

## Факторы прогноза общей выживаемости больных метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы

А.С. Маркова<sup>2</sup>, С.Б. Поликарпова<sup>2</sup>, Б.Ш. Камолов<sup>1</sup>, Я.В. Гриднева<sup>1</sup>, С.А. Калинин<sup>3</sup>, М.В. Петерс<sup>4</sup>, В.Б. Матвеев<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Урологическое отделение ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»; Россия, 1154787, Москва, Каширское шоссе, 23;

<sup>2</sup>кафедра онкологии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России;  
Россия, 119992, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

<sup>3</sup>кафедра онкологии и лучевой терапии лечебного факультета ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России;  
Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1;

<sup>4</sup>кафедра онкологии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России;  
Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1

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

**Введение.** Развитие кастрационно-резистентного рака предстательной железы (КРРПЖ) традиционно ассоциировано с неблагоприятным прогнозом. Однако расширение возможностей лекарственного лечения КРРПЖ позволило увеличить продолжительность жизни этой категории пациентов до 2–3 лет.

**Цель работы** — оценка общей выживаемости (ОВ) больных метастатическим КРРПЖ (мКРРПЖ), получавших лечение современными лекарственными препаратами, а также выявление факторов прогноза ОВ.

**Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ истории болезни 112 больных мКРРПЖ, проходивших лечение в ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» в период с 2005 по 2014 г. Все пациенты получали стандартные схемы лечения на основе доцетаксела, кабазитаксела, абиратерона ацетата в комбинации с преднизолоном.

**Результаты.** Вне зависимости от вида лечения показатель 3-летней ОВ составил  $32,0 \pm 5,44$  %, медиана выживаемости — 24,3 мес. Определены следующие факторы неблагоприятного прогноза ОВ: наличие болевого синдрома, статус по шкале ECOG 2, уровень простатспецифического антигена  $\geq 288$  нг/мл, лактатдегидрогеназы  $\geq 450$  Ед/л, щелочной фосфатазы  $\geq 250$  Ед/л, кальция  $< 2,28$  ммоль/л и гемоглобина  $< 11,5$  г/дл, а также длительность ответа на гормональную терапию  $< 24$  мес.

**Заключение.** Использование современных схем лекарственного лечения мКРРПЖ позволяет увеличить продолжительность жизни пациентов этой категории, достигая 3-летней ОВ, а выявленные факторы прогноза ОВ могут помочь при выборе тактики лечения.

**Ключевые слова:** кастрационно-резистентный рак предстательной железы, доцетаксел, абиратерона ацетат, кабазитаксел, общая выживаемость, факторы прогноза, щелочная фосфатаза, простатспецифический антиген, гемоглобин, лактатдегидрогеназа, кальций, шкала ECOG, длительность ответа на гормональную терапию

DOI: 10.17650/1726-9776-2015-11-2-77-84

### Predictors of overall survival in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer

A.S. Markova<sup>2</sup>, S.B. Polikarpova<sup>2</sup>, B.Sh. Kamolov<sup>1</sup>, Ya.V. Gridneva<sup>1</sup>, S.A. Kalinin<sup>3</sup>, M.V. Peters<sup>4</sup>, V.B. Matveev<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Urology Department, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center; 23, Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

<sup>2</sup>Department of Oncology, Faculty of Therapeutics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia;  
2 Bldg. 8, Trubetskaya St., Moscow 119992, Russia;

<sup>3</sup>Department of Oncology and Radiotherapy, Faculty of Therapeutics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University,  
Ministry of Health of Russia; 1, Ostrovityanov St., Moscow 117997, Russia

<sup>4</sup>Department of Oncology, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia;  
2/1, Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia

**Objective:** to estimate overall survival (OS) rates in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC), who have received currently available drugs and to identify the predictors of OS.

**Subjects and methods.** The case histories of 112 patients with mCRPC treated at the N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center in 2005 to 2014 were retrospectively analyzed. All the patients had received standard regimens based on docetaxel, cabazitaxel, abiraterone acetate in combination with prednisolone.

**Results.** Whatever the treatment option was, three-year OS rate was  $32.0 \pm 5.44$  %; median survival was 24.3 months. The following poor prognostic factors for OS were pain syndrome; an ECOG performance status score of 2; the levels of prostate-specific antigen  $\geq 288$  ng/ml, lactate dehydrogenase  $\geq 450$  U/l, alkaline phosphatase  $\geq 250$  U/l, calcium  $< 2.28$  mmol/l, and hemoglobin  $< 11.5$  g/dl; as well as  $< 24$  months' duration of a response to hormonal therapy.

