

Национальный регистр системной терапии пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы в Российской Федерации

О.Б. Карякин, А.Д. Каприн, С.А. Иванов

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249031 Обнинск, ул. Королева, 4

Контакты: Олег Борисович Карякин karyakin@mrrc.obninsk.ru

Введение. В России в 2018 г. у 40,4 % пациентов с раком предстательной железы заболевание было выявлено в III–IV стадиях, при которых требуется комбинированное и комплексное лечение, в том числе гормональная терапия. В процессе лечения неизбежно опухоль приобретает черты кастрационно-резистентности. В настоящее время существует несколько лекарственных препаратов для лечения метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы (мКРРПЖ), однако до сих пор нет стандартов по оптимальному выбору лекарственного препарата у таких пациентов, данных по нежелательным явлениям, продолжительности и качеству жизни больных.

Цель исследования — описать схемы лечения пациентов с мКРРПЖ, получающих химиотерапию/гормональную терапию в качестве 1-й и 2-й линий, характеристики пациентов и заболевания, обосновать выбор терапии, описать ответ опухоли на лечение, типы прогрессирования заболевания при химиотерапии и гормональной терапии, причины прекращения лечения, последовательность лечения, оценку общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования.

Материалы и методы. В исследовании проанализированы данные 341 пациента из 41 лечебно-профилактического учреждения России. Общая продолжительность наблюдения для каждого пациента составила до 24 мес, кроме случаев смерти больного или выбытия из-под наблюдения.

Результаты. На момент первичной диагностики рака предстательной железы у 198 (58,1 %) больных была выявлена IV стадия онкологического заболевания. Сумма баллов по шкале Глисона 8–10 определена у 118 (40,5 %) пациентов. Медиана уровня простатического специфического антигена составила 42,1 нг/мл (0,075–11 743 нг/мл). Медикаментозная кастрация проведена у 304 (89,1 %) пациентов. Андрогендепривационная терапия продолжительностью <6 мес применялась у 26 (7,6 %) больных, ≥6 мес <24 мес — у 138 (40,5 %), ≥24 мес — у 142 (41,6 %), не проводилась у 33 (9,7 %). Метастазы в регионарные лимфатические узлы выявлены у 101 (29,8 %) пациента, в кости — у 293 (86,4 %), в печень — у 12 (3,5 %), в легкое — у 24 (7,1 %), в мозг — у 3 (0,9 %), в другие локализации — у 29 (8,6 %). На момент окончания наблюдательного периода 158 (46,0 %) из 341 пациента живы, 97 (28,4 %) умерли и 73 (21,4 %) потеряны для последующего наблюдения. Результаты лечения с применением терапии 1-й линии были оценены у 317 пациентов. Лечение прервано в 163 (51,4 %) из 317 случаев. Основной причиной прекращения лечения (131/163, 80,3 %) стало прогрессирование заболевания. Терапия 2-й линии была начата у 124 пациентов. Лечение с использованием терапии 2-й линии прервано у 62 (50,8 %) пациентов. Причиной прекращения лечения у 41 (68,3 %) пациента стало прогрессирование заболевания, у 11 (17,7 %) — решение пациента, у 1 (1,6 %) — негематологическая токсичность, у 11 (17,7 %) — другие причины. Частота нежелательных явлений, о которых сообщалось в исследовании, была невысокой — зарегистрировано 6 случаев у 5 пациентов.

Заключение. Это исследование показывает эпидемиологические закономерности мКРРПЖ, подходы к лечению заболевания и результаты в реальной клинической практике в ходе диагностики и лечения мКРРПЖ в России. В российской популяции пациентов выявление рака предстательной железы остается на высоком уровне в IV стадии, при котором имеются отдаленные метастазы (58,1 % пациентов), при этом подтверждается высокая частота метастазирования рака предстательной железы в кости (86,4 % пациентов). Длительное лекарственное лечение мКРРПЖ возможно у меньшинства пациентов из тех, которые начинают химиотерапию 1-й линии; 2-я линия терапии начата только у 36,4 % больных.

Ключевые слова: метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы, химиотерапия, гормональная терапия, кабазитаксел, доцетаксел, абиратерон, энзалутамид

Для цитирования: Карякин О.Б., Каприн А.Д., Иванов С.А. Национальный регистр системной терапии пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы в Российской Федерации. Онкоурология 2019;15(3):78–88.

DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-3-78-88

The National Registry of treatment regimens in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer in the Russian Federation

O.B. Karyakin, A.D. Kaprin, S.A. Ivanov

A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center — branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 4 Koroleva St., Obninsk 249031, Russia

Background. In Russia in 2018, prostate cancer in 40.4 % of patients was detected in stages III–IV, which requires combined and complex treatment, including hormone therapy. In the course of treatment, the tumor inevitably acquires the features of castration resistance. Currently, there are several drugs for the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC), however, there are still no standards for the optimal drug choice in patients with mCRPC, data on adverse events, duration and quality of life of patients.

The study objective is describe treatment regimens for patients with mCRPC who are receiving chemotherapy/hormone therapy as the 1st and 2nd line of therapy, describe the characteristics of patients and diseases, justify the choice of therapy, describe the response of a tumor to the treatment, the types of disease progression during chemotherapy and hormone therapy, reasons for the discontinuation of treatment, treatment sequence, assessment of the overall and progression-free survival.

Materials and methods. The study included and analyzed 341 patients from 41 medical institutions in Russia. The total follow-up for each patient was up to 24 months, except of the cases of death of a patient or withdrawal from the observation.

