Исследования и практика в медицине 2020, т.7, №4, с. 79-93

CC BY 4.0

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ. УРОЛОГИЯ
https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-4-7

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ГОРМОНОТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. ОПЫТ РЕГИОНА

П.Г.Березин[1]*, В.В.Милованов[1], А.А.Иванников[1], Н.А.Огнерубов[1,2]

1. ГБУЗ «Тамбовский областной онкологический клинический диспансер», 392000, Российская Федерация, г. Тамбов, ул. Московская, д. 29В
2. ФБГОУ ВО «Тамбовский государственный университет им. Г.Р.Державина», 392036, Российская Федерация, г. Тамбов, ул. Интернациональная, д. 33

Резюме

Цель исследования. Определение эффективности антиандрогенной терапии 10-летней общей и опухоль-специфической выживаемости (ОВ, ОСВ) в зависимости от вида гормональной терапии, стадии заболевания, риска прогрессирования.

Пациенты и методы. Материалом для исследования послужил ретроспективный анализ 100 пациентов, страдающих раком предстательной железы (РПЖ) локализованной, местнораспространенной и метастатической стадией заболевания за период 2008–2018 г.г..

Оценка проводилась в 2019 году. Все больные получили антиандрогенное лечение в виде кастрационной терапии (*n*=59) и комбинированного (комплексного) лечения (*n*=41) в различных вариантах и режимах проведения на протяжении более 5 лет. Больные имели 100-процентную 5-летнюю выживаемость. Контрольной точкой исследования явилась общая и опухоль-специфическая выживаемость, а также факторы прогноза, определяющие указанную выживаемость.

Результаты. К моменту окончания исследования осталось в живых 53 (53%), умерло 8 (8%), цензурировано 39 (39%) пациентов.

Наиболее высокий процент 10-летней общей выживаемости достигнут при локализованных стадиях заболевания и составил 52% (31 пациент) — 1стадия, 38% (22 пациента) — 2стадия. Опухоль специфическая выживаемость (1–2стадии) — 62% (33 пациента). При 3 стадии — 30% (14 пациентов) и 51% (21 пациент) а при 4 стадии 18% (1 пациент) и 32% (2 пациента) соответственно.

В зависимости от риска прогрессирования (индекс Глисона) высокие показатели как общей, так и опухоль специфической выживаемости достигнуты при низком Глисон (2–5), и умеренном риске прогрессирования Глисон (6–7), и составили 85% и 62% соответственно.

Наиболее эффективным методом лечения, определяющим 10-летнюю общую выживаемость, явилось проведение комбинированной (гормоно-лучевой) терапии, что позволило добиться результата у 75% пациентов. Опухоль-специфическая выживаемость составила более 80%.

Заключение. В реальной клинической практике использование антидепривационной терапии в различных вариантах и режимах позволяет получить у 75% и более чем у 80% больных 10-летнюю общую и опухоль-специфическую выживаемость. Стратификация пациентов по группам риска формирует персонализированный подход в лечении каждого пациента. Использование в работе схем лечения исследований
STAMPEDE, CHAARTED позволяет увеличить общую выживаемость больных с метастатической стадией заболевания.

Ключевые слова:
рак предстательной железы, гормонотерапия, индекс Глисона,10-летняя общая и опухоль-специфическая выживаемость, виды лечения.

Оформление ссылки для цитирования статьи
Березин П.Г., Милованов В.В., Иванников А.А., Огнерубов Н.А. Эффективность гормонотерапии больных раком предстательной железы. Опыт региона. Исследования и практика в медицине. 2020; 7(4): 79-93. https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-4-7

Для корреспонденции
Березин Петр Георгиевич – врач онкоуролог ГБУЗ «Тамбовский областной онкологический клинический диспансер», г. Тамбов, Российская Федерация.
Адрес: 392000, Российская Федерация, г. Тамбов, ул. Московская, д. 29В
E-mail: berezinpetr@yandex.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-3229-6884
SPIN: 5445-4506, AuthorID: 1084266

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Информированное согласие. Все пациенты подписали информированное согласие об участие в исследовании.

Получено 26.06.2020, Рецензия (1) 22.08.2020, Рецензия (2) 24.08.2020, Принята к печати 21.12.2020

Research and Practical Medicine Journal. 2020, v.7, №4, p. 79-93

ORIGINAL ARTICLE. UROLOGY

https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-4-7

EFFECTIVENESS OF HORMONE THERAPY IN PATIENTS WITH PROSTATE CANCER. REGIONAL EXPERIENCE

P.G.Berezin[1]*, V.V.Milovanov[1], A.A.Ivannikov[1], N.A.Ognerubov[1,2]

1. Tambov Regional Oncological Clinical Dispensary, 29V Moskovskaya str., Tambov 392000, Russian Federation
2. Tambov State University named after G.R.Derzhavin, 33 Internatsionalnaya str., Tambov 392036, Russian Federation

Abstract

Purpose of the study. To determine the effectiveness of antiandrogenic therapy — 10-year General and tumor-specific survival (OV, OSV) depending on the type of hormone therapy, the stage of the disease, and the risk of progression.
Patients and methods. The study was based on a retrospective analysis of 100 patients with localized, locally advanced, and metastatic prostate cancer over the period 2008–2018.
The assessment was conducted in 2019. All patients received antiandrogenic treatment in the form of castration therapy (*n*=59) and combined (complex) treatment (*n*=41) in various variants and modes for more than 5 years. Patients had a 100% 5-year survival rate. The control point of the study was General and tumor-specific survival, as well as prognostic factors that determine this survival.
Results. By the end of the study, 53 (53%) patients were alive, 8 (8%) died, and 39 (39%) patients were censored.
The highest percentage of 10-year overall survival was achieved in localized stages of the disease and was 52% (31 patients) — stage 1, 38% (22 patients) — stage 2. Tumor specific survival rate (1–2 stages) — 62% (33 patients). At stage 3–30% (14 patients) and 51% (21 patients) and at stage 4–18% (1 patient) and 32% (2 patients), respectively.
Depending on the risk of progression (Gleason index), high rates of both General and tumor-specific survival were achieved with low Gleason (2–5), and moderate risk of Gleason progression (6–7), and were 85% and 62%, respectively.
The most effective method of treatment that determines the 10-year overall survival was combined (hormone radiation) therapy, which allowed to achieve results in 75% of patients. The tumor — specific survival rate was more than 80%.
Conclusion. In real clinical practice, the use of antideprivation therapy in various variants and modes allows to obtain a 10-year General and tumor-specific survival rate in 75% and more than 80% of patients. Stratification of patients by risk groups forms a personalized approach to the treatment of each patient. Use of research treatment regimens in the work STAMPEDE, CHAARTED allows to increase the overall survival of patients with metastatic stage of the disease.

Keywords:
prostate cancer, hormone therapy, Gleason index,10-year General and tumor-specific survival, types of treatment.

For citation
Berezin P.G., Milovanov V.V., Ivannikov A.A., Ognerubov N.A. Effectiveness of hormone therapy in patients with prostate cancer. Regional experience. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2020; 7(4): 79-93. https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-4-7

For correspondence
Peter G. Berezin – oncourology doctor Tambov Regional Oncological Clinical Dispensary, Tambov, Russian Federation.
Address: 29V Moskovskaya str., Tambov 392000, Russian Federation
E-mail: berezinpetr@yandex.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-3229-6884
SPIN: 5445-4506, AuthorID: 1084266

Information about funding. No funding of this work has been held.
Conflict of interest. Authors report no conflict of interest.
Informed consent. All patients signed an informed consent to participate in the study.

Received 26.06.2020, Review (1) 22.08.2020, Review (2) 24.08.2020, Accepted 21.12.2020

ВВЕДЕНИЕ

В структуре онкологических заболеваний мужского населения Российской Федерации рак предстательной железы (РПЖ) занимает 2 место после рака легких. В 2018 году абсолютное число впервые выявленных пациентов РПЖ составило 42518. Прирост показателя заболеваемости в России за 10 лет составил 57,88% [1, 2]. Смертность мужчин от РПЖ — 7,9% и занимает 3 место после рака легких и желудка [1]. Прогноз заболевания тесно связан со стадией. Доля впервые выявленных пациентов РПЖ в 2018 г. составила: локализованная стадия — 1 ст. — 13,5%; 2 ст. — 45,1%; местнораспространенная стадия — 3 ст. — 21,5%; метастатическая стадия — 4 ст. — 18,9%. По Тамбовской области: 1 ст. — 7,1%; 2 ст. — 63,0%; 3 ст. — 18,8%; 4 ст. — 10,4% [1]. Процент больных РПЖ, состоящих на учете в онкологических учреждениях в России более 5 лет в 2018 г. составил 41,3%. По Тамбовской области — 47,1%. Для сравнения: пятилетняя выживаемость при РПЖ в США составляет 95% [3].

