0,01—40,0
Me	0,60	0,36	0,20	0,14

Примечание. РПЖ — рак предстательной железы; нмКРРПЖ — неметастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы; мКРРПЖ — метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы; М — среднее значение; Ме — медиана.

Note. PCa — prostate cancer; nmCRPC — non-metastatic castration-resistant prostate cancer; mCRPC — metastatic castration-resistant prostate cancer; M — mean; Me — median.

Таблица 8. Методы диагностики у пациентов с нмКРРПЖ и мКРРПЖ, n (%)

Table 8. Methods for diagnosing in patients with nmCRPC and mCRPC, n (%)

Обследование Examination	Диагностика нмКРРПЖ ($n = 191$) nmCRPC diagnostics ($n = 191$)	Диагностика мКРРПЖ ($n = 20$) mCRPC diagnostics ($n = 20$)
Компьютерная томография Computed tomography	93 (49)	16 (80)
Магнитно-резонансная томография Magnetic resonance imaging	81 (42)	2 (10)
Ультразвуковое исследование Ultrasonography	130 (68)	13 (65)
Позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией Positron emission tomography-computed tomography	22 (12)	5 (25)
Сцинтиграфия Scintigraphy	150 (79)	9 (45)

Примечание. нмКРРПЖ — неметастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы; мКРРПЖ — метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы.

Note. nmCRPC — non-metastatic castration-resistant prostate cancer; mCRPC — metastatic castration-resistant prostate cancer.

Таблица 9. Схемы терапии и ее изменение на разных этапах развития заболевания, n (%)

Table 9. Schemes of therapy and its changes at different disease development stages, n (%)

Показатель Parameter	Визит 1 Лечение после установки диагноза нмКРРПЖ (n = 191) Visit 1 Treatment after the nmCRPC diagnosis (n = 191)	Визит 2 Лечение в группе пациен- тов без метастазов (n = 167) Visit 2 Treatment in the group of patients without metastases (n = 167)	Визит 2 Лечение в группе пациентов с метастазами (n = 20) Visit 2 Treatment in the group of patients with metastases (n = 20)
Смена лечения Change of therapy	156 (82)	41 (25)	20 (100)
Терапия при смене лечения: Therapy after changes in the treatment regimen:			
агонисты лютеинизирующего гормона luteinizing hormone-releasing hormone agonists	1 (1)	4 (10)	0
антагонисты лютеинизирующего гормона релизинг-гормона luteinizing hormone-releasing hormone antagonists	7 (4)	0	0
эстрогены estrogens	0	0	0
максимальная андрогенная блокада maximum androgen blockade	53 (34)	16 (39)	0
антиандрогенная монотерапия antiandrogen monotherapy	3 (2)	1 (2)	0
апалутамид apalutamide	13 (8)	8 (20)	0
энзалутамид enzalutamide	50 (32)	6 (15)	5 (23)
абиратерон abiraterone	20 (13)	0 (0)	6 (27)
доцетаксел docetaxel	7 (4)	2 (5)	7 (32)
другое other	4 (3)	4 (10)	4 (18)

Обсуждение

Рак предстательной железы имеет высокую частоту метастазирования, которое выявляется в 90 % случаев КРРПЖ. Относительная 5-летняя выживаемость мужчин с распространенным РПЖ составляет 31 % [22]. Кастрационная резистентность служит своеобразным предиктором метастазирования, и ее своевременная диагностика представляется одной из главных задач лечения пациентов с РПЖ. В контексте современной, эффективной и безопасной терапии интерес представляют нестероидные антиандрогены нового поколения [24, 25].

Апалутамид, конкурентный ингибитор рецептора андрогенов, был изучен в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании III фазы SPARTAN [26]. В протокол были включены 1207 мужчин с нмКРРПЖ и ВУПСА не более 10 мес. Пациенты были рандомизированы либо в группу апалутамида (240 мг/сут), либо в группу плацебо на фоне базовой АДТ. Медиана выживаемости без метастазов составила 40,5 мес в группе апалутамида по сравнению с 16,2 мес

в группе плацебо (относительный риск (ОР) 0,28; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,23–0,35; $p < 0,001$). Время до прогрессирования было достоверно больше в группе апалутамида, чем в группе плацебо (ОР 0,45; 95 % ДИ 0,32–0,63; $p < 0,001$) [26].