Results. At the time of the initial diagnosis of prostate cancer in 198 patients (58.1 %) stage IV cancer was detected. The Gleason index of 8–10 points was determined in 118 (40.5 %) patients. The median prostatic specific antigen level (min–max) was 42.1 ng/ml (0.075–11 743 ng/ml). Medical castration was underwent in 304 (89.1 %) patients. Duration of androgen deprivation therapy <6 months – 26 (7.6 %) patients, ≥6 months <24 months – 138 (40.5 %), ≥24 months – 142 (41.6 %), not performed – 33 (9.7 %). Localization of metastases to regional lymph nodes was detected in 101 (29.8 %) patients, bones – 293 (86.4 %), liver – 12 (3.5 %), lung – 24 (7.1 %), brain – 3 (0.9 %), other localizations – 29 (8.6 %). At the end of the observation period, 158/341 (46 %) of the patients were alive, 97/341 (28.4 %) patients died and 73/341 (21.4 %) of the patients were lost for follow-up. The results of treatment using 1st line therapy were evaluated in 317 patients. The treatment was interrupted in 163/317 (51.4 %) cases. The main reason for the cessation of treatment (131/163, 80.3 %) was the progression of the disease. The 2nd line therapy was started in 124 patients. Treatment using the 2nd line therapy was discontinued in 62 patients (50.8 %). The reason for the cessation of the treatment in 41 patients (68.3 %) was the progression of the disease, in 11 patients (17.7 %) – the decision of the patient, in 1 patient (1.6 %) – non-hematological toxicity, in 11 patients (17.7 %) – other reasons.

Conclusion. This study shows the epidemiological patterns of mCRPC, the approaches to treating the disease and the results in real clinical practice during the diagnosis and treatment of mCRPC in the Russian Federation. In the Russian patient's population, the detection of prostate cancer remains at a high level in stage IV in which a patient has distant metastases (58.1 % of patients), while the high frequency of prostate cancer metastasis in bones is confirmed (86.4 % of patients). Long-term drug treatment of mCRPC is possible in the minority of patients, of all patients who start 1st line chemotherapy, the 2nd line of therapy is started only in 36.4 % of patients.

Key words: metastatic castration-resistant prostate cancer, chemotherapy, hormone therapy, cabazitaxel, docetaxel, abiraterone, enzalutamide

For citation: Karyakin O.B., Kaprin A.D., Ivanov S.A. The National Registry of treatment regimens in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer in the Russian Federation. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2019;15(3):78–88.

Введение

Рак предстательной железы остается одним из наиболее распространенных онкологических заболеваний у мужчин в России с продолжающимся неуклонным ростом. Так, в 2008 г. на 100 тыс. населения было зарегистрировано 60 случаев заболевания, а в 2018 г. – 162,2 [1]. Всего в 2018 г. взяты на учет 41 577 мужчин. Остаются поздняя обращаемость и диагностика этого заболевания. Прогноз заболеваемости тесно связан со стадией. В 2018 г. распределение по стадиям было следующим: I – 13,5 %, II – 45,1 %, III – 21,5 %, IV – 18,9 %. Радикальное лечение возможно лишь при I–II стадиях. В более поздних стадиях требуются комбинированное и комплексное лечение и постоянная поддерживающая терапия.

Летальность на 1-м году жизни с момента установления диагноза составляет 7,8 % [1]. На протяжении многих лет основным видом лекарственного лечения распространенного рака предстательной железы остается гормональная терапия. Такой подход позволяет добиться ремиссии заболевания, улучшить качество жизни. Однако в процессе лечения заболевание неизбежно становится рефрактерным к кастрации.

Признаками кастрационно-рефрактерного рака являются: рост уровня простатического специфического антигена (ПСА) на фоне кастрационного уровня тестостерона (менее 40 нг/дл), появление новых опухолевых очагов. Помимо указанных признаков отмечается ухудшение качества жизни пациента. Последующее прогрессирование заболевания неминуемо приводит к гибели больного. Лечение этих пациентов направлено на увеличение продолжительности жизни и улучшение ее качества. Основным видом лечения является гормональная депривация андрогенов, или андроген-депривационная терапия, как в качестве базовой терапии, так и в сочетании с химиотерапией и гормональными препаратами 1-й и 2-й линий. Течение заболевания в большинстве случаев индивидуально и по срокам развития, и по клиническому течению. В связи с этим довольно трудно дать четкие рекомендации по лечению на различных этапах заболевания. Разработаны основные принципы лечения этих больных, что отражено в практических рекомендациях RUSSCO [2].

Возможны следующие варианты лечения: химиотерапия таксанопроизводными доцетакселом

или кабазитакселом, гормонотерапия абиратероном или энзалутамидом, радионуклидная терапия радием-223 (при метастазах в кости и отсутствии висцеральных метастаз), а также их различные последовательности.

С учетом вышесказанного было запланировано национальное многоцентровое проспективное наблюдательное исследование PROSCA (номер исследования DIREGL06968), основной целью которого было получение информации о схемах лечения пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы (мКРРПЖ) в России, которым проводились 1-я и 2-я линии химиотерапии/гормонотерапии.

Был создан регистр для описания схем лечения мКРРПЖ в России. В регистр внесли пациентов, которым проводились химиотерапия, гормонотерапия, их различные последовательности в период лечения и наблюдения за этим заболеванием. Для исследования стандартов лечения мКРРПЖ в рутинной практике проведена выборка репрезентативной популяции для описания пациентов с этим заболеванием. Таким образом, участвующие центры также отражали общие стандарты лечения пациентов с мКРРПЖ. Это исследование было наблюдательным, что позволило исследователям предложить схемы лечения на основании их опыта и знаний.

Материалы и методы

Отбор центров и пациентов. Из крупнейших городов России в исследование был включен 41 центр (онкоурологи, химиотерапевты, онкологи). Были приняты во внимание врачебный опыт и число принимаемых пациентов. В исследование вошли больные, наблюдающиеся у врача-онколога амбулаторно в соответствии с критериями включения:

- морфологически подтвержденный метастатический рак предстательной железы;
- устойчивость к кастрации (прогрессирование после выполненной гормонотерапии (медицинская или хирургическая кастрация, максимальная блокада андрогенами);
- статус по шкале ECOG ≤ 2 ;
- намерение врача начать химиотерапию/гормональную терапию для лечения мКРРПЖ;
- подписанное информированное согласие;
- возраст ≥ 18 лет.