**Conclusion.** *The use of standard drug treatment regimen for mCRPC may increase survival in this category of patients to achieve 3-years OS; and the identified factors of OS may aid in choosing treatment policy.*

**Keywords:** *castration-resistant prostate cancer, docetaxel, abiraterone acetate, cabazitaxel, overall survival, predictors, alkaline phosphatase, prostate-specific antigen, hemoglobin, lactate dehydrogenase, calcium, ECOG scale, duration of a response to hormonal therapy*

### Введение

По статистике у 10–20 % больных раком предстательной железы (РПЖ) в течение 5 лет после установления диагноза развивается кастрационно-резистентная форма заболевания [1]. С 2014 г. критерии диагноза кастрационно-резистентного РПЖ (КРРПЖ) пересмотрены: теперь кастрационная резистентность регистрируется сразу при появлении признаков прогрессирования по данным уровня простатспецифического антигена (ПСА) и/или радиологического исследования на фоне проводимой кастрационной терапии без учета гормональной терапии (ГТ) 2-й линии. Согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов 2015 г. критериями диагноза КРРПЖ считаются: кастрационный уровень тестостерона ( $< 50$  нг/дл или  $1,7$  нмоль/л), повышение уровня ПСА в 3 измерениях с интервалом более 1 нед, с двумя повышениями выше надира более 50 % при уровне ПСА  $> 2$  нг/мл, или радиологическое прогрессирование (появление 2 и более костных очагов или увеличение размера измеряемых очагов по критериям RECIST) [2]. Клиническое прогрессирование, не подтвержденное повышением уровня ПСА или радиологическими данными, не может быть основанием для установления диагноза КРРПЖ [3].

Развитие КРРПЖ традиционно ассоциировано с плохим прогнозом. Медиана выживаемости больных КРРПЖ варьирует от 9 до 30 мес и во многом зависит от распространенности опухолевого процесса, исходного общего состояния пациента и ряда других факторов [1]. Расширение возможностей лекарственного лечения КРРПЖ с появлением таких препаратов, как доцетаксел, кабазитаксел, абиратерона ацетат и энзалутамид, позволило увеличить продолжительность жизни этой категории пациентов. По данным S. Sridhar, медиана выживаемости больных метастатическим КРРПЖ (мКРРПЖ) увеличилась до 2–3 лет благодаря использованию современных лекарственных средств [4].

**Цель исследования** – оценка общей выживаемости (ОВ) больных мКРРПЖ, получавших лечение современными лекарственными препаратами, а также выявление факторов прогноза ОВ.

### Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ историй болезни 112 больных мКРРПЖ, проходивших лечение в РОНЦ им. Н.Н. Блохина в период с 2005 по 2014 г.

В исследование были включены только пациенты с отдаленными метастазами. Основные исходные характеристики больных мКРРПЖ представлены в табл. 1. Диагноз РПЖ был морфологически верифицирован у 100 % больных. РПЖ высокой степени злокачественности (сумма баллов по шкале Глисона  $\geq 8$ ) выявлен у 37 (33,1 %) больных. Всем пациентам проводилась кастрационная терапия посредством либо хирургической, либо фармакологической кастрации. Средняя длительность ответа на кастрационную терапию составила  $20,4 \pm 1,7$  (3,7–55,5) мес. Развитие кастрационной резистентности после установления диагноза РПЖ наступало в среднем через  $3,25 \pm 0,28$  года и варьировало от 4,5 мес до 20 лет. Возраст больных на момент выявления кастрационной резистентности варьировал от 44 до 86 лет. Средний возраст больных мКРРПЖ составил  $66,1 \pm 0,7$  (44,5–85,8) года. Кости скелета были основной локализацией отдаленных метастазов – 96 (85,7 %) больных мКРРПЖ; 11 (9,8 %) пациентов имели висцеральные метастазы с поражением печени и легких. На момент установления диагноза мКРРПЖ у 63 (56,3 %) больных имелись клинические проявления заболевания. Основными симптомами были общая слабость и боли в костях. В зависимости от наличия и выраженности симптомов заболевания пациенты разделены на следующие группы: 1) нет симптомов или слабо выраженные симптомы (слабость) – 48 (42,9 %); 2) умеренные симптомы – 49 (43,8 %); 3) выраженные симптомы – 13 (11,6 %). Умеренные симптомы характеризовались наличием болевого синдрома. Выраженными считались симптомы при условии необходимости в приеме опиоидных анальгетиков.

В лечении больных мКРРПЖ использовали стандартные схемы на основе доцетаксела ( $75$  мг/м<sup>2</sup> каждые 3 нед), кабазитаксела ( $25$  мг/м<sup>2</sup> каждые 3 нед), абиратерона ацетата ( $1000$  мг/сут) в комбинации с преднизолоном  $10$  мг/сут. Из 112 больных 35 получали только 1 линию терапии, 54 – 2 линии терапии, 23 – 3 линии терапии. Распределение больных в зависимости от вида и линии терапии представлено в табл. 2. Доцетаксел использовался преимущественно в 1-й линии терапии, только 10 (9,2 %) из 109 больных получали доцетаксел во 2-й линии. Абиратерона ацетат в качестве стартовой терапии в 1-й линии получали 13 больных. Основными препаратами во 2-й и 3-й линиях являлись абиратерона ацетат и кабазитаксел.