С учетом интенсивного ежегодного темпа прироста показателя заболеваемости, уровня смертности, а также высокой частоты выявления местнораспространенного и метастатического рака предстательной железы, лечение пациентов представляется актуальным, особенно в региональных условиях, где внедрение в практику результатов клинических испытаний происходит с некоторым запозданием.

Тактика ведения пациентов РПЖ определяется распространенностью опухолевого процесса и стадией заболевания при первичном обращении. По оценкам пяти клинических научных центров г. Москвы РПЖ относится к группе наиболее затратных онкологических заболеваний, особенно в стадии метастатической кастрационной резистентности, требующей проведения дорогостоящей терапии препаратами нового поколения (абиратерон, энзалутамид), включающих также рак молочной железы, толстой кишки, меланому кожи и почечноклеточный рак [4, 5].

На современном этапе развития здравоохранения России алгоритмы лечения РПЖ наиболее часто включают комбинированные подходы, что позволяет улучшить результаты терапии пациентов, одним из которых является лекарственная терапия, при этом в стандарты лечения РПЖ прочно вошли гормональная, лучевая, химиотерапия, сопутствующая терапия, особенно при распространенных формах РПЖ. Такой подход позволяет добиться стойкой стабилизации процесса и увеличения продолжительности жизни пациентов.

Учитывая социальные возможности оказания специализированной медпомощи, распространенность процесса, значительно меньшему количеству больных удается провести радикальное лечение, что в дальнейшем приводит к инвалидизации и снижению качества жизни. Кроме того, известно, что пик заболеваемости РПЖ приходится на 6 и 7 десятилетия жизни. Как правило, у многих мужчин в этом возрасте имеются сопутствующие заболевания, которые не позволяют провести радикальное лечение. Альтернативой является проведение гормонотерапии в различных вариантах, а также в сочетании с другими методами лечения [6]. История и развитие гормональной терапии начинается с 1941 г. когда Чарлз Хаггинс (Charles Huggins) с соавторами выявили зависимость роста клеток предстательной железы от уровня андрогенов, а в 1971 г. Эндрю Шалли (AndrewV/Schally) выделил и определил структуру, а в дальнейшем и синтезировал гонадотропин-релизинг-гормон, за что в 1977 г. вместе с Роджером Гийменом (Roger Guillemin) получил Нобелевскую премию [7]. Лечебная тактика у больных РПЖ определяется стадией заболевания на момент постановки диагноза. Поскольку РПЖ является андрогенно-зависимой опухолью, то в группах высокого риска хирургическая или медикаментозная кастрация определяет успех лечения [7]. Необходимость проведения гормонолечения показана в работе M.V. Meng et al., где определено, что 50% пациентов с РПЖ получают гормонотерапию на определенных этапах проведения лечения [8]. Выделяют различные виды гормональной терапии: хирургическая кастрация, монотерапия аналогами лютеинизирующего гормона релизинг-гормона (ЛГРГ), такими как гозерилин, лейпрорелин, трипторелин, бусерилин, антагонист ЛГРГ — дегареликс; монотерапия антиандрогенами: флутамид, бикалутамид, нилутамид, ципротерон — ацетат, комбинация аналогов ЛГРГ и антиандрогенов, орхидэктомия + антиандрогены — МАБ (максимальная андрогеновая блокада); терапия эстрогенами (синестрол), но из-за выраженной кардиоваскулярной, печеночной токсичности и высокого риска развития тромбоэмболических осложнений в качестве 1 линии терапии они не применяются [9–11]. В семидесятых годах введено понятие 5-летней общей выживаемости [12] и внедрен в практику термин «излечение от рака». Если продолжительность жизни больного онкологическим заболеванием от момента установления диагноза и начала терапии сопоставима с показателями средней продолжительности жизни здоровых лиц, то можно условно говорить об излечении больного от рака. Таким образом, описывая 5–10-летнюю достигнутую общую выживаемость допустим применение термина «выздоровление» больного.

В отечественной печати мало работ посвященных выживаемости больных РПЖ в зависимости от вида гормональной терапии, особенно в регионах, результаты различны [13, 14], поэтому **целью исследования**

явилось определение 10-летней общей и опухоль-специфической выживаемости в зависимости от вида гормональной терапии, стадии заболевания, риска прогрессирования.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Нами проведен ретроспективный анализ результатов лечения у 100 пациентов РПЖ в период 10 лет (2008–2018 гг.). Периоды наблюдения 2008–2013 гг. и 2014–2018 гг. Локализованная стадия — 53 (53%), местнораспространенная — 41 (41%), метастатическая — 6 (6%). Анализ данных проводился в 2019 г. Перед включением в исследование все пациенты получили андрогендепривационную терапию в различных вариантах и уже имели 100% 5-летнюю выживаемость. Период наблюдения 2008–2013 гг. Радикальное хирургическое лечение не выполнялось из-за наличия сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, отказа больных от хирургического лечения и желания больного получать лекарственное лечение.

Популяция пациентов включала мужчин от 57 до 92 лет. Медиана — 73 года (среднеквадратичное отклонение — 6,7). Пациенты имели разный период включения в исследование: 2008 г. — 46, 2009 г. — 20, 2010 г. — 8, 2011 г. — 1, 2012 г. — 8, 2013 г. — 15, 2014 г. — 2 пациента.

Основная концепция исследования определялась наличием события (конечная точка интереса — смерть, а также цензурированных случаев (отсутствие контакта с пациентом), нецензурированных наблюдений (наблюдение до конца исследования) и вероятностью события (смерть), насколько оно произойдет.

С целью определения стадии заболевания до начала лечения обследовали по стандартам клинических рекомендаций: объем поражения опухолью предстательной железы и лимфоузлов посредством МРТ и УЗИ, определение исходного уровня ПСА. Морфологическая верификация выявлялась методом трансректальной биопсии предстательной железы. Наличие метастатического поражения — методами сканирования костей скелета, компьютерной томографией (КТ, ПЭТ/КТ) легких и брюшной полости, МРТ малого таза с контрастированием.

По результатам исследования биопсийного материала — высокий риск прогрессирования (Глисон 8–10 баллов) был в 5 случаях, промежуточный (Глисон 6–7) — в 69, низкий (Глисон 2–5) — в 26 случаях. 1 стадия заболевания установлена у 31 пациента, 2 стадия — у 22 пациентов, 3 стадия — у 41 и 4 стадия — у 6 больных, имеющих единичные асимптомные метастазы в кости и регионарные лимфоузлы.

Лечение пациентов определялось распространенностью опухоли, индексом Глисона, уровнем ПСА, клиническим течением заболевания, исходным показателем качества жизни, возрастом, информированностью больного о методе лечения и его выборе, которое проводилось в соответствии с клиническими рекомендациями Европейской ассоциации урологов [15].

Статистический анализ и иллюстрацию результатов выполняли с помощью стандартного пакета программ SPSS Statistica по версии 20. Анализ выживаемости по методу Каплан-Майера. Различия между показателями считали статистически значимыми при достоверности 95%.

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование (ретроспективный анализ), *n*=100
Table 1. Characteristics of the patients included in the study (retrospective analysis), *n* = 100.

Показатели / Indicators	Значение абс, % / Definition abs, %
Периоды наблюдения / Observation period	2008-2013 гг., 2014-2018 гг. / 2008-2013, 2014-2018
Возраст пациентов (межквартильный интервал) лет / Age of patients (interquartile range) years	От 57–92 года (Среднее значение – 73 года) / From 57–92 years (Average – 73 years)
Медиана уровня ПСА / Median PSA level	437,5–6,4 нг/мл (Среднее значение – 215,5) / 437.5–6.4 ng / ml (Average value – 215.5)
Локализованный РПЖ (T1-T2) / Localised PGC (T1-T2)	53
Местнораспространенный (T3-T4) / Locally advanced (T3-T4)	41
Метастатический (M1-N1) / Metastatic (M1-N1)	6
Группы риска по индексу Глисона: / Gleason index risk groups:	
Высокий (8-10 баллов) / High (8-10 points)	5
Промежуточный (6-7 баллов) / Intermediate (6-7 points)	69
Низкий (2-5 баллов) / Low (2-5 points)	26

Таблица 2. Характеристика проведенного лечения в зависимости от стадии заболевания, индекса Глисона, 5- и 10-летняя выживаемость
Table 2. Characteristics of the treatment performed depending on the stage of the disease, Gleason index, 5- and 10-year survival