Критерии исключения:

- пациенты, уже получающие лечение по поводу мКРРПЖ;
- участие в другом клиническом исследовании, имеющем дизайн слепого.

Общая продолжительность наблюдения для каждого пациента составляла до 24 мес, кроме случаев смерти пациента или выбытия из-под наблюдения.

Исследование закончилось, когда все пациенты завершили наблюдение в соответствии с протоколом или выбыли из исследования. Число набранных пациентов составило 350. Целевое ожидаемое число пациентов на центр было 8–10.

Сбор данных. Не было запланировано проведение каких-либо специальных процедур, выходящих за рамки рутинной клинической практики, за исключением сбора данных с помощью бумажной Индивидуальной регистрационной карты (ИРК), которая использовалась для каждого участника исследования (пациента).

Сбор данных по безопасности: нежелательные явления. Информация обо всех нежелательных явлениях, о которых добровольно сообщалось пациентом, либо установленных исследователем при физическом осмотре или иным способом, была собрана и занесена в бланк отчета о случаях нежелательных явлений, а затем выполнена соответствующая проверка.

Управление данными, мониторинг исследования, валидация. В этом исследовании ИРК не выступали в качестве первичной документации. Все данные, внесенные в ИРК, были подтверждены по запросу записями в первичной документации. Бумажные ИРК были использованы для сбора данных. Мониторинг выполняли путем проведения дистанционных и локальных визитов в соответствии с Руководством для наблюдательных исследований версии 3.0 от 10.08.2017.

Общие статистические положения. В связи с тем, что исследование наблюдательное, все применяемые статистические методы являются описательными по своей природе и применяются в исследовательских целях, включая критерии достоверности и доверительные интервалы (ДИ). Все методы статистического анализа использовали при уровне значимости 5 %, применяя двусторонние тесты или двусторонние ДИ.

Анализ полученных данных является максимально описательным, однако внесены корректировки для множественных сравнений. Общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования оценивали с использованием метода Каплана–Майера. Медианы выживаемости приведены с соответствующими 95 % ДИ.

Результаты

Исследование было проведено в 41 центре России, общее число включенных пациентов составило 350. Данные 9 больных были исключены из окончательного анализа, 5 пациентов — из-за наличия критериев исключения (уже получали лечение по поводу мКРРПЖ), и для 4 пациентов не было возможности проверить данные. Таким образом, полный набор данных для анализа был основан на результатах лечения 341 пациента.

На момент окончания наблюдательного периода 158 (46,3 %) из 341 пациента живы, 97 (28,4 %) умерли и 73 (21,4 %) потеряны для последующего наблюдения. Исследователь контролировал состояние больного при каждом посещении.

Популяция пациентов ($n = 341$) включала мужчин, средний возраст которых составил 66 лет (38–86 лет), со средней массой тела 82 кг (52–140 кг) и средним ростом 174 см (155–190 см). Статус по шкале ECOG 1 имели большинство пациентов – 217 (63,6 %), ECOG 2 – 88 (25,8 %) больных, ECOG 0 – 36 (10,6 %) и ECOG 3–4 – 0 (0 %).

Наиболее частыми сопутствующими патологиями были сердечно-сосудистые заболевания (126/341, 37,0 %), хронические заболевания легких (27/341, 7,9 %) и сахарный диабет без осложнений (21/341, 6,2 %).

В начале исследования никаких симптомов заболевания не наблюдалось у 66 (19,4 %) пациентов, различные симптомы заболевания средней тяжести выявлены у 253 (74,2 %) больных, тяжелые симптомы проявления болезни – у 22 (6,5 %).

Не было необходимости в регулярном применении ненаркотических анальгетиков у 283 (83,0 %) пациентов. Неопиоидные анальгетики применяли нерегулярно 164 (48,1 %) пациента, бисфосфонаты – 188 (55,3 %). Уровень боли оценивали с помощью визуальной аналоговой шкалы. У большинства пациентов на начальном этапе боли отсутствовали или были умеренными: у 62 (18,2 %) пациентов уровень по визуальной аналоговой шкале составил 0, у 70 (20,6 %) – 1, у 78 (22,9 %) – 2.

На момент первичной диагностики рака предстательной железы у 198 (58,1 %) больных была выявлена IV стадия онкологического заболевания, у 24 (7,1 %) пациентов обнаружены метастазы в регионарные лимфатические узлы (N1 и M0), а у 178 (52,5 %) – отдаленные метастазы (M1). У большинства пациентов гистологически подтверждена аденокарцинома. Нейроэндокринный компонент был диагностирован у 4 (2,0 %) пациентов.

Опухоль предстательной железы гистологически оценена по шкале Глисона на сумму баллов ≤ 7 у 173 (59,5 %) пациентов и на 8–10 – у 118 (40,5 %).

Медиана уровня ПСА составила 42,1 нг/мл (0,075–11743 нг/мл), среднее значение времени от момента постановки диагноза мКРПЖ до включения в исследование ($n = 336$) – 71,9 дней (95 % ДИ 48,1–95,8), медиана времени от момента постановки диагноза мКРПЖ до включения в исследование – 18 дней (17–3024 дней).

Среди всех пациентов, включенных в анализ, 304 (89,1 %) больных получали гормональную терапию в целях медикаментозной кастрации, включая 200 (58,7 %) пациентов только с лекарственной кастрацией

и 105 (30,8 %) пациентов, которым проведена как лекарственная, так и хирургическая кастрация.

Перед включением в исследование андрогендепривационная терапия продолжительностью < 6 мес применялась у 26 (7,6 %) больных, ≥ 6 мес и < 24 мес – у 138 (40,5 %), ≥ 24 мес – у 142 (41,6 %), не проводилась у 33 (9,7 %).