**Таблица 1.** Исходные характеристики больных мКРРПЖ (всего 112 больных)

Показатель	Значение
Средний возраст (диапазон), лет	66,1 ± 0,7 (44,5–85,8)
Время от установления диагноза РПЖ до развития кастрационной резистентности, лет	3,2 (0,4–20)
Статус по шкале ECOG, n (%):	
0	27 (24,1)
1	75 (67,0)
2	10 (8,9)
Показатель Глисона, n (%):	
< 8	75 (66,9)
≥ 8	37 (33,1)
Средний уровень ПСА, нг/мл	288,9 ± 51,9 (5,2–3197)
Средний уровень гемоглобина, г/дл	12,6 ± 0,16 (9,1–15,8)
Средний уровень ЛДГ, Ед/л	478,6 ± 51,3 (168–1493)
Средний уровень ЩФ, Ед/л	521,9 ± 91,6 (242–4385)
Средний уровень кальция общего, ммоль/л	2,3 ± 0,02 (1,8–2,6)
Локализация отдаленных метастазов, n (%):	
кости скелета	96 (85,7)
забрюшинные ЛУ	23 (20,5)
печень	5 (4,5)
легкие	7 (6,3)
ЛУ средостения	8 (7,1)
Предшествующая ГТ, n (%):	
хирургическая кастрация	36 (32,1)
фармакологическая кастрация:	76 (67,9)
а) интермиттирующая ГТ аналогами ЛГРГ	12 (15,8)
б) постоянная ГТ аналогами ЛГРГ	64 (84,2)
Наличие симптомов заболевания, n (%):	
да	63 (56,3)
нет	49 (43,8)

**Примечание.** ЛДГ – лактатдегидрогеназа, ЩФ – щелочная фосфатаза, ЛУ – лимфатический узел, ЛТ – лучевая терапия, ЛГРГ – лютеинизирующего гормона рилизинг-гормон.

**Таблица 2.** Распределение больных в зависимости от вида и линии терапии

Препарат	1-я линия, n (%)	2-я линия, n (%)	3-я линия, n (%)	Всего, n (%)
Доцетаксел	99 (90,8)	10 (9,2)	–	109 (100)
Абиратерона ацетат	13 (25,0)	29 (55,8)	10 (19,2)	52 (100)
Кабазитаксел	–	38 (74,5)	13 (25,5)	51 (100)
<b>Всего</b>	<b>112</b>	<b>77</b>	<b>23</b>	<b>–</b>

ОВ рассчитывалась от даты начала лечения мКРРПЖ до смерти от любой причины или до даты последнего наблюдения больного. Анализ выживаемости проводился методом Каплана–Майера, сравнение кривых выживаемости проводилось методом *log-rank*-теста. Расчет медианы времени до соответствующего события проводился с двусторонними 95 % доверительными интервалами (ДИ). На момент оценки отдаленных результатов из 112 пациентов с мКРРПЖ умер 71 (63,4 %): от прогрессирования основного заболевания – 65 (91,6 %), от других причин, не связанных с РПЖ, – 6 (8,5 %) больных. Для выявления значимых для выживаемости факторов прогноза использовали модель Сох.

**Результаты**

Вне зависимости от вида лечения показатель 3-летней ОВ составил 32,0 ± 5,44 %, медиана выживаемости – 24,3 мес. Проведена оценка влияния на ОВ больных мКРРПЖ таких клинико-лабораторных параметров (независимо от вида лечения), как возраст, распространенность заболевания, показатель Глисона, общее состояние по шкале ECOG, наличие болевого синдрома, выраженность симптомов заболевания, уровень гемоглобина, ЩФ, ЛДГ и кальция сыворотки крови. Статистически достоверных различий в показателях ОВ между больными различных возрастных групп, а также в зависимости от степени злокачественности опухоли не выявлено (*p* > 0,05). Медиана выживаемости у пациентов с суммой баллов по шкале Глисона < 8 и ≥ 8 составила 25,3 и 20,6 мес соответственно (*p* > 0,05).

**Клинические проявления заболевания на момент установления диагноза мКРРПЖ.** Наблюдается прямая зависимость ОВ больных от наличия и выраженности симптомов заболевания. Отсутствие симптомов заболевания является фактором благоприятного прогноза ОВ при мКРРПЖ. Наличие выраженных симптомов было ассоциировано с ухудшением ОВ по сравнению с таковой при отсутствии симптомов или с умеренными симптомами (*p* = 0,005) (рис. 1). Наличие болевого синдрома было ассоциировано с ухудшением ОВ больных мКРРПЖ (*p* = 0,01).