Вид лечения / Treatment type	Возрастная группа (годы) / Age groups (years)	Число пациентов *n*=100 (100%) / number of patients *n*=100 (100%)	5-ти летняя выживаемость *n*=100 (100%) / 5-year survival rate *n*=100 (100%)	Локализованная стадия (T1-2) Глисон 2-5 *n*=53 (53%) / Localized stage (T1-2) Gleason 2-5 *n*=53 (53%)	Местнораспространенная стадия (T3-4) Глисон 6-7 *n*=41 (41%) / Locally advanced stage (T3-4) Gleason 6-7 *n*=41 (41%)	Метастатическая стадия (N1, M1) Глисон 8-10 *n*=6 (6%) / Metastatic stage (N1, M1) Gleason 8-10 *n*=6 (6%)	10-летняя выживаемость с учетом цензурированных и умерших больных (*n*=53) / 10-year-old survival rate including censored and deceased patients (*n*=53)
Кастрационная терапия: / Castration therapy		*n*=59 (59%)	Да / Yes	*n*=31 (58,5%)	*n*=25 (60,9%)	*n*=3 (50%)	*n*=23 (23%)
МАБ-агонисты ЛГРГ+антиандрогены / MAB-LHRH agonists+antiandrogens	69-88	16 (27,1%)	Да / Yes	5 (16,1%)	8 (32%)	3 (50%)	
Хирургическая кастрация / Surgical castration	65-70	3 (5%)	Да / Yes	3 (9,6%)			
МАБ-хирургическая кастрация +антиандрогены / MAB-surgical castration +antiandrogens	67-83	13 (22%)	Да / Yes	2 (6,4%)	11 (44%)		
Монотерапия агонистами ЛГРГ / LHRH agonist monotherapy	64-83	15 (25,4%)	Да / Yes	10 (32,3%)	5 (20%)		
Монотерапия антиандрогенами / Monotherapy with antiandrogens	77-92	12 (20%)	Да / Yes	11 (35,5%)	1 (4%)		
Комбинированная терапия: / Combined therapy:		*n*=41 (41%)		*n*=22 (41,5%)	*n*=16 (39%)	*n*=3 (50%)	*n*=30 (30%)
Агонисты ЛГРГ+лучевая терапия (68-70 Гр) / LHRH agonists+radiation therapy (68-70 Gy)	57-84	29 (70,7%)	Да / Yes	14 (63,6%)	14 (87,5%)	1 (33,3%)	
Аденомэктомия+ агонисты ЛГРГ / Adenomectomy+ LHRH agonists	64-80	4 (9,8%)	Да / Yes	4 (18,2%)			
Аденомэктомия +агонисты ЛГРГ +лучевое лечение (70 Гр) / Adenomectomy +LHRH agonists +radiation treatment (70 Gy)	69-78	2 (4,9%)	Да / Yes	2 (9,1%)			
Орхидэктомия +лучевая терапия (68-70 Гр) / Orchidectomy +radiotherapy (68-70 Gy)	75-85	3 (7,3%)	Да / Yes	1 (4,5%)	2 (12,5%)		
Агонисты ЛГРГ +химиотерапия +антиандрогеныс учетом данных исследований (STAMPEDE, CHAARTED) / LHRH agonists +chemotherapy +antiandrogens based on research data (STAMPEDE, CHAARTED)	59-60	2 (4,9%)	Да / Yes			2 (66,7%)	
Режим проведения / Mode of carrying out:							
Постоянный / Permanent		29 (29%)					
Прерывистый / Intermittent		71 (71%)					

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование проведено в Тамбовском областном онкологическом клиническом диспансере. Набор данных для анализа был основан на результатах лечения 100 пациентов на протяжении 10 лет (2008–2018 гг.). На момент окончания исследования осталось в живых 53 (53%) пациента. Умерло 8 (8%) — 4% от прогрессирования, остальные 4% по другим причинам, — цензурированных — 39 (39%).

Все больные имели 100% активность. ECOG –0,6 — пациентов, имеющие единичные метастазы в кости и регионарные лимфоузлы не требовали назначения анальгетиков, т.к. клиническое течение метастатического поражения было асимптомным. Ни один больной не отказался от лечения. В исследовании преобладали пациенты, имеющие промежуточный риск — Глисон (6–7 баллов) 69 (69%) пациентов. Все пациенты находились под наблюдением специалиста — онкоуролога с обязательным мониторингом уровня ПСА. При необходимости проводилось дополнительное исследование ПЭТ/КТ с холином. С целью предупреждения остеопороза назначались препараты кальция.

В лечении использовалась кастрационная, комбинированная, комплексная терапия. Кастрационную терапию получили 59 (59%) пациентов в различных вариантах, комбинированную — 41 (41%). Варианты лечения представлены в таблице 2.

Как видно из таблицы 2, группа пациентов получивших кастрационную терапию в виде лекарственной МАБ (максимальная андрогенная блокада) и монотерапии агонистами ЛГРГ примерно одинакова — 16 (27,1%) и 15 (25,4%). Также примерно одинаковы группы больных, получавших лечение в виде, хирургической кастрации + антиандрогены 13 (22%) и в виде монотерапии антиандрогенами — 12 (20%). Хирурги-

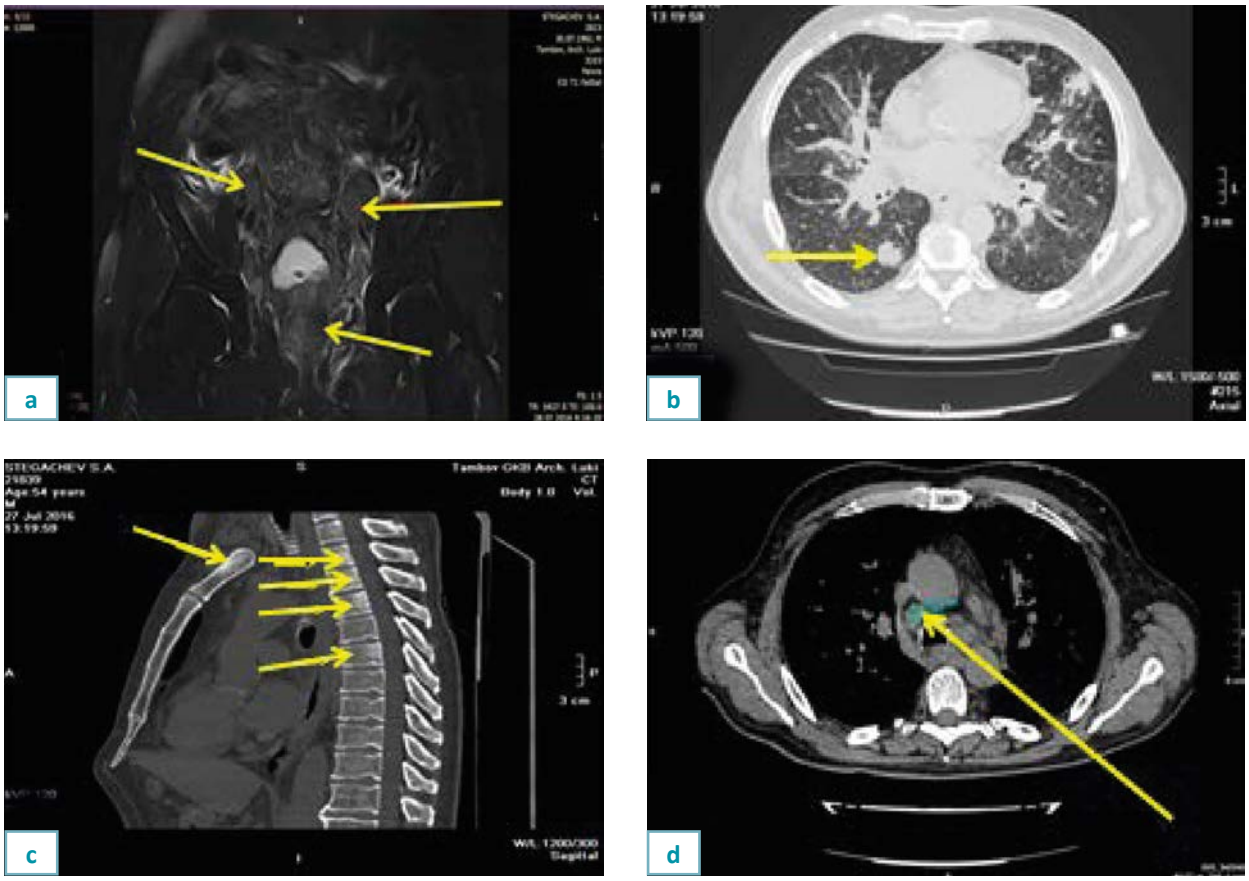


Рис. 1. Первичное обращение: (август 2016 г.) рак предстательной железы, стадия 4, T3bN1M1b: a – MTS в регионарные лимфоузлы-МРТ; b – легкие-аксиальная КТ; c – кости-саггитальная КТ (позвоночник, грудина); d – лимфоузлы средостения – сагиттальная КТ. Гистология – умеренно-дифференцированная аденокарцинома. Глисон 6 (3+3). Исходный уровень ПСА – 1123,3 нг/мл. Желтые стрелки указывают очаги поражения.