Последнее прогрессирование перед включением в исследование оценивалось по нескольким параметрам: повышение уровня ПСА – у 313 (92,1 %), клиническое прогрессирование (ухудшение симптомов или боль, связанная с заболеванием) – у 139 (40,9 %) и радиологическое прогрессирование – у 187 (55,0 %).

Метастазы в регионарные лимфатические узлы исходно отмечены у 101 (29,8 %) больного, в кости – у 293 (86,4 %), в печень – у 12 (3,5 %), в легкое – у 24 (7,1 %), в мозг – у 3 (0,9 %), в другие локализации – у 29 (8,6 %).

Основные исходные характеристики пациентов представлены в табл. 1.

Во время визита 1 исследователь планировал схему лечения и назначал препараты для терапии 1-й линии.

Согласно протоколу терапия 1-й линии была запланирована для всех включенных в исследование больных, однако фактически она была начата у 321 пациента. Отсутствуют данные 20 пациентов, которые не начали терапию 1-й линии. Результаты лечения с применением терапии 1-й линии были оценены у 317 больных. Лечение прервано у 163 (51,4 %) из 317 пациентов, основной причиной прекращения лечения было прогрессирование заболевания (131/163, 80,3 %). Прекращение лечения из-за гематологической токсичности было зарегистрировано у 7 (4,3 %) из 163 пациентов, из-за негематологической токсичности – у 2 (1,2 %), вследствие решения пациента – у 9 (5,6 %).

Выбор препаратов для терапии 1-й линии. Большинство пациентов (> 80 %) получали доцетаксел, митоксантрон или абиратерон. Схемы лечения выглядели следующим образом:

- доцетаксел вводили внутривенно в средней однократной дозе 75,0 мг/м². Медиана продолжительности лечения составила 25,3 нед (1,0–110,4 нед), медиана количества циклов лечения – 6 (1–36);
- митоксантрон вводили внутривенно в средней однократной дозе 12 мг/м² (9–14 мг/м²). Медиана продолжительности лечения – 15,9 нед (1,3–97,7 нед), медиана количества циклов лечения – 5,5 (1–17);
- абиратерон назначали в средней однократной дозе 1000 мг (1000–1250). Медиана продолжительности лечения – 54,3 нед (36,1–74,9 нед).

Выбор препаратов 1-й линии указан в табл. 2.

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов ($n = 341$)

Table 1. Baseline characteristics of the patients ($n = 341$)

Характеристика Characteristic	Значение Value
Медиана возраста (min–max), лет Median age (min–max), years	66 (38–86)
Медиана массы тела (min–max), кг Median body mass (min–max), kg	82 (52–140)
Медиана роста (min–max), см Median height (min–max), cm	174 (155–190)
Исходный функциональный статус по шкале ECOG, n (%): Baseline ECOG performance status, n (%):	
0	36 (10,6)
1	217 (63,6)
2	88 (25,8)
3–4	0
Ранее проведенное лечение, n (%): Previous treatment, n (%):	
хирургическое (простатэктомия) surgical (prostatectomy)	46 (13,5)
лучевая терапия radiation therapy	89 (26,1)
брахитерапия brachytherapy	9 (2,6)
медикаментозное medications	308 (90,3)
гормональная терапия hormone therapy	304 (89,1)
химиотерапия chemotherapy	2 (0,6)
иммунотерапия immunotherapy	2 (0,6)
другое other	27 (7,9)
лечение не проводилось no treatment	8 (2,3)
Продолжительность андрогендепривационной терапии, n (%): Duration of androgen deprivation therapy, n (%):	
<6 мес <6 months	26 (7,6)
≥6 мес <24 мес ≥6 months <24 months	138 (40,5)
≥24 мес ≥24 months	142 (41,6)
не проводилась wasn't performed	2 (0,6)
нет данных no data	33 (9,7)
Исходная локализация метастазов, n (%): Baseline localization of metastases, n (%):	
регионарные лимфатические узлы regional lymph nodes	101 (29,8)
кости bones	293 (86,4)
печень liver	12 (3,5)
легкое lung	24 (7,1)
мозг brain	3 (0,9)
другие локализации other locations	29 (8,6)

Окончание табл. 1

End of table 1

Характеристика Characteristic	Значение Value
Медиана уровня простатического специфического антигена (min–max), нг/мл Median prostate-specific antigen level (min–max), ng/ml	42,1 (0,075–11 743)
Вид кастрации, <i>n</i> (%): Castration type, <i>n</i> (%):	
только медикаментозная only drug-induced	200 (58,7)
только хирургическая only surgical	35 (10,3)
медикаментозная и хирургическая drug-induced and surgical	105 (30,8)
неизвестно unknown	1 (0,3)

Таблица 2. Выбор препаратов для терапии 1-й линии

Table 2. Choice of drugs for 1st line therapy

Препарат Drug	<i>n</i>	%
Доцетаксел Docetaxel	239	74,5
Абиратерон Abiraterone	48	15,0
Митоксантрон Mitoxantrone	20	6,2
Кабазитаксел Cabazitaxel	3	0,9
Фактор некроза опухолей – тимозин альфа-1 рекомбинантный Recombinant tumor necrosis factor – thymosin alpha-1	2	0,6
Паклитаксел Paclitaxel	2	0,6
Цисплатин Cisplatin	1	0,3
Октреотид Octreotide	2	0,6
Первичная гормональная терапия (гозерелин, бикалутамид, лейпрорелин) Primary hormone therapy (goserelin, bicalutamide, leuprorelin)	4	2,0
Всего Total	321	100

Снижение дозы было зарегистрировано у пациентов, получавших абиратерон (1/317, 0,3 %), митоксантрон (3/317, 0,9 %) и доцетаксел (26/317, 8,2 %). Основной причиной снижения дозы была гематологическая токсичность (у 21 пациента, получавшего доцетаксел, и у 1 пациента, получавшего абиратерон). Негематологическая токсичность наблюдалась у 5 пациентов, применявших доцетаксел.