**Распространенность опухолевого процесса.** Наличие висцеральных метастазов (*p* = 0,006) или метастазов в ЛУ средостения (*p* = 0,06) было ассоциировано с ухудшением ОВ по сравнению с таковой при наличии только метастазов в кости. Медианы ОВ больных в зависимости от локализации отдаленных метастазов представлены на рис. 2.

**Статус по шкале ECOG.** Наблюдается выраженная зависимость ОВ от исходного общего состояния пациента (рис. 3). Получены достоверные различия показателей ОВ в зависимости от статуса по шкале ECOG (*p* = 0,005). Медианы выживаемости больных

мКРРПЖ при ECOG 0, 1 и 2 составили 51,9; 21,1 и 9,2 мес соответственно.

**Лабораторные показатели.** При оценке влияния лабораторных показателей на ОВ больных мКРРПЖ выявлена прогностическая значимость уровня ПСА, ЛДГ, ЩФ, гемоглобина и кальция сыворотки крови. Уровень ПСА выше среднего значения, равного 288 нг/мл, был ассоциирован с ухудшением ОВ, медиана ОВ при уровне ПСА > 288 нг/мл составила 15,3 мес, при уровне ПСА < 288 нг/мл – 25,9 мес ( $p = 0,05$ ). Пациенты с уровнем ЛДГ и ЩФ, превышающим верхнюю границу нормы (ВГН) (> 450 Ед/л и > 250 Ед/л соответственно), характеризовались статистически достоверным уменьшением медианы ОВ по сравнению с пациентами, имеющими показатели ЛДГ и ЩФ в пределах референсных значений – 11,9 и 30,9 мес ( $p = 0,01$ ) и 21,1 и 41,8 мес ( $p = 0,014$ ) соответственно. Снижение уровня гемоглобина < 11,5 г/дл ассоциировано со снижением ОВ после 2 лет наблюдения. Медиана ОВ у больных мКРРПЖ с исходным уровнем гемоглобина > 11,5 г/дл составила 21,0 мес, с уровнем гемоглобина < 11,5 г/дл – 15,1 мес ( $p = 0,05$ ). Также отмечены различия медианы ОВ в зависимости от среднего уровня кальция: медиана ОВ при уровне кальция > 2,28 ммоль/л составила 23,4 мес, при уровне кальция < 2,28 ммоль/л – 15,8 мес ( $p = 0,05$ ).

**Длительность ответа на кастрационную терапию.** Длительность ответа на кастрационную терапию более 24 мес являлась фактором благоприятного прогноза ОВ (рис. 4). Медиана ОВ при длительности ответа на кастрационную терапию более 24 мес в 2 раза превышает медиану ОВ при длительности ответа от 12 до 24 мес и < 12 мес – 31,7 мес против 15,6 мес ( $p = 0,004$ ) и 13,2 мес ( $p = 0,002$ ) соответственно.

Таким образом, при однофакторном анализе выявлены следующие факторы неблагоприятного

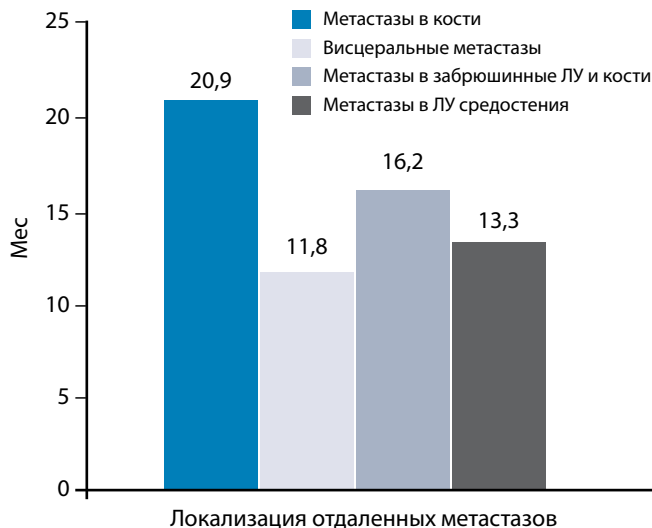


Рис. 2. Медиана ОВ больных мКРРПЖ в зависимости от локализации отдаленных метастазов, мес

прогноза ОВ больных мКРРПЖ: наличие болевого синдрома, статус по шкале ECOG 2, уровень ПСА  $\geq 288$  нг/мл, ЛДГ  $\geq 450$  Ед/л, ЩФ  $\geq 250$  Ед/л, кальция < 2,28 ммоль/л и гемоглобина < 11,5 г/дл, а также длительность ответа на ГТ < 24 мес. При многофакторном анализе наибольшую прогностическую значимость показал статус по шкале ECOG 2. Среди лабораторных показателей наибольшее значение отношения рисков (ОР) имел показатель уровня ЩФ, превышающий ВГН (табл. 3).