Fig. 1. Initial appeal: (August 2016) prostate cancer, stage 4, T3bN1M1b: a – MTS b-regional lymph nodes – MRI, b – lungs-axial CT, c-bones-sagittal CT (spine, sternum), d – mediastinal lymph nodes – sagittal CT. Histology –moderate differentiated adenocarcinoma. Gleason 6 (3+3). The initial PSA level is – 1123.3 ng/ml. Yellow arrows indicate lesions.

ческая кастрация выполнена 3-м (5%) пациентам. Из группы комбинированного лечения 41 (41%), более половины 29 (70,7%) получили агонисты ЛГРГ+лучевое лечение в дозе 68–70 Гр. Комплексное — аденомэктомия в сочетании с агонистами ЛГРГ — 4 (9,8%), с агонистами ЛГРГ + лучевая терапия (70 Гр) — 2 (4,9%) пациента, с орхидэктомией — 1 (2,4%) с орхидэктомией +лучевой терапией 70 Гр — 3 (7,3%) и 2 (4,9%) больных — лекарственная МАБ+ химиолечение [16, 17].

В зависимости от стадии заболевания, в группу локализованного рака с низким риском прогрессирования (Глисон 2–5) вошли 53 (53%) исследуемых — это более половины больных, 31 (58,5%) получили кастрационную терапию: монотерапия агонистами ЛГРГ –10 (32,3%) и монотерапией антиандрогенами 11 (35,5%), остальные 10 пациентов — в виде лекар-

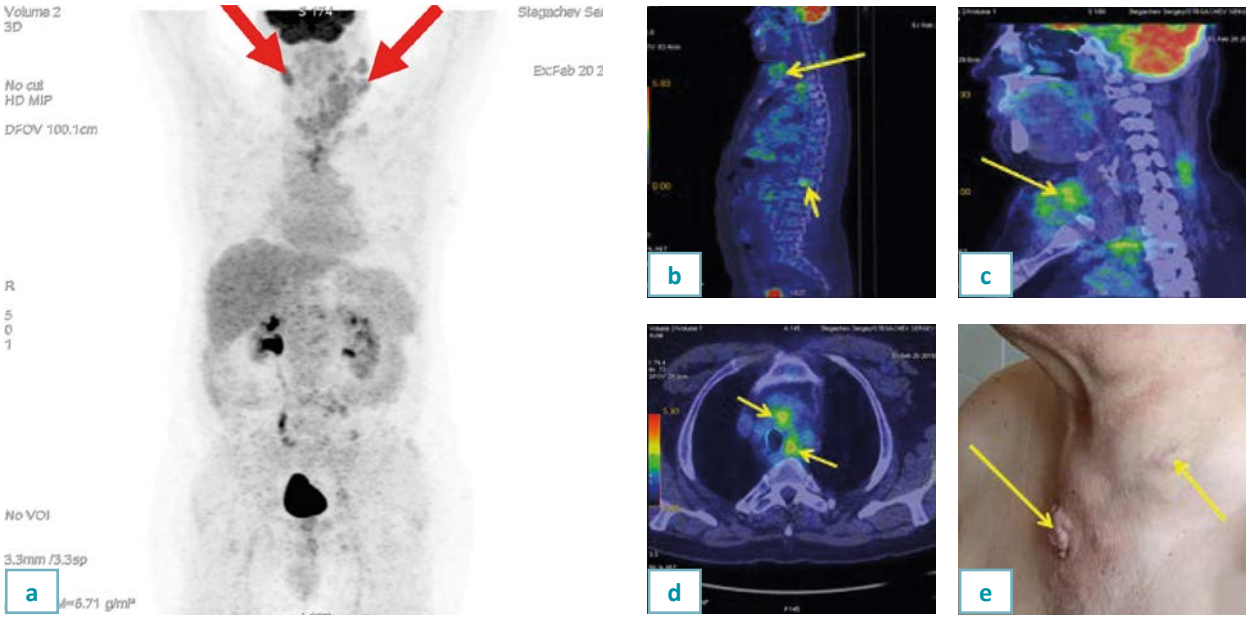


Рис. 2. Прогрессирование: (февраль 2018 г.) a – метастазы в шейные лимфоузлы-MIP/ПЭТ (проекция максимальной интенсивности); b – новый очаг костного метастаза в поясничном отделе позвоночника; c – метаболически активный мягкотканный метастаз в области рукоятки грудины; d – увеличение метаболической активности лимфоузлов средостения – ПЭТ/КТ проекции; e – визуальный эффект наличия МТС в шейные лимфоузлы и мягкотканный компонент метастаза в грудину. Красные и желтые стрелки указывают очаги поражения. Лечение: 2-ая линия терапии – доцетаксел.

Fig. 2. Progression: (February 2018) a – metastases to the cervical lymph nodes-MIP/PET (maximum intensity projection), b – a new focus of bone metastasis in the lumbar spine, c – metabolically active soft tissue metastasis in the sternum handle, d – increased metabolic activity of mediastinal lymph nodes – PET/CT projections. e – visual effect of the presence of MTS in the cervical lymph nodes and soft tissue component of metastasis in the sternum. Red and yellow arrows indicate the lesions. Treatment: the 2nd line of therapy is docetaxel.

Рис. 3. Результаты гормонохимиотерапии (доцетаксел): (февраль 2018 – июль 2018) a – стабилизация со стороны лимфоузлов средостения; b – полный ответ со стороны метастатических очагов легкого-фиброз (ПЭТ/КТ проекции; c – отсутствие роста опухолевой массы со стороны метастатических очагов в лимфоузлы шеи слева. Очаги поражения показаны желтыми стрелками.

Fig. 3. Results of hormone therapy (docetaxel): (February 2018 – July 2018) a – stabilization from mediastinal lymph nodes, b – complete response from metastatic foci of the lung-fibrosis (PET/CT projections), c – no growth of tumor mass from metastatic foci to the left neck lymph nodes. Lesions are indicated by yellow arrows.

ственной и хирургической кастрации — 5 (16,1%) и 3 (9,6%), хирургической кастрации +антиандрогены — 2 (6,4%), т.е. 67,8% получили гормонолечение в монорежиме (агонисты ЛГРГ или антиандрогены). Это объясняется как низким риском прогрессирования, так и возрастной группой от 64 лет до 92 лет, так как известно, что в пожилом возрасте течение РПЖ менее агрессивное.

Из 22 (41,5%) получивших комбинированное лечение более половины 14 (63,6%) получили комбинацию агонистов ЛГРГ+ лучевого лечения в дозе 70 Гр. Из 41 (41%) пациента с местнораспространенным РПЖ с промежуточным риском Глисон-6–7, более половины *n*=25 (60,9%), получили кастрационную терапию в виде МАБ (максимальная андрогеновая блокада) и 16 (39%) — комбинированное лечение, из которых 14 (87,5%) — агонисты ЛГРГ + лучевая терапия 68–70 Гр и 2 (12,5%) — орхидэктомия + лучевая терапия 68–70 Гр. Распределение вариантов лечения у больных с метастазами в кости и лимфоузлах следующее: 6 (6%) — кастрационная терапия в виде лекарственной МАБ: 3 (50%) пациента,— комбинированная терапия в виде агонистов ЛГРГ + лучевая терапия на первичный очаг в дозе 70 Гр у 1 (33,3%), т.к. клиническое течение метастатического процесса неагрессивное, 2 (66,6%) получили химиотерапию с абиратероном, эффективность которых показана в клиническом примере.