Выбор препаратов для терапии 2-й линии. Терапию 2-й линии планировалось провести 135 больным (данные доступны по 132 пациентам). В течение периода наблюдения терапия 2-й линии была начата у 124 пациентов. Все они получали терапию 1-й линии (у 8 больных терапия не проводилась, причина неизвестна). Между визитом 2 (6 ± 1 мес после включения в исследование) и визитом 3 (12 ± 1 мес) 118 (59,9 %)

Таблица 3. Выбор препаратов для терапии 2-й линии

Table 3. Choice of drugs for 2nd line therapy

Препарат Drug	<i>n</i>	%
Абиратерон Abiraterone	36	29,0
Доцетаксел Docetaxel	33	26,6
Кабазитаксел Cabazitaxel	28	22,6
Митоксантрон Mitoxantrone	11	8,9
Паклитаксел Paclitaxel	1	0,8
Прочие (бикалутамид, дегареликс, гозерелин, трипторелин, винорельбин, гормоны) Other (bicalutamide, degarelix, goserelin, triptorelin, vinorelbine, hormones)	15	12,0
<i>Всего</i> <i>Total</i>	<i>124</i>	<i>100</i>

из 197 пациентов продолжали получать терапию 1-й линии, тогда как 28 (14,2 %) из 197 пациентов продолжали лечение 2-й линии; 51 (25,9 %) из 131 больного прекратил лечение 1-й линии и начал терапию 2-й линии. Между визитом 3 (12 ± 1 мес) и визитом 4 (18 ± 1 мес) 51 (38,9 %) из 131 пациента продолжал получать терапию 1-й линии, а 48 (36,6 %) из 131 пациента — терапию 2-й линии. Между визитами 4 (18 ± 1 мес) и 5 (22–24 мес) 28 (32,6 %) из 86 пациентов продолжали получать терапию 1-й линии, а 49 (57,0 %) из 86 пациентов — терапию 2-й линии.

Выбор препаратов 2-й линии указан в табл. 3.

Доцетаксел, кабазитаксел и абиратерон являются наиболее часто используемыми препаратами терапии 2-й линии, на которые приходится более 80 % назначенных лекарств: из 124 пациентов доцетаксел применяли 33 (26,6 %), кабазитаксел — 28 (22,4 %), абиратерон — 36 (29,0 %) и митоксантрон — 11 (8,9 %).

Схемы и дозы применяемых препаратов были указаны ранее.

У 120 (98,4 %) из 124 пациентов во время терапии 2-й линии снижения дозы лекарственных препаратов не потребовалось, однако у 2 больных дозы препаратов были снижены: у одного — из-за гематологической токсичности, у другого — из-за негематологической токсичности. Лечение с использованием терапии 2-й линии было прервано у 62 (50,8 %) пациентов. Причиной прекращения лечения у 41 (68,3 %) пациента стало прогрессирование заболевания, у 11 (17,7 %) — решение пациента, у 1 (1,6 %) — негематологическая токсичность, у 11 (17,7 %) — другие причины.

В 2 случаях сообщалось о 2 типах причин прекращения лечения (прогрессирование/негематологическая токсичность и прогрессирование/решение пациента).

Медицинские специалисты, вовлеченные в планирование 1-й линии лечения 341 пациента, представлены в табл. 4.

Факторы, повлиявшие на выбор терапии 2-й линии ($n = 132$):

- состояние пациента (нет симптомов; умеренные симптомы; тяжелые симптомы): нет — 51 (38,6 %), да — 81 (61,4 %);
- биохимическая прогрессия (изолированный рост уровня ПСА): нет — 25 (18,9 %), да — 107 (81,1 %);
- изолированные костные метастазы: нет — 59 (44,7 %), да — 73 (55,3 %);
- продолжительность андрогендепривационной терапии: ($<12/>12$ мес): нет — 106 (80,3 %), да — 19 (14,4 %);
- другие факторы: нет — 117 (88,6 %), да — 15 (11,4 %).

Оценка опухолевого ответа в терапии 1-й линии. Через 6 мес наблюдения среди пациентов, получавших терапию 1-й линии, полный ответ отмечен у 19 (6,3 %), частичный ответ — у 93 (30,6 %), стабилизация заболевания — у 113 (37,2 %), прогрессирование заболевания — у 78 (25,7 %) (табл. 5).

Описание изменений статуса по шкале ECOG в течение исследования. Статус по шкале ECOG менялся с момента периода наблюдения до визита 5. На визите 2 (6 мес) из 301 пациента 162 (53,8 %) больных имели ECOG 1,

Таблица 4. Специалисты, вовлеченные в планирование терапии 1-й линии

Table 4. Specialists involved in planning of 1st line therapy

Участник междисциплинарной команды Member of a multidisciplinary team	Число пациентов, n Number of patients, n	%
Уролог Urologist	42	12,3
Хирург-онкоуролог/онкоуролог Surgeon-oncological urologist/oncological urologist	225	65,9
Онколог-химиотерапевт Oncologist-chemotherapist	262	76,8
Другие специалисты Other specialists		
Специалист по лучевой терапии Radiation therapy specialist	95	27,8
Хирург-онколог Surgical oncologist	2	0,6
Онколог Oncologist	2	0,6

Таблица 5. Оценка ответа на терапию 1-й линии через 6 мес наблюдения

Table 5. Evaluation of the response to 1st line therapy after six-month follow-up

Ответ Response	n	%
n = 304		
Полный Complete	19	6,3
Частичный Partial	93	30,6
Стабилизация заболевания Disease stabilization	113	37,2
Прогрессирование Progression	78	25,7
Данные неизвестны Unknown	1	0,3
n = 301		
По уровню простатического специфического антигена According to prostate-specific antigen level	209	69,4
n = 295		
По боли According to pain	209	70,8

83 (27,6 %) – ECOG 2. На визите 5 (после 22 мес наблюдательного периода) из 158 пациентов 58 (36,5 %) больных имели ECOG 1, 65 (40,9 %) – ECOG 2.