**Обсуждение**

Согласно полученным результатам достигнут показатель 3-летней ОВ, равный  $32,0 \pm 5,44$  % при медиане выживаемости 24,3 мес вне зависимости от количества линий и последовательности терапии. Средний

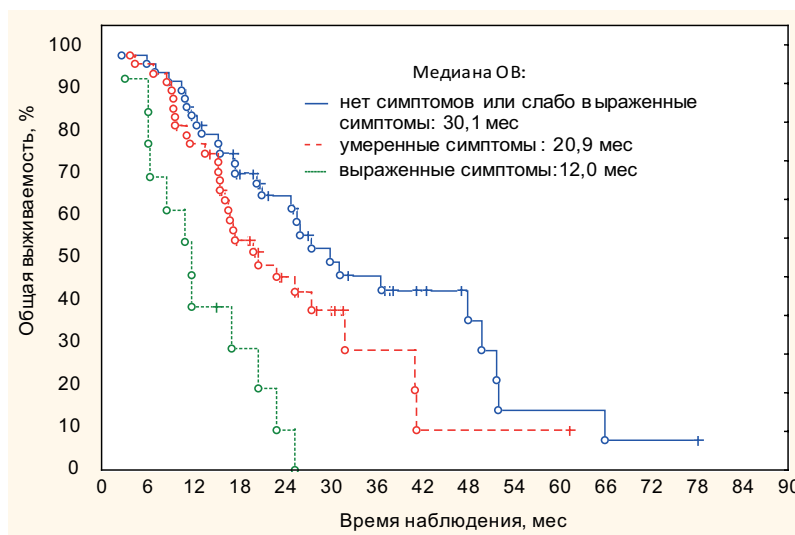


Рис. 1. ОВ больных мКРРПЖ в зависимости от наличия и выраженности симптомов заболевания

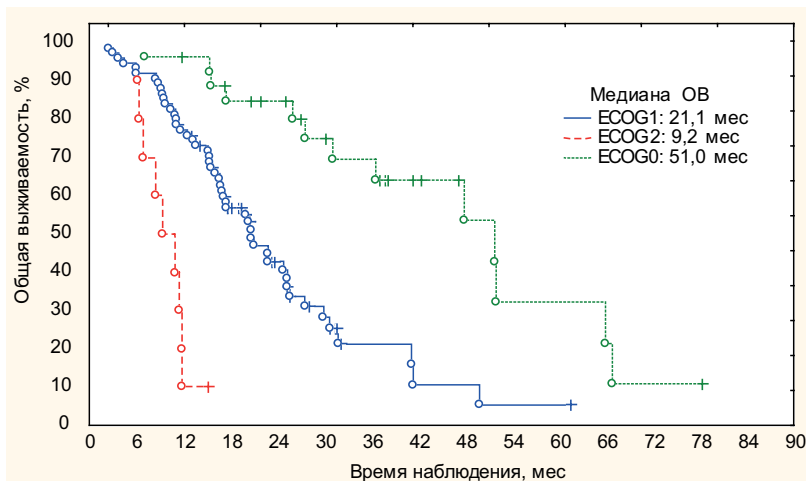


Рис. 3. ОВ больных мКРРПЖ в зависимости от статуса по шкале ECOG

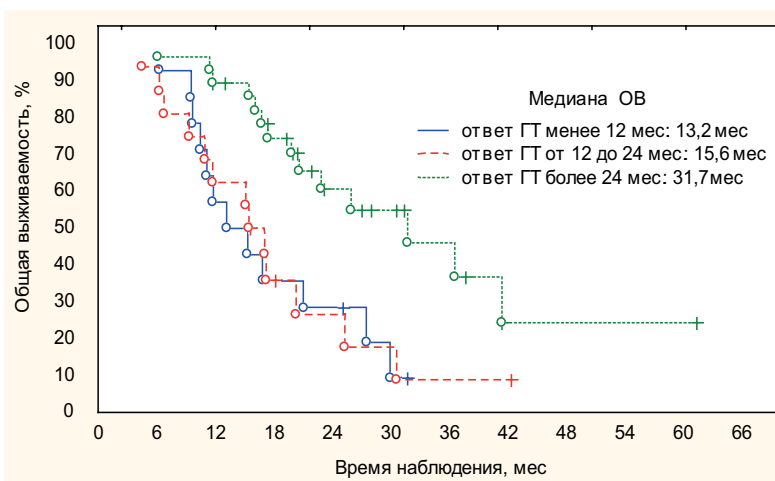


Рис. 4. ОВ больных мКРРПЖ в зависимости от длительности ответа на предшествующую ГТ