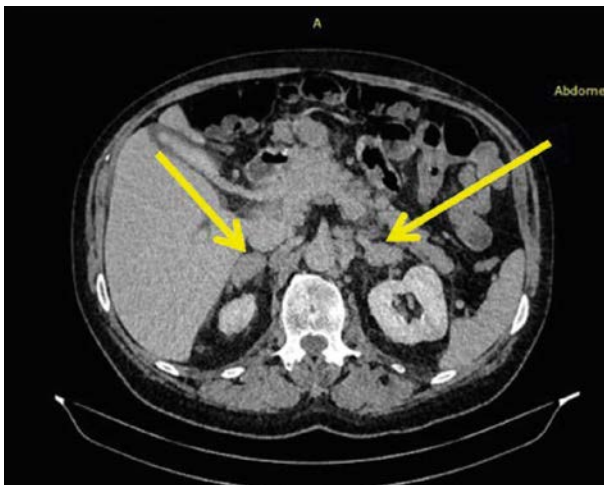


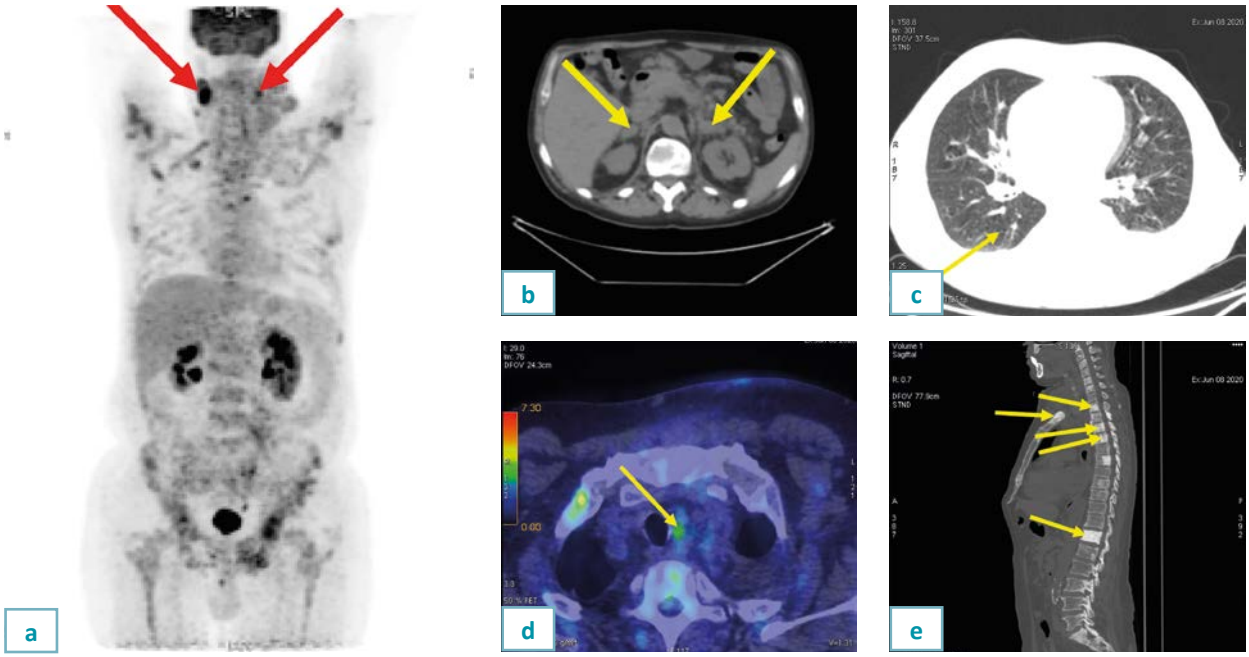
Рис. 4. Прогрессирование (январь 2020 г.) – метастазы в надпочечники, КТ исследование с контрастом. Назначена 4 линия терапии кабазитакселом. Желтыми стрелками показаны очаги поражения.

Fig. 4. Progression (January 2020) – metastases to the adrenal glands, CT study with contrast. The 4th line of cabazitaxel therapy was prescribed. Yellow arrows show the lesions.

Так, у пациента при умеренном риске прогрессирования (Глисон 6) и большой площади метастатического поражения (рис. 1), проведение гормональной терапии позволило получить стабилизацию процесса в течении 18 мес.

Лечение: Гормонотерапия в режиме МАБ. 20.09.2016 г. консультация в МРНЦ им. А. Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России. Заключение: рак предстательной железы стадия 4, MTS в регионарные лимфоузлы, лимфоузлы средостения, кости, легкие. В процессе гормонотерапии. Рекомендации: продолжение гормонотерапии в режиме МАБ, бисфосфонаты.

Результатом проведенной гормонотерапии явилась стабилизация процесса в течение 18 месяцев. (август



2016 г. — январь 2018 г.) При прогрессировании заболевания (рис. 2) проведение гормональной терапии в сочетании с доцетакселом обеспечило выраженный объективный ответ в виде стабилизации заболевания со стороны лимфоузлов средостения и полного ответа (фиброз) со стороны легкого, отсутствие роста метастатических очагов лимфоузлов шеи (рис. 3).

При установленной катрационнорезистентной стадии (январь 2019 г.) назначение в 3 линии лечения-абиратерон в комбинации агонистами ЛГРГ обеспечило — положительный ответ в течении 11 месяцев (январь — декабрь 2019 г.), 2020 г. — прогрессирование (рис. 4).

Таким образом, проведенное лечение, а именно: 1 линия терапии — МАБ+бисфосфонаты в течении 18 месяцев (август 2016 — январь 2018 гг.), 2 линия — доцетакселом в течение 6 месяцев (февраль 2018 — июль 2018 гг.), гормонотерапия в течении 5 месяцев (август 2018 — декабрь 2018 гг.), абиратерон в 3 линии в течении 11 месяцев (январь — декабрь 2019 гг.) и кабазитаксел в 4 линии лечения по настоящее время позволили получить объективный ответ и выживаемость у данного больного в течение 47 месяцев (рис. 5).

Анализ выживаемости по данным исследования:

10-летняя общая (ОВ) и опухоль специфическая выживаемость (ОСВ), в зависимости от стадии (рис. 6, 7), дифференцировки опухоли (рис. 8, 9), вида лечения (рис. 10, 11, 12) показана графиками Каплана Майера, где отражена доля пациентов у которых изучаемый исход не произошел к определенному моменту времени 2018 г.. Каждое событие отражается ступенькой вниз, когда меняется значение функции дожития (доля выживших), а форма кривой меняется в зависимости от числа случаев и времени их возникновения.

Анализ результатов проведенного лечения больных РПЖ показал, что проводимые методы и виды терапии пациентов, представляющих группу исследования, позволили получить 10-летнюю общую выживаемость при 1 стадии — 52%, 2 стадии — 38%, 3 стадии — 30%, 4 стадии — 18% больных. Опухольспецифическая выживаемость составила: локализованная стадия — 62%, местнораспространенная стадия — 51%, метастатическая стадия — 32% больных (рис. 7).

При низком риске прогрессирования (Глисон 2–5) 10-летняя общая выживаемость — 85%, умеренный риск (Глисон 6–7) — 38%, высокий риск не определен из-за малого количества событий (рис. 8). При умеренном риске прогрессирования опухольспецифическая выживаемость составила: 62% — Глисон 6 баллов, 45% — Глисон 7 баллов (рис. 9). При оценке общей и опухоль-специфической 10-летней выживаемости в зависимости от метода лечения установлено, что 70% пациентов имели указанную выживаемость при комплексном варианте лечения (рис. 10). Комбинированное (операция + гормонолечение) у 37% пациентов, монотерапия (лучевая или гормонотерапия) у 18% пациентов, гормонолучевая терапия — у 75% больных, а опухоль специфическая выживаемость составила более 80% в группе больных, получающих гормоно-лучевую терапию (рис. 11, 12).

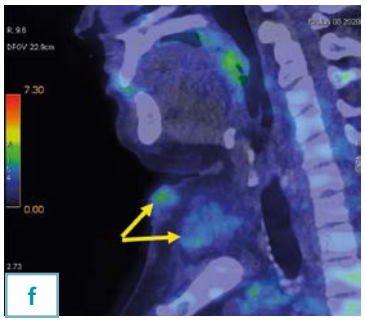


Рис. 5. Результаты эффективности проведенного лечения.
a – стабилизация метаболической активности и размеров МТС в лимфоузлах шеи слева, увеличение метаболической активности в лимфоузлах шеи справа. (MIP/ПЭТ проекция);
b – стабилизация метаболической активности в надпочечниках. (ПЭТ/КТ проекция);
c – отсутствие метастатического очага в легких, фиброз. (ПЭТ/КТ проекция);
d – отсутствие нарастания метаболической активности в лимфоузлах средостения. (ПЭТ/КТ проекция);
e – стабилизация метастатических очагов в позвонках. (ПЭТ/КТ- сагиттальное);
f – стабилизация метаболической активности мягкотканного компонента со стороны рукоятки грудины. (ПЭТ/КТ проекция);
g – визуальный эффект стабилизации процесса со стороны лимфоузлов шеи слева и мягкотканного компонента рукоятки грудины.

Fig. 5. Results of the effectiveness of the treatment.
a – stabilization of metabolic activity and size of MTS in the left neck lymph nodes, increase in metabolic activity in the right neck lymph nodes. (MIP/PET projection).
b – stabilization of metabolic activity in the adrenal glands. (PET/CT projection).
c – absence of a metastatic lesion in the lungs, fibrosis. (PET/CT projection).
d – no increase in metabolic activity in mediastinal lymph nodes. (PET/CT projection).
e – stabilization of metastatic foci in the vertebrae. (PET/CT – sagittal).
f – stabilization of the metabolic activity of the soft tissue component on the side of the sternum handle. (PET/CT projection).
g – visual effect of stabilization of the process from the left side of the neck lymph nodes and the soft-tissue component of the sternum handle.