Оценка опухолевого ответа в терапии 2-й линии. Терапия 2-й линии оценена у 128 пациентов. Полный ответ зафиксирован у 4 (3,1 %) больных, частичный ответ – у 24 (18,8 %), стабилизация заболевания – у 33 (25,8 %), прогрессирование заболевания – у 61 (47,7 %). Ответ неизвестен или не оценивался у 6 (4,7 %) пациентов (табл. 6).

Из 125 пациентов ответ по уровню ПСА на терапию 2-й линии наблюдался у 75 (60 %), у 50 (40 %) больных отмечен рост уровня ПСА.

Из 124 пациентов снижение интенсивности боли наблюдалось у 75 (60,5 %), отсутствие эффекта – у 49 (39,5 %).

Таблица 6. Оценка ответа на терапию 2-й линии (n = 128)

Table 6. Evaluation of the response to 2nd line therapy (n = 128)

Ответ Response	n	%
Полный Complete	4	3,1
Частичный Partial	24	18,8
Стабилизация заболевания Disease stabilization	33	25,8
Прогрессирование Progression	61	47,7
Данные неизвестны Unknown	6	4,7

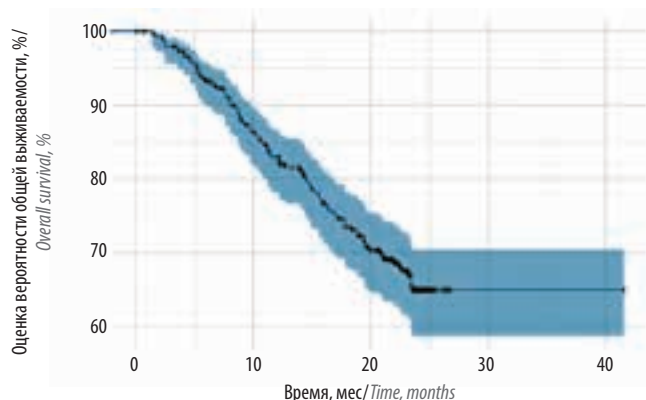


Рис. 1. Общая выживаемость
Fig. 1. Overall survival

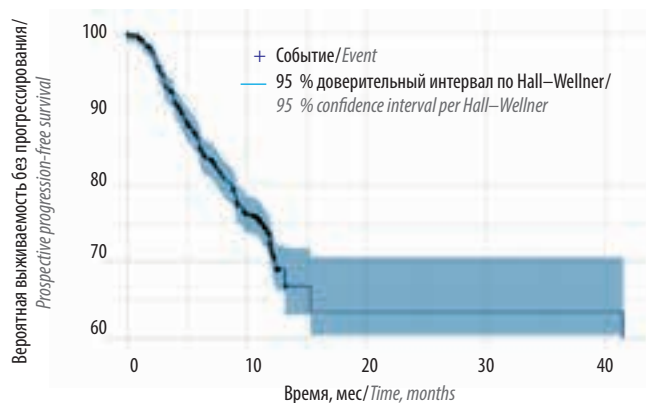


Рис. 2. Выживаемость без прогрессирования при использовании 1-й линии терапии
Fig. 2. Progression-free survival for 1st line therapy

Анализ выживаемости. В ходе исследования умерли 97 (28,4 %) из 341 пациента, включенного в исследование.

Медиана общей выживаемости не была определена из-за небольшого количества событий (рис. 1.)

Выживаемость без прогрессирования была проанализирована при использовании 1-й и 2-й линий терапии (на основании уровня ПСА, клинического и радиологического прогрессирования).

Выживаемость без прогрессирования после 1-й линии терапии составила 17,4 мес (95 % ДИ 14,8–18,4) (рис. 2). Медиана выживаемости без ПСА-прогрессирования, клинического и радиологического прогрессирования не определена из-за небольшого количества событий.

Выживаемость без прогрессирования при использовании 2-й линии терапии составила 6,44 мес (95 % ДИ 4,44–7,92) (рис. 3).

При использовании терапии 2-й линии медиана выживаемости без ПСА-прогрессирования составила 12,52 мес (95 % ДИ 11,30–18,43), медиана выживаемости без клинического прогрессирования – 20,24 мес

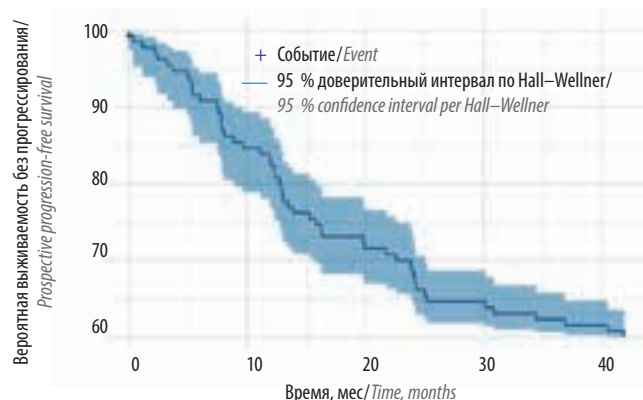


Рис. 3. Выживаемость без прогрессирования при использовании 2-й линии терапии
Fig. 3. Progression-free survival for 2nd line therapy

(95 % ДИ 12,09—нет данных), медиана выживаемости без радиологического прогрессирования – 20,93 мес (95 % ДИ 20,24—нет данных).

Нежелательные явления. Частота нежелательных явлений, о которых сообщалось в исследовании, была невысокой – зарегистрировано 6 случаев у 5 пациентов. Зафиксировано 4 случая диареи у 3 (0,88 %) из 341 пациента, диспепсия – у 1 (0,29 %), нейтропения – у 1 (0,29 %). Снижение дозы потребовалось в 1 случае (диарея). Дозировка была изменена у 1 пациента с диареей. Желудочно-кишечные расстройства и нейтропения были связаны с лечением доцетаксолом в дозе 75 мг/м².