возраст больных мКРРПЖ составил  $66,1 \pm 0,7$  (44,5–85,8) года. Развитие кастрационной резистентности после установления диагноза РПЖ наступало, в среднем через  $3,25 \pm 0,28$  года и варьировало от 4,5 мес до 20 лет. Однако следует заметить, что более 90 % больных имели местно-распространенный или метастатический РПЖ на момент установления диагноза. Средняя длительность ответа на кастрационную терапию была сопоставима с результатами других исследований и составила  $20,4 \pm 1,7$  (3,7–55,5) мес [5–7]. С целью кастрации аналоги ЛГРГ (67,9 %) применяли преимущественно в постоянном режиме (84,2 %) и примерно в 2 раза чаще, чем двустороннюю орхигектомию (32,1 %). У больных мКРРПЖ поражение внутренних органов наблюдалось редко (9,8 %), а кости скелета были основной локализацией отдаленных метастазов – 96 (85,7 %) случаев, что обуславливает характер типичных жалоб на общую слабость и/или боли в костях, имевшие место примерно у по-

ловины (56,3 %) пациентов на момент установления диагноза.

Поиск факторов прогноза показал значимое влияние на ОВ таких факторов, как наличие болевого синдрома, статус по шкале ECOG 2, уровень ПСА  $\geq 288$  нг/мл, ЛДГ  $\geq 450$  Ед/л, ЩФ  $\geq 250$  Ед/л, кальция  $< 2,28$  ммоль/л и гемоглобина  $< 11,5$  г/дл, а также длительность ответа на ГТ  $< 24$  мес. Полученные результаты коррелируют с данными других исследований [8–12]. Следует заметить, что такой параметр, как наличие висцеральных метастазов, не включенный в многофакторный анализ ввиду малого числа таких пациентов на момент начала лечения мКРРПЖ, безусловно также является значимым с клинической точки зрения. Отметим, что выявленные факторы являются факторами неблагоприятного прогноза ОВ, но не факторами ответа на лечение.

При анализе зависимости ОВ больных мКРРПЖ от возраста и показателя Глисона достоверных разли-



Таблица 3. Влияние различных клиничко-лабораторных параметров на ОВ больных мКРРПЖ (однофакторный и многофакторный анализ Cox)

Факторы риска	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ		Многофакторный критерий <i>p</i>
	ОР	95 % ДИ	ОР	95 % ДИ	
Статус ECOG:					
0	0,45	0,40–0,49	0,40	0,29–0,62	<i>p</i> < 0,05
1	1,19	1,11–1,25	1,11	1,01–1,24	
2	5,01	5,12–5,32	4,53	4,01–5,12	
Уровень ЩФ:					
< 250 Ед/л	0,69	0,59–0,74	0,88	0,61–0,95	<i>p</i> < 0,05
≥ 250 Ед/л	1,40	1,29–1,49	1,81	1,51–2,01	
Уровень Са:					
< 2,28 ммоль/л	1,38	1,29–1,43	1,77	1,43–1,95	<i>p</i> < 0,05
≥ 2,28 ммоль/л	0,76	0,69–0,79	0,82	0,57–1,29	
Уровень ПСА:					
< 288 нг/мл	0,89	0,81–0,95	0,78	0,63–0,91	<i>p</i> < 0,05
≥ 288 нг/мл	1,52	1,46–1,61	1,59	1,39–1,69	
Уровень гемоглобина:					
< 11,5 г/дл	1,28	1,18–1,32	1,52	1,29–1,75	<i>p</i> < 0,05
≥ 11,5 г/дл	0,95	0,87–0,99	0,93	0,70–0,17	
Длительность ответа:					
< 24 мес	1,21	1,09–1,32	1,25	1,01–1,37	<i>p</i> < 0,05
≥ 24 мес	0,56	0,48–0,67	0,61	0,42–0,79	
Уровень ЛДГ:					
< 450 Ед/л	0,78	0,70–0,84	0,67	0,53–0,80	<i>p</i> < 0,05
≥ 450 Ед/л	1,34	1,29–1,44	1,18	1,01–1,39	
Боль:					
есть	1,42	1,38–1,48	1,05	0,98–1,18	<i>p</i> < 0,05
нет	0,78	0,61–0,82	0,60	0,50–0,73	

чий не выявлено ( $p > 0,05$ ). Отсутствие зависимости ОВ больных мКРРПЖ от возраста согласуется с результатами ряда других исследований [10,13,14]. В работе R. Leibowitz-Amit (2015) рассматривалась особая возрастная группа пациентов, а именно старше 80 лет. Так, при сравнении эффективности абиратерона и доцетаксела у мужчин старше и моложе 80 лет достоверных различий не выявлено. Однако при терапии доцетакселом у пациентов старше 80 лет чаще развивалась фебрильная нейтропения по сравнению с пациентами более молодого возраста ( $p = 0,048$ ) [15]. При терапии кабазитакселом риск развития нейтропении и ее осложнений наблюдается уже у больных старше 65 лет, что было показано при анализе результатов исследования TROPIC [16]. Таким образом, все пациенты могут получить преимущество от лечения доцетакселом, кабазитакселом и абиратерона ацетатом в виде увеличения продолжительности жизни независимо от возраста, но при терапии таксанами больные более пожилого возраста и тем более старческого находятся в группе риска развития нейтропении и ее осложнений, что следует иметь в виду при выборе терапии.