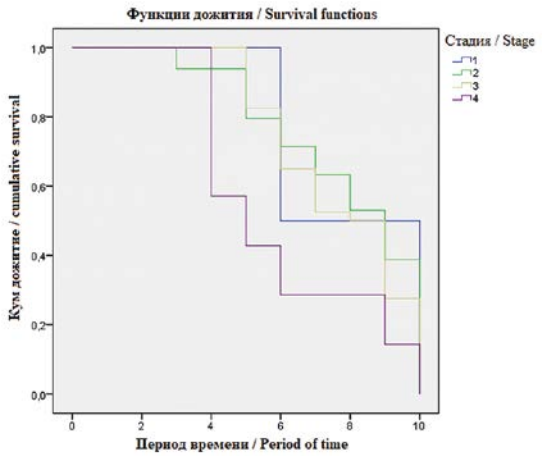


Рис. 6. Общая выживаемость (кумулятивное дожитие) при локализованной стадии составила: 1 ст. – 52%, 2 ст. – 38%. Местнораспространенная стадия: 3 ст. – 30%, 4-метастатическая ст. – 18%. Период времени 10 лет. Как видно из графика, наибольшая 10-летняя выживаемость – у пациентов локализованной стадии заболевания.

Fig. 6. Overall survival (cumulative survival) in the localized stage was: 1 st – 52%, 2 st – 38%. Locally advanced stage: 3 st – 30%, 4-metastatic – 18%. The time period is 10 years. As can be seen from the graph, the highest 10-year survival rate in patients with a localized stage of the disease.glands, CT study with contrast. The 4th line of cabazitaxel therapy was prescribed. Yellow arrows show the lesions.

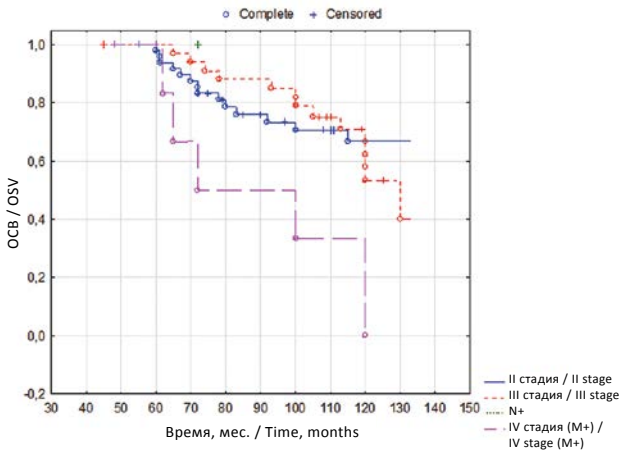


Рис. 7. Опухоль-специфическая выживаемость (ОСВ). Локализованная 1-2 ст. – 62%, Местнораспространенная 3 ст. – 51%, метастатическая 4 ст. – 32%. Более 60% ОСВ имелась у больных с локализованной стадией.

Fig. 7. Tumor specific survival rate (OSV). Localized stage 1-2 st – 62%, Locally advanced stage 3 st – 51%, metastatic stage 4 st – 32%. More than 60% of OSV was present in patients with a localized stage.

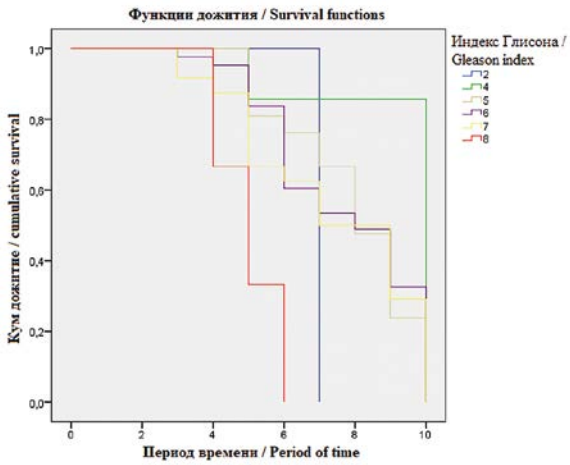


Рис. 8. От дифференцировки опухоли – индекс Глисона. Общая (кумулятивная выживаемость) в зависимости от дифференцировки опухоли – индекса Глисона: низкий риск – 2-4 балла – 85%, умеренный – 5-7 – 38%, высокий – 8-10 баллов – не определена из-за малого количества событий. Период времени 10 лет. Наиболее высокий процент – 85, у пациентов низкого риска прогрессирования.

Fig. 8. Out of tumor differentiation is the Gleason index. Overall (cumulative survival) depending on tumor differentiation – Gleason index: low risk – 2-4 points – 85%, moderate – 5-7 – 38%, high – 8-10 points – not determined due to the small number of events. The time period is 10 years. The highest percentage – 85, in patients with low risk of progression.

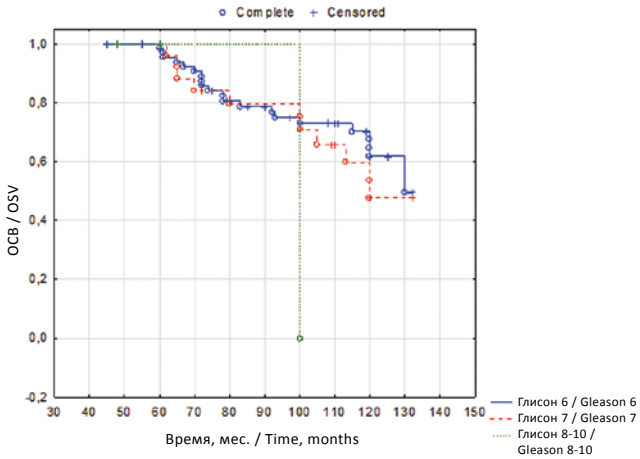


Рис. 9. ОСВ (опухоль-специфическая выживаемость).

Fig. 9. OSV (tumor specific survival).

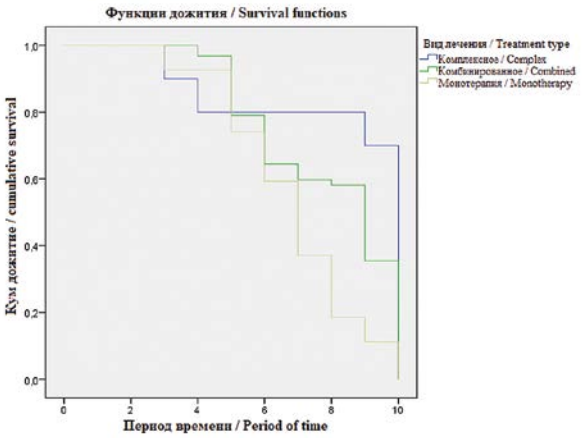


Рис 10. Общая выживаемость – комплексное (операция + лучевое + гормонолечение) – 70%, комбинированное (операция + гормонолечение) – 37%, монотерапия (гормонолечение или лучевая терапия) – 18%. Период времени 10 лет. Комплексное лечение значимо повышает процент 10-летней выживаемости больных.

Fig. 10. Overall survival – complex (surgery + radiation + hormone treatment) – 70%, combined (surgery + hormone treatment) – 37%, monotherapy (hormone treatment or radiation therapy) – 18%. The time period is 10 years. Complex treatment significantly increase.

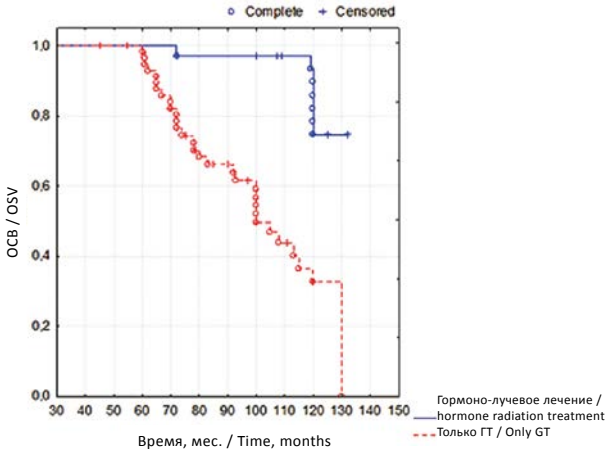


Рис. 11. Общая выживаемость в зависимости от примененного метода терапии (ГТ или ГТ+ДЛТ), p<0,0001. Преимущество в группе ГТ+ДЛТ составило 75%. 10-летняя выживаемость существенно выше в группе гормоно-лучевой терапии и составила 75% по отношению к группе гормонолечения, которая составляет 32%.