Обсуждение

Настоящий проспективный регистр, проведенный в России в 2014–2018 гг., представляет схемы лечения, обычно используемые в 1-й и 2-й линиях терапии при мКРПЖ, а также характеристику популяции пациентов, междисциплинарный подход и безопасность.

Следует подчеркнуть, что целью данного регистра было изучение эпидемиологии, подходов к лечению, а также результатов терапии мКРПЖ. С практической и научной точки зрения большое значение имеют данные о подходах к лечению, полученных результатах, качестве жизни, а также какие специалисты принимали участие в лечении этих больных. Очень важно, что исследование проводилось на большой территории с участием 41 центра, что позволило изучить и определить подходы к лечению. В рекомендациях RUSSCO сформированы основные принципы лечения этой патологии, однако до настоящего времени отсутствуют как в отечественной, так и в зарубежной литературе указания по последовательности применения препаратов или их комбинаций.

Характеристика больных, включенных в исследование, совпадает с данными литературы по возрасту, распространенности заболевания, статусу по шкале ECOG.

Были указаны несколько вариантов лечения в зависимости от состояния пациентов при использовании 1-й линии терапии мКРРПЖ: доцетаксел, абиратерон, энзалутамид и радий-223 [3], при этом в 1-й линии чаще использовалась химиотерапия по сравнению с гормональной терапией. Во 2-й линии применяли абиратерон, доцетаксел, кабазитаксел, митоксантрон. Следует отметить, что когда был начат текущий регистр, энзалутамид и радий-223 еще не были зарегистрированы в России.

Для лечения пациентов с мКРРПЖ нет установленной последовательности применения препаратов. Выбор терапии обычно зависит от состояния пациента, течения заболевания и предпочтений пациента и врача. Согласно данным регистра факторы, влияющие на выбор терапии 1-й линии, включают тяжесть симптомов (65,4 % случаев) и биохимическое прогрессирование (65,4 % случаев). Факторами, влияющими на выбор терапии 2-й линии, были биохимическое прогрессирование (81,1 % случаев), состояние пациента и наличие изолированных костных метастазов, которые влияли на решения в 61,4 и 55,3 % случаев соответственно.

Планирование стратегии лечения должно быть под контролем мультидисциплинарной команды [4]. Междисциплинарный подход, описанный в настоящем регистре, осуществлялся несколькими специалистами, в том числе урологами, онкологами, химиотерапевтами, специалистами по лучевой терапии.

Онкологи-химиотерапевты чаще других участвовали в планировании терапии 1-й (78,0 %) и 2-й (86,4 %) линий. Хирурги-онкологи (в том числе онкологи, онкологи-урологи) участвовали в 66,0 % случаев планирования терапии 1-й линии и в 55,0 % — 2-й линии. Эти данные согласуются с международными данными, которые были получены в условиях рутинной клинической практики [5].

Лечебные схемы были использованы в соответствии с отечественными и международными рекомендациями и назначались врачами на основании состояния больного и лабораторных показателей. Последовательность использования препаратов определялась в каждом центре консилиумом на основании решения ведущих специалистов индивидуально, поэтому выявить какую-либо закономерность назначения препаратов не представлялось возможным. Это правильный подход, который позволяет коллегиально определить тактику лечения. Необходимо подчеркнуть, что больные регулярно проходили контрольное обследование во время очередных визитов, что позволяло определить их состояние. У большинства больных прогрессирование заболевания отмечено по росту уровня ПСА. Следует отметить невысокую частоту нежелательных побочных эффектов, что вероятнее всего связано с ошибочной оценкой

состояния больных, данные явно ниже, чем приводятся в литературе: из 341 пациента, который участвовал в данном наблюдательном исследовании, только у 5 (1,5 %) больных развилось 6 нежелательных явлений. В регистрационных исследованиях доцетаксела, кабазитаксела, абиратерона и энзалутамида нежелательные явления всех степеней возникали как минимум у 47 % пациентов при лечении вышеуказанными препаратами [6–9].

Медиана выживаемости без прогрессирования в 1-й линии терапии составила 17,4 мес, что соответствует данным литературы [10, 11]. Однако при развитии второго и последующих рецидивов медиана выживаемости без прогрессирования пациентов становится короче, чем в 1-й линии терапии, что подтверждается в рандомизированных исследованиях, в которых пациентам проведено как минимум 2 линии лекарственного лечения мКРРПЖ [6–9]. Эта закономерность прослеживается и в этом исследовании: выживаемость без прогрессирования составила 6,44 мес. Таким образом, использование терапии 2-й линии менее эффективно по сравнению с терапией 1-й линии. К концу периода наблюдения зарегистрировано 28,4 % смертельных исходов из числа включенных пациентов, медиана общей выживаемости не была установлена в связи с небольшим количеством событий.

В ходе исследования было отмечено изменение состояния пациента: была тенденция к уменьшению доли пациентов со статусом ECOG 1 и увеличению доли пациентов со статусом ECOG 2.

Данные по качеству жизни в целом соответствуют исходному статусу и результатам лечения.

Заключение

Данное исследование является проспективным многоцентровым национальным наблюдательным неинтервенционным регистром пациентов с мКРРПЖ в России, которые получали химиотерапию/гормонотерапию 1-й или 2-й линии. Это исследование показывает эпидемиологические закономерности мКРРПЖ, подходы к лечению заболевания и результаты в реальной клинической практике в ходе диагностики и лечения мКРРПЖ в России.