Предположение о более низкой продолжительности жизни пациентов с опухолями предстательной

железы высокой степени злокачественности, определяемой по гистологической шкале Глисона, не подтвердилось в нашей работе ( $p > 0,05$ ), хотя медиана ОВ у больных с показателем Глисона  $\geq 8$  была ниже, чем у больных с показателем Глисона  $< 8$  и составила 20,6 против 25,3 мес соответственно. Следует заметить, что ориентация на показатель Глисона имеет свои ограничения в ретроспективных исследованиях, в частности, в связи с возможным сдвигом суммы баллов в сторону более злокачественных показателей с течением времени и различиями между оценками разных патологов [17]. Нами использовались сведения о градации по Глисону преимущественно из гистологических заключений, сделанных по биопсийному материалу, так как РПЭ была выполнена только у 19 (17,0 %) из 112 больных. По данным литературы, показатель Глисона при биопсии коррелирует с патоморфологическим заключением после РПЭ только в 30–60 % случаев [18, 19]. Возможно, при больших размерах выборки и большей прослеженности больных можно было бы получить достоверные различия в зависимости от градации по Глисону. По данным других исследований, показатель Глисона не оказывал влияния на эффективность терапии абиратероном,

доцетакселом и кабазитакселом, но являлась фактором неблагоприятного прогноза ОВ [16, 20, 21].

При анализе влияния локализации отдаленных метастазов на ОВ больных мКРРПЖ выявлено, что наличие висцеральных метастазов ( $p = 0,006$ ) или метастазов в ЛУ средостения ( $p = 0,06$ ) было ассоциировано с ухудшением ОВ по сравнению с таковой при наличии только метастазов в кости. Сравнение локализации висцеральных метастазов в печени или легких в нашей работе не представлялось возможным ввиду малой численности групп. Наличие висцеральных метастазов остается известным и значимым неблагоприятным прогностическим фактором. По данным исследования TAX 327, пациенты с метастазами в печень в сочетании с другими отдаленными метастазами или без них характеризовались наихудшими показателями ОВ (медиана ОВ 10 мес, 95 % ДИ 5,4–11,5) по сравнению с пациентами, имевшими метастазы в легкие с метастазами в кости или ЛУ или без таковых (медиана ОВ 14,4 мес, 95 % ДИ 11,5–22,4). Больные с метастазами только в ЛУ характеризовались наилучшими показателями ОВ (медиана ОВ 26,7 мес, 95 % ДИ 22,3–34,2). У пациентов, имевших только метастазы в кости, медиана ОВ составила 19,0 мес (95 % ДИ 18,2–20,7), а у пациентов, имевших метастазы в кости в сочетании с метастазами в ЛУ, медиана ОВ составила 15,7 мес (95 % ДИ 14,4–17,2) [22]. По нашим данным, наличие только костных метастазов было ассоциировано с более высокими показателями ОВ по сравнению с таковой при сочетании метастазов в кости и в забрюшинные ЛУ, медиана ОВ составила 20,9 мес против 16,2 мес соответственно.

Полученная нами прогностическая значимость уровня ПСА относительно среднего значения, равного 288 нг/мл, является справедливым для данной выборки. Однако влияние уровня ПСА на ОВ больных мКРРПЖ и тем более использование уровня

ПСА в качестве индивидуального фактора прогноза имеет спорный характер, по данным литературы. Более высокий уровень ПСА перед началом лечения КРРПЖ ассоциирован с неблагоприятным прогнозом согласно результатам исследования MSKCC, но уровень достоверности был низкий. При сравнении 25 и 75 % квартилей достоверных различий не получено [12]. При анализе данных 143 пациентов из онкологического института Dana-Farber в Бостоне выявлено, что более высокий уровень ПСА являлся предиктором более высоких показателей ОВ при наличии метастазов в кости и уровне ЩФ, не превышающем ВГН [23]. Таким образом, более высокий уровень ПСА может быть результатом 2 конкурирующих процессов. С одной стороны, высокий уровень ПСА ассоциирован с прогрессирующим характером заболевания, большим объемом опухоли и, следовательно, неблагоприятным прогнозом, нередко находясь в сочетании с другими значимыми факторами риска, такими как низкий статус ECOG, уровень ЛДГ, превышающий ВГН, пониженный уровень гемоглобина. С другой стороны, повышенный уровень ПСА может быть проявлением более высокодифференцированной опухоли с большим количеством андрогензависимых клеток. Сопряженность уровня ПСА с рядом других значимых клинических факторов наряду с неограниченно широким диапазоном значений данного маркера предполагает целесообразность его использования в качестве фактора прогноза только в сочетании с другими факторами прогноза.