Fig. 11. Overall survival rate depending on the treatment method used (GT or GT+DDT). p<0.0001. The advantage in the GT+DDT group was 75%. The 10-year survival rate is significantly higher in the hormone therapy group and is 75% compared to the hormonal therapy group, which is about 32%

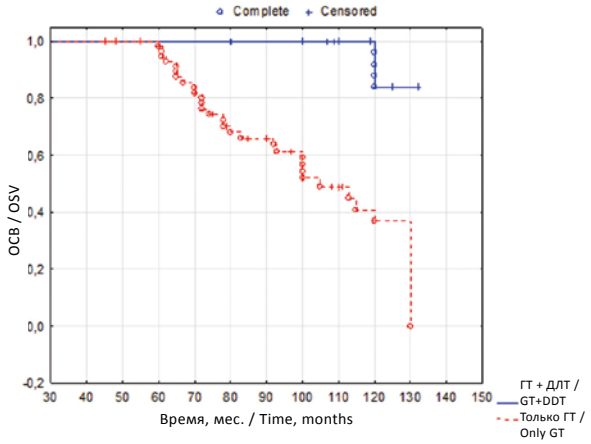


Рис. 12. ОСВ (опухоль специфическая выживаемость), p<0,0001. Группа гормонотерапии – 35%. Группа гормонотерапии + лучевая терапия – более 80%. При сравнении: более чем у 80% ОСВ имелась у пациентов, получивших гормоно-лучевую терапию.

Fig. 12. OSV (tumor specific survival) p<0.0001. Hormone therapy group – 35%. Group hormone therapy + radiation therapy more than 80%. By comparing: more than 80% of OSV was present in patients who received hormone radiation therapy.

ОБСУЖДЕНИЕ

Как видно из статистического отчета о состоянии онкологической помощи населению России в 2018 г., доля больных РПЖ, состоявших на учете в онкологических учреждениях России 5 лет и более с момента установления диагноза на конец отчетного года в 2008–2018 гг. возросла с 30,2% до 41,3% [2]. Это объясняется расширением диагностических возможностей выявления РПЖ на ранних стадиях и проведения радикальных методов лечения. Следует подчеркнуть, что в проведенном исследовании опыт применения различных методов антидепривационной терапии в рутинной клинической практике позволяет дать объективную оценку эффективности проводимого лечения в отношении выживаемости пациентов [18, 19], поскольку в рандомизированных клинических исследованиях имеют место строгие критерии отбора пациентов. Так в исследовании RTOG 9202 (n=1554) проводилось сравнение эффективности гормонолечения в монорежиме и комбинация агонистов ЛГРГ с лучевой терапией. При анализе общей выживаемости (ОВ) достоверных различий между группами не выявлено (53,9 и 51,6%, p=0,36), но в группе высокого риска — Глисон 8–10 выявлено преимущество проведения адъювантной гормонотерапии в отношении увеличения общей выживаемости

(45,1 и 31,5%, *p*=0,0061). Данные исследования RTOG 8610 так же показали преимущество в выживаемости при сочетании лучевой и неадъювантной гормонотерапии по сравнению только с лучевой терапией (43% против 34%) [20]. Статистически значимое увеличение общей выживаемости комбинированного лечения показаны в работе D'Amico AV с соавторами. Отмечено статистически значимое увеличение 8-летней общей выживаемости у мужчин, получивших лучевую терапию с АДТ (антиандрогенная депривационная терапия) по сравнению с лучевой терапией (p=0,01) (74% — 94% ДИ: 64%, 82% против 61%, 95% ДИ: 49%, 71%) [21].

В нашем анализе 71 (71%) пациентов получали лечение в прерывистом или интермиттирующем режиме (ИГТ), 29 (29%) — в постоянном режиме. В настоящее время в рекомендациях Европейской ассоциации урологов ИГТ признана стандартом лечения больных РПЖ [15]. В 2009 г. Calais da Silva et al. опубликовал данные сравнения режимов ИГТ и постоянного режима у 766 больных местнораспространенным и метастатическим РПЖ [22]. Результаты анализа показали, что прогрессирование, общая смертность не отличались в обеих группах, но в группе ИГТ отмечено выше качество жизни пациентов в виде сохранения половой функции в период отсутствия терапии. Медиана времени без назначения гормональных препаратов в группе ИГТ составили 52 недели. В крупном рандомизированном исследовании Юго-западной онкологической группы (SWOG 9346) участвовало 3040 больных РПЖ. В анализ было включено 1535 пациента [23]. Анализ результатов лечения подгрупп показал, что в подгруппе пациентов с метастатическим РПЖ при проведении ИГТ общая выживаемость составила 5 лет, а в подгруппе НГТ (непрерывная гормонотерапия) — 4,4 года. Медиана периода наблюдения — 9,8 лет.

2 (4,9%) пациента с высокой метастатической нагрузкой получили лечение в соответствии с протоколами исследований STAMPEDE, где изучалась эффективность доцетаксела в комбинации с АДТ (антиандрогенная терапия), в сравнении с АДТ в монорежиме, основной задачей которого являлась ОВ. В исследование включены больные с метастатическим РПЖ, а также с местнораспространенным или рецидивным РПЖ, с высоким риском прогрессирования. При анализе результатов лечения 2962 больных рандомизированных на 4 группы: 1 группа — только АДТ, 2 группа — АДТ+доцетаксел, 3 группа — АДТ+ золендроновая кислота, 4 группа — АДТ+ золендроновая кислота+ доцетоксел, было установлено что добавление доцетоксела к стандартному лечению (медиана наблюдения 42 мес) привело к увеличению общей выживаемости пациентов на 10 мес (группа гормонотерапии 67 мес, группа гормонотерапии + доксетацел 77 мес). В подгруппе с метастазами увеличение ОВ составило 22 мес. (43 мес. в группе гормонотерапии и 65 мес. в группе гормонотерапия + доцетаксел). В исследование CHAARTED (E3805) так же изучалась эффективность доцетаксела с АДТ у больных метастатическим РПЖ. Исследование включало 790 больных. Пациентов рандомизировали на 2 группы: 66,2% — только АДТ, 63,6% — АДТ + доцетаксел. Обе группы имели большой объём метастатического поражения, который определяли по наличию висцеральных метастазов или более 4 костных очагов. Более 60% больных в каждой группе имели высокий риск прогрессирования, индекс Глисона 8 и более. При медиане наблюдения 28,9 мес. общая выживаемость в группе комбинированного лечения на 13,6 мес. была выше чем в группе АДТ (57,6 мес. и 44 мес. соответственно), а при стратификации больных по объёму метастического поражения, увеличение продолжительности жизни пациентов с большим объемом метастазов отмечено при добавлении к АДТ доцетаксела, оно составило 17 мес. (49,2 мес. в группе АДТ + доцетаксел и 32,2% в группе только АДТ) [16, 17].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования показали, что для увеличения продолжительности жизни пациентов РПЖ следует стратифицировать по группам риска. Наиболее значимыми факторами, влияющими на общую выживаемость, являются стадия заболевания, степень дифференцировки опухоли, вид и метод проводимого лечения; а персонализированный подход к каждому пациенту позволяет определить конечный результат исхода заболевания.

Участие авторов:

Березин П. Г. – концепция, дизайн, сбор данных, написание текста, обработка материала.

Милованов В.В. – общее руководство исследованием.

Иванников А.А. – организация и помощь в диагностических исследованиях с целью оценки эффективности лечения.

Огнерубов Н.А. – научное редактирование, помощь в анализе полученных данных.

Authors contribution:

Berezin P.G. – concept, design, data collection, text writing, material processing.

Milovanov V.V. – the general management of the study.

Ivannikov A.A. – organization and assistance in diagnostic research to assess the effectiveness of treatment.

Ognerubov N.A. – scientific editing. assistance in analyzing the received data.

Список литературы

1. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д.Каприна, В.В.Старинского, Г.В.Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019, 250 с.

2. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 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.

3. Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. (2010) GLOBOCAN 2008 V 1.2, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No.10. International Agency for Research on Cancer, Lyon. Доступно по: http://globocan.iarc.fr. Дата обращения: 02.05.2020.