Получены данные по диагностике, лечению и качеству жизни больных мКРРПЖ, которые соответствуют данным международной практики. Основными видами лечения были химиотерапия и гормональная терапия в различной их последовательности. Лечение было направлено на увеличение продолжительности жизни и улучшение ее качества. Полученные результаты дают представление о распространенности заболевания и основных подходах к лечению, что может быть использовано как в практическом здравоохранении, так и в научном плане для разработки новых технологий лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. 236 с. [State of oncological care in Russia in 2018. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena — filial FGBU "NMIRTS radiologii" Minzdrava Rossii, 2019. 236 p. (In Russ.)].
2. Носов Д.А., Гладков О.А., Королева И.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака предстательной железы. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2 2018;8:458–70. DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-3s2-458-470. [Nosov D.A., Volkova M.I., Gladkov O.A. et al. RUSSCO. Practical recommendations for the treatment of renal cell carcinoma. Zlokachestvennyye opukholi: Prakticheskie rekomendatsii RUSSCO #3s2 = Malignant Tumors. RUSSCO Practical Guidelines #3s2 2018;8(3):440–6. (In Russ.)].
3. Солодкий В.А., Павлов А.Ю., Гафанов Р.А. и др. Метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы: особенности тактики ведения пожилых пациентов. РМЖ 2017;25(8):495–502. [Solodkiy V.A., Pavlov A.Yu., Gafanov R.A. et al. Metastatic castration-resistant prostate cancer: features of elderly patients management tactics. RMZh = RMJ 2017;25(8):495–502. (In Russ.)].
4. Мишугин С.В., Грицкевич А.А., Дробязко А.А., Русаков И.Г. Междисциплинарные подходы в мультимодальном лечении рака предстательной железы. Практическая онкология 2015;16(2):44–8. [Mishutin S.V., Gritskovich A.A., Drobyazko A.A., Rusakov I.G. Interdisciplinary approaches in multimodal treatment of prostate cancer. Prakticheskaya onkologiya = Practical Oncology 2015;16(2):44–8. (In Russ.)].
5. Wen L., Valderrama A. et al. Real-world treatment patterns in patients with castrate-resistant prostate cancer and bone metastases. Am Health Drug Benefits 2019;12(3):142–9.
6. 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 randomized open-label trial. Lancet 2010;376(9747):1147–54. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61389-X.
7. Tannock I.F., de Wit R., Berry W.R. et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. NEJM 2004;351(15):1502–12. DOI: 10.1056/NEJMoa040720.
8. Fizazi K., Scher H.I., Molina A. et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. Lancet Oncol 2012;13(10):983–92. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70379-0.
9. Scher H.I., Fizazi K., Saad F. et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. NEJM 2012;367(13):1187–97. DOI: 10.1056/NEJMoa1207506.
10. Beer T.M., Armstrong A.J., Rathkopf D. et al. Enzalutamide in men with chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer: extended analysis of the phase 3 PREVAIL study. Eur Urol 2017;71(2):151–4. DOI: 10.1016/j.euro.2016.07.032.
11. Ryan C., Smith M.R., Fizazi K. et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. Lancet Oncol 2015;16(2):152–60. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)71205-7.

Благодарность. Авторы выражают признательность за оказанную помощь при проведении данного исследования А.С. Мочаловой, Ю.В. Иванову, О.В. Романчук, А.В. Пильщикову, Е.В. Тювиновой, Н.А. Апольской, О.С. Виноградовой, В.С. Чайкову, И.Е. Баранникову, М.В. Шорину, Е.О. Клешеву, В.М. Рыжакову, Л.Н. Петровой, Р.В. Леоненкову, О.В. Гусеву, В.Н. Кривцову, А.В. Архипову, И.И. Андреяшкиной, В.М. Чистякову, Д.В. Писареву, С.О. Герасименко, М.А. Зайцеву, О.А. Климовой, Н.С. Дорофеевой, Е.А. Сtryгиной, В.В. Король, Д.А. Шутову, А.С. Семкову, И.С. Миташок, В.Н. Тимину, А.А. Косулиной, С.А. Ткаченко, Е.М. Черняковой, Р.М. Исмакову, А.В. Бондареву, Д.О. Дашанову, Д.В. Нидбайкину, А.Н. Беляеву, Р.Д. Адамову, В.Н. Тивякову, Н.А. Навивочниковой, О.А. Коровину.

Acknowledgements. Authors are sincerely grateful to A.S. Mochalova, Yu.V. Ivanov, O.V. Romanchuk, A.V. Pilschikov, E.V. Tuvina, N.A. Apolskaya, O.S. Vinogradova, V.S. Chaikov, I.E. Barannikov, M.V. Shorin, E.O. Kleshev, V.M. Ryzhakov, L.N. Petrova, R.V. Leonenkov, O.V. Gusev, V.N. Krivtsov, A.V. Arkhipov, I.I. Andreyashkina, V.M. Chistyakov, D.V. Pisarev, S.O. Gerasimenko, M.A. Zaitsev, O.A. Klimova, N.S. Dorofeeva, E.A. Strygina, V.V. Korol, D.A. Shutov, A.S. Semkov, I.S. Mitashok, V.N. Timin, A.A. Kosulina, S.A. Tkachenko, E.M. Chernyakova, R.M. Ismakov, A.V. Bondarev, D.O. Dashanov, D.V. Nidbaykin, A.N. Belyaev, R.D. Adamov, V.N. Tivyakov, N.A. Nashivochnikova, O.A. Korovin for their help in conducting this study.

Вклад авторов

О.Б. Карякин: анализ полученных данных, написание текста рукописи;
А.Д. Каприн: разработка дизайна исследования;
С.А. Иванов: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных.

Authors' contributions

O.B. Karyakin: analysis of the obtained data, article writing;
A.D. Kaprin: developing the research design;
S.A. Ivanov: developing the research design, analysis of the obtained data.

ORCID авторов/ORCID of authors

О.Б. Карякин/O.B. Karyakin: <https://orcid.org/0000-0002-6112-2840>
А.Д. Каприн/A.D. Kaprin: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>
С.А. Иванов/S.A. Ivanov: <http://orcid.org/0000-0001-7689-6032>

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

Финансирование. Исследование проведено при спонсорской поддержке компании Санофи.
Financing. The study was performed with the support of Sanofi.

Информированное согласие. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.
Informed consent. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 06.08.2019. **Принята к публикации:** 23.09.2019.
Article received: 06.08.2019. **Accepted for publication:** 23.09.2019.