Таким образом, использование современных схем лекарственного лечения мКРРПЖ позволяет увеличить продолжительность жизни этой категории пациентов, достигая показателей 3-летней ОВ, а выявленные факторы прогноза ОВ могут помочь при выборе тактики лечения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. 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.
2. Therasse P., Arbuuck S.G., Eisenhauer E.A. et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors: European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92(3):205–16.
3. Mottet N., Bellmunt J., Briers E. et al. European Association of Urology (EAU) Guidelines. 2015, p. 90.
4. Sridhar S.S., Freedland S.J., Gleave M.E. et al. Castration-resistant prostate cancer: from new pathophysiology to new treatment. *Eur Urol* 2014;65:289–99.
5. Crawford E.D., Eisenberger M.A., McLoed D.G. et al. A controlled trial of leuprolide with and without flutamide in prostatic carcinoma. *N Engl J Med* 1989;321:419–24.
6. Dijkman G.A., Janknegt R.A., De Reijke T.H.M. et al. Long-term efficacy and safety of nilutamide plus castration in advanced stage prostate cancer, and the significance of early prostate specific antigen normalization. *J Urol* 1997;158:160–3.
7. Eisenberger M.A., Blumenstein B.A., Crawford E.D. et al. Bilateral orchicectomy with or without flutamide for metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 1998;339: 1036–42.
8. Armstrong A.J., Garrett-Mayer E.S., Ou Yang Y.C. et al. A contemporary prognostic nomogram for men with hormone-refractory metastatic prostate cancer (HRPC). *Clin Cancer Res* 2007;13: 6396–403.
9. Halabi S., Lin C.Y., Kelly W.K. et al. Updated prognostic model for predicting overall survival in first-line chemotherapy for patients with metastatic castration-

- resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2014; 32(7):671–7.
10. Halabi S., Small E.J., Kantoff P.W. et al. Prognostic model for predicting survival in men with hormone-refractory metastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* 2003;21(7):1232–7.
11. Nakabayashi M., Hayes J., Taplin M. Clinical predictors of survival in men with castration-resistant prostate cancer. *Cancer* 2013;119:2990–8.
12. Smaletz O., Scher H.I., Small E.J. et al. Nomogram for overall survival of patients with progressive metastatic prostate cancer after castration. *J Clin Oncol* 2002;20:3972–82.
13. de Bono J.S., Oudard S., Ozguroglu M. et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010;376:1147–54.
14. Mulders P.F., Molina A., Marberger M. et al. Efficacy and safety of abiraterone acetate in an elderly patient subgroup (aged 75 and older) with metastatic castration resistant prostate cancer after docetaxel-based chemotherapy. *Eur Urol* 2014;65:875–83.
15. Leibowitz-Amit R., Templeton A.J., Alibhai Sh.M. et al. Efficacy and toxicity of abiraterone and docetaxel in octogenarians with metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Geriatr Oncol* 2015;6:23–8.
16. de Bono J.S., Oudard S., Ozguroglu M. et al. TROPIC Investigators. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010;376:1147–54.
17. Albertsen P.C., Hanley J.A., Barrows G.H. et al. Prostate cancer and the Will Rogers phenomenon. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1248–53.
18. D'elia C., Cerruto M.A., Cioffi A. et al. Upgrading and upstaging in prostate cancer: From prostate biopsy to radical prostatectomy. *Mol Clin Oncol* 2014;(6):1145–9.
19. Kvale R., Moller B., Wahlqvist R. et al. Concordance between Gleason scores of needle biopsies and radical prostatectomy specimens: a population-based study. *BJU Int* 2009;103(12):1647–54.
20. Armstrong A.J., Garrett-Mayer E.S., Yang Y.C. et al. A contemporary prognostic nomogram for men with hormone-refractory metastatic prostate cancer: a TAX327 study analysis. *Clin Cancer Res* 2007;13:6396–403.
21. Fizazi K. Does Gleason score (GS) predict efficacy of abiraterone acetate (AA) therapy in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC)? An analysis of AA phase 3 trials. *J Clin Oncol* 2014;32(suppl 4), abstr 20.
22. Ponda Gr.R., Sonpavdeb G., de Wit R. et al. The prognostic importance of metastatic site in men with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2014;65:3–6.
23. Xie W., Nakabayashi M., Regan M.M., Oh W.K. Higher prostate-specific antigen levels predict improved survival in patients with hormone-refractory prostate cancer who have skeletal metastases and normal serum alkaline phosphatase. *Cancer* 2007;110(12):2709–15.