4. Полякова К.И., Фисун А.Г., Говоров А.В., Крысанова С.В., Андреев Д.А., Ермолаева Т.Н. и др. Современная лекарственная терапия рака предстательной железы на примере г. Москвы. Онкоурология. 2019;15(2):77–85. https://doi.org/10.17650/1726-9776-2019-15-2-77-85

5. Poliakova K, Ermolaeva T, Holownia M, Bashlakova E, Khachanova N, Andreev D и др. Cost of ilness analysis: a comparison of the costs of drug therapy for patients with prostate cancer, breast cancer, colon cancer, melanoma and renal cell carcinoma in Moscow. 2017;20(9):PA429. https://doi.org/10.1016/j.jval.2017.08.181

6. Матвеев В.Б., Волкова М.И. Роль гормонотерапии у больных локализованным и местно-распространенным раком предстательной железы при использовании радикальных методов лечения. Онкоурология. 2005;1(2):54–58. https://doi.org/10.17650/1726-9776-2005-1-2-54-58

7. Алексеев Б.Я., Нюшко К.М. Рекомендации Европейской ассоциации урологов по диагностике и лечению рака предстательной железы. Онкоурология. 2007;3(4):41–44. https://doi.org/10.17650/1726-9776-2007-3-4-41-44

8. Meng MV, Grossfeld GD, Sadetsky N, Mehta SS, Lubeck DP, Carroll PR. Contemporary patterns of androgen deprivation therapy use for newly diagnosed prostate cancer. Urology. 2002 Sep;60(3 Suppl 1):7–11; discussion 11–12. https://doi.org/10.1016/s0090-4295(02)01560-1

9. Алексеев Б.Я., Нюшко К.М., Каприн А.Д. Аналоги лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона в терапии больных раком предстательной железы. Медицинский Совет. 2018;(19):96–100. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-19-96-100

10. Бабаев Э.Р., Матвеев В.Б., Волкова М.И. Факторы прогноза выживаемости больных распространенным раком предстательной железы, получающих гормонотерапию. Онкоурология. 2011;7(2):78–83. https://doi.org/10.17650/1726-9776-2011-7-2-78-83

11. Бабаев Э.Р., Матвеев В.Б., Волкова М.И. Влияние гормонотерапии на качество жизни больных распространенным раком предстательной железы. Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России. 2011;2(11):6.

12. Bolla M, Van Poppel H. Management of prostatas cancer: a muetdistiplinary approach. Springer International Publishing Switzerland 2017, 357–377 p. https://doi.org/10.1007/978-3-319-42769-0

13. Tangen CM, Faulkner JR, Crawford ED, Thompson IM, Hirano D, Eisenberger M, et al. Ten-year survival in patients with metastatic prostate cancer. Clin Prostate Cancer. 2003 Jun;2(1):41–45. https://doi.org/10.3816/cgc.2003.n.011

14. Stark JR, Perner S, Stampfer MJ, Sinnott JA, Finn S, Eisenstein AS, et al. Gleason score and lethal prostate cancer: does 3 + 4 = 4 + 3? J Clin Oncol. 2009 Jul 20;27(21):3459–3564. https://doi.org/10.1200/JCO.2008.20.4669

15. Heidenreich A, Aus G, Bolla M, Joniau S, Matveev VB, Schmid HP, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Eur Urol. 2008 Jan;53(1):68–80. https://doi.org/10.1016/j.eururo.2007.09.002

16. James ND, Sydes MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, Spears MR, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. Lancet. 2016 Mar 19;387(10024):1163–1177. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01037-5

17. Kyriakopoulos CE, Chen Y-H, Carducci MA, Liu G, Jarrard DF, Hahn NM, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: Long-Term Survival Analysis of the Randomized Phase III E3805 CHAARTED Trial. J Clin Oncol. 2018 10;36(11):1080–1087. https://doi.org/10.1200/JCO.2017.75.3657

18. Алексеев Б.Я., Нюшко К.М. Гормональная терапия больных раком предстательной железы. Онкоурология. 2007;3(3):57–62. https://doi.org/10.17650/1726-9776-2007-3-3-57-62

19. Соков Д.Г., Русаков И.Г. Влияние агонистов лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона на уровень тестостерона и качество жизни у больных местно-распространенным и генерализованным раком предстательной железы. Российский онкологический журнал. 2011;(1):633–636.

20. Грицкевич А.А., Мишугин С.В., Русаков И.Г. Возможности неоадъювантной и адъювантной гормональной терапии в комбинированном лечении рака предстательной железы. Экспериментальная и клиническая урология. 2013;(2):86–95.

21. D'amico AV, Chen M-H, Renshaw AA, Loffredo M, Kantoff PW. Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer: a randomized trial. JAMA. 2008 Jan 23;299(3):289–295. https://doi.org/10.1001/jama.299.3.289

22. Calais da Silva FEC, Bono AV, Whelan P, Brausi M, Marques Queimadelos A, Martin JAP, et al. Intermittent androgen deprivation for locally advanced and metastatic prostate cancer: results from a randomised phase 3 study of the South European Uroncological Group. Eur Urol. 2009 Jun;55(6):1269–1277. https://doi.org/10.1016/j.eururo.2009.02.016

23. Hussain M, Tangen CM, Higano C, Schelhammer PF, Faulkner J, Crawford ED, et al. Absolute prostate-specific antigen value after androgen deprivation is a strong independent predictor of survival in new metastatic prostate cancer: data from Southwest Oncology Group Trial 9346 (INT-0162). J Clin Oncol. 2006 Aug 20;24(24):3984–3990. https://doi.org/10.1200/JCO.2006.06.4246

References

1. Malignant neoplasms in Russia in 2018 (morbidity and mortality). Ed. by A.D.Kaprin, V.V.Starinsky, G.V.Petrova. Moscow: P.A.Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, 2019, 250 p.
2. State of cancer care in Russia in 2019. Ed. by A.D.Kaprin, V.V.Starinsky, G.V.Petrova. Moscow: P.A.Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, 2019, 236 p.
3. Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. (2010) GLOBOCAN 2008 V 1.2, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No.10. International Agency for Research on Cancer, Lyon. Available at: http://globocan.iarc.fr. Accessed: 02.05.2020.
4. Polyakova KI, Fisun AG, Govorov AV, Krysanova VS, Andreev DA, Ermolaeva TN, et al. Modern drug therapy of prostate cancer through the example of Moscow. Cancer Urology. 2019;15(2):77–85. (In Russian).
https://doi.org/10.17650/1726-9776-2019-15-2-77-85
5. Poliakova K, Ermolaeva T, Holownia M, Bashlakova E, Khachanova N, Andreev D, et al. Cost of ilness analysis: a comparison of the costs of drug therapy for patients with prostate cancer, breast cancer, colon cancer, melanoma and renal cell carcinoma in Moscow. 2017;20(9):PA429.
https://doi.org/10.1016/j.jval.2017.08.181
6. Matveev VB, Volkova MI. The role of hormone therapy in patients with localized and locally advanced prostate cancer when using radical methods of treatment. Oncourology. 2005;1(2):54–58. (In Russian).
https://doi.org/10.17650/1726-9776-2005-1-2-54-58
7. Alekseyev BY, Nyushko KM. The European Association of Urology guidelines for the diagnosis and management of prostate cancer. Cancer Urology. 2007;3(4):41-44. (In Russian).
https://doi.org/10.17650/1726-9776-2007-3-4-41-44
8. Meng MV, Grossfeld GD, Sadetsky N, Mehta SS, Lubeck DP, Carroll PR. Contemporary patterns of androgen deprivation therapy use for newly diagnosed prostate cancer. Urology. 2002 Sep;60(3 Suppl 1):7–11; discussion 11-12.
https://doi.org/10.1016/s0090-4295(02)01560-1
9. Alexeev BY, Nyushko KM, Kaprin AD. Luteinizing hormone releasing hormone analogues in the treatment of patients with prostate cancer. Medical Council. 2018;(19):96–100. (In Russian). https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-19-96-100
10. Babaev ER, Matveev VB, Volkova MI. Predictors of survival in disseminated prostate cancer patients receiving hormonal therapy. Cancer Urology. 2011;7(2):78-83. (In Russian).
https://doi.org/10.17650/1726-9776-2011-7-2-78-83
11. Babaev ER, Matveev VB, Volkova MI. Impact of hormone therapy on quality of patient life at prostate cancer. Bulletin of the Russian scientific center of radiology of the Ministry of health of Russia. 2011;2(11):6.
12. Bolla M, Van Poppel H. Management of prostatas cancer: a muetdistiplinary approach. Springer International Publishing Switzerland 2017, 357-377 p.
https://doi.org/10.1007/978-3-319-42769-0
13. Tangen CM, Faulkner JR, Crawford ED, Thompson IM, Hirano D, Eisenberger M, et al. Ten-year survival in patients with metastatic prostate cancer. Clin Prostate Cancer. 2003 Jun;2(1):41–45. https://doi.org/10.3816/cgc.2003.n.011
14. Stark JR, Perner S, Stampfer MJ, Sinnott JA, Finn S, Eisenstein AS, et al. Gleason score and lethal prostate cancer: does 3 + 4 = 4 + 3