После достижения медианы жизни без метастазирования все участники исследования SPARAN были переведены на лечение апалутамидом [27]. При медиане наблюдения 52 мес зарегистрировано 428 случаев смерти. Средняя продолжительность лечения составила 32,9 мес в группе апалутамида и 11,5 мес в группе плацебо. Медиана общей выживаемости была заметно больше при приеме апалутамида по сравнению с плацебо (73,9 мес против 59,9 мес; ОР 0,78; 95 % ДИ 0,64–0,96; $p = 0,016$). Частота прекращения приема апалутамида и плацебо по причине прогрессирования заболевания составила 43 и 74 %, из-за нежелательных явлений — 15 и 8,4 % соответственно. Также на фоне лечения апалутамидом было отмечено снижение риска смерти на 22 % (включая пациентов, изначально получавших плацебо) [27].

Другой препарат группы нестероидных антиандрогенов — энзалутамид — был изучен в двойном слепом исследовании III фазы PROSPER [28]. В протокол был включен 1401 мужчина с нмКРРПЖ со средним ВУПСА 3,7 мес. Пациенты основной группы получали энзалутамид (в дозе 160 мг). По данным промежуточного анализа, средняя выживаемость без метастазов составила 36,6 мес в группе энзалутамида по сравнению с 14,7 мес в группе плацебо (ОР 0,29; 95 % ДИ 0,24–0,35; $p < 0,001$). Время до смены противоопухолевой терапии было больше в группе энзалутамида, чем в группе плацебо (39,6 мес против 17,7 мес; ОР 0,21; $p < 0,001$). Такая терапия использовалась у 15 % против 48 % пациентов. Прогрессирование отмечено у 22 и 69 % пациентов соответственно [28].

По данным исследования PROSPER на 2020 г., в группе энзалутамида умерли в общей сложности 288 (31 %) из 933 пациентов, в группе плацебо — 178 (38 %) из 468. Медиана общей выживаемости в группе энзалутамида составила 67,0 мес (95 % ДИ 64,0–не достигнуто), в группе плацебо — 56,3 мес (95 % ДИ 54,4–63,0). ОР смерти составило 0,73 (95 % ДИ 0,61–0,89; $p = 0,001$). Таким образом, риск смерти в группе энзалутамида был на 27 % ниже, чем в группе плацебо [29].

На основании данных этих крупных исследований у пациентов с нмКРРПЖ и высоким риском развития метастазирования назначение ингибиторов андрогенных рецепторов (апалутамида, энзалутамида) на фоне продолжающейся АДТ является терапией выбора [22–25].

В реальной клинической практике при выявлении кастрационной резистентности у пациентов с РПЖ в 82 % случаев коррекция лечения проводится, но 20 % больных продолжают получать предшествующую неэффективную терапию, что приводит к прогрессированию заболевания и развитию метастазов.

Стоит отметить, что у 34 % мужчин с нмКРРПЖ использовалась максимальная андрогенная блокада антиандрогенами 1-го поколения, что не отвечает

современным международным и российским стандартам лечения [22–25].

Только 40 % пациентов были назначены антиандрогены нового поколения (апалутамид, энзалутамид), ассоциированные с лучшими исходами заболевания, что представляется недостаточным и требует повышения информированности врачей о современных рекомендациях и возможностях гормональной терапии у пациентов с нмКРРПЖ.

Заключение

- Время от диагностики РПЖ до развития кастрационной резистентности у пациента составляет в среднем 6,2 года. Достижение надирса ПСА регистрировали через 15 мес терапии. ВУПСА в 47,6 % случаев не превышало 6 мес.
- Хирургическое лечение проведено у 21 % пациентов. ЛТ получили 45 % пациентов, гормональную терапию — 100 %. Длительность гормональной терапии до развития кастрационной резистентности составила 3,7 года.
- При развитии нмКРРПЖ лечение корректировали у 82 % пациентов. В 40 % случаев назначали нестероидные антиандрогены нового поколения (апалутамид, энзалутамид), в 34 % — максимальную андрогенную блокаду с включением антиандрогенов 1-го поколения.
- В течение полугода у 10 % пациентов развивались метастазы. Время до развития метастазов от момента диагностики составило в среднем 5 лет, от момента постановки диагноза нмКРРПЖ — 7,5 мес. При развитии нмКРРПЖ пациентам в большинстве случаев назначали доцетаксел (32 %) и абиратерон (27 %).
- Современная терапия нестероидными антиандрогенами нового поколения (апалутамид, энзалутамид) должна активнее использоваться у пациентов с нмКРРПЖ в целях увеличения времени до метастазирования и повышения выживаемости.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Rawla P. Epidemiology of prostate cancer. *World J Oncol* 2019;10(2):63–89. DOI: 10.14740/wjon1191
2. Simone G. The Epidemiology of prostate cancer. In: *Prostate Cancer*. Eds.: S.R.J. Bott, K.L. Ng. Australia, Brisbane: Exon Publications. DOI: 10.36255/exonpublications.prostatecancer.epidemiology.2021
3. 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>.
4. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68(6):394–424. DOI: 10.3322/caac.21492
5. Thurin N.H., Rouyer M., Gross-Goupil M. et al. Epidemiology of metastatic castration-resistant prostate cancer: a first estimate of incidence and prevalence using the French nationwide healthcare database. *Cancer Epidemiol* 2020;69:101833. DOI: 10.1016/j.canep.2020.101833
6. Wallace K.L., Landsteiner A., Bunner S.H. et al. Increasing prevalence of metastatic castration-resistant prostate cancer in a managed care population in the United States. *Cancer Causes Control* 2021;32(12):1365–74. DOI: 10.1007/s10552-021-01484-4
7. Ferlay J.E.M., Lam F., Colombet M. et al. Global cancer observatory: cancer tomorrow. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available at: <https://gco.iarc.fr/tomorrow>.
8. Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского,

- А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. 239 с. [State of oncological care in Russia in 2020. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shachzadova. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena — filial FGBU “NIMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2021. 239 p. (In Russ.)].
9. Рева С.А., Носов А.К., Король В.Д. и др. Сравнение результатов лечения больных раком предстательной железы высокого риска по критериям EAU и NCCN. Онкоурология 2021;17(2):54–61. [Reva S.A., Nosov A.K., Korol V.D. et al. Comparison of treatment results for patients with high-risk prostate cancer according to the EAU and NCCN criteria. Onkourologiya = Cancer Urology 2021;17(2):54–61. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-2-54-61
10. Сомов А.Н., Суслин С.А. Рак предстательной железы. Эпидемиология, факторы риска и раннее выявление. Профилактическая медицина 2020; 23(3):149–55. [Somov A.N., Suslin S.A. Prostate cancer. Epidemiology, risk factors and early detection. Profilakticheskaya meditsina = Preventive Medicine 2020;23(3):149–55. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/profmed202023031149
11. Ahdoor M., Wilbur A.R., Reese S.E. et al. MRI-targeted, systematic, and combined biopsy for prostate cancer diagnosis. N Engl J Med 2020;382(10):917–28. DOI: 10.1056/NEJMoa1910038
12. Алексеев Б.Я., Крашенинников А.А., Нюшко К.М. и др. Хирургическое лечение больных раком предстательной железы с высоким риском прогрессирования: отдаленные онкологические результаты и факторы прогноза. Онкоурология 2020;16(4):99–111. [Alekseev B.Ya., Krashennnikov A.A., Nyushko K.M. et al. Surgical treatment of patients with high-risk prostate cancer: long-term outcomes and prognostic factors. Onkourologiya = Cancer Urology 2020;16(4):99–111. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-4-99-111
13. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures. Available at: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancerfacts-and-figures/2020/cancer-factsand-figures-2020.pdf>.
14. 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
15. Leeman J.E., Chen M.H., Huland H. et al. Advancing age and the odds of upgrading and upstaging at radical prostatectomy in men with Gleason score 6 prostate cancer. Clin Genitourin Cancer 2019;17(6):e1116–21. DOI: 10.1016/j.clgc.2019.07.018
16. Alchin D.R., Murphy D., Lawrentschuk N. Risk factors for Gleason score upgrading following radical prostatectomy. Minerva Urol Nefrol 2017;69(5):459–65. DOI: 10.23736/S0393-2249.16.02684-9
17. Жаринов Г.М., Богомолов О.А. Исходное время удвоения простатспецифического антигена: клиническое и прогностическое значение у больных раком предстательной железы. Онкоурология 2014;10(1):44–8. [Zharinov G.M., Bogomolov O.A. The pretreatment prostate-specific antigen doubling time: clinical and prognostic values in patients with prostate cancer. Onkourologiya = Cancer Urology 2014;10(1):44–8. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2014-10-1-44-48
18. Milecki P., Antczak A., Martenka P., Kwias Z. What is the possible role of PSA doubling time (PSADT) and PSA velocity (PSAV) in the decision-making process to initiate salvage radiotherapy following radical prostatectomy in patients with prostate cancer? Cent European J Urol 2011;64(2):67–70. DOI: 10.5173/cej.2011.02.art3
19. 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
20. 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
21. Liede A., Arellano J., Hechmati G. et al. International prevalence of nonmetastatic (M0) castration-resistant prostate cancer (CRPC). J Clin Oncol 2013;31(15_suppl):e16052. DOI: 10.1200/jco.2013.31.15_suppl.e16052
22. Parker C., Castro E., Fizazi K. et al. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2020;31(9):1119–34. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.06.011
23. Heidenreich A., Aus G., Bolla M. et al. EAU guidelines on prostate cancer. Eur Urol 2008;53(1):68–80. DOI: 10.1016/j.eururo.2007.09.002
24. Носов Д.А., Волкова М.И., Гладков О.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака предстательной железы. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2020;10:33. [Nosov D.A., Volkova M.I., Gladkov O.A. et al. Practical recommendations for the drug treatment of prostate cancer. Zlokachestvennye opukholi: Prakticheskie rekomendatsii RUSSCO #3s2 = Malignant Tumors: RUSSCO Practical Guidelines #3s2, 2020;10:33. (In Russ.)].
25. Клинические рекомендации. Рак предстательной железы. Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2020. 142 с. [Clinical Guidelines. Prostate cancer. Ministry of Health of Russia, 2020. 142 p. (In Russ.)].
26. 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
27. Smith M.R., Saad F., Chowdhury S. Apalutamide and overall survival in prostate cancer. Eur Urol 2021;79(1):150–8. DOI: 10.1016/j.eururo.2020.08.011
28. 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
29. Sternberg C.N., Fizazi K., Saad F. Enzalutamide and survival in nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. N Engl J Med 2020;382(23):2197–206. DOI: 10.1056/NEJMoa2003892

Вклад авторов

Б.Я. Алексеев, В.Б. Матвеев: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, написание текста рукописи;
К.М. Нюшко, 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;
Е.Д. Пашанов, А.Н. Петюшин: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, написание текста рукописи.

Authors' contributions

B.Ya. Alekseev, V.B. Matveev: developing the research design, obtaining data for analysis, article writing;
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;
E.D. Pashanov, A.N. Petyushin: developing the research design, analysis of data, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Б.Я. Алексеев / B.Ya. Alekseev: <https://orcid.org/0000-0002-3398-4128>
К.М. Ньюшко / K.M. Nyushko: <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>
Е.Д. Пашанов / E.D. Pashanov: <https://orcid.org/0000-0003-0080-3367>
А.Н. Петюшин / A.N. Petyushin: <https://orcid.org/0000-0002-0648-2368>
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 Янссен, подразделение фармацевтических товаров ООО «Джонсон & Джонсон», Москва, Россия.
Funding. The study was performed with the support of Janssen, pharmaceutical companies of Johnson & Johnson, Medical Department, Moscow, Russia.

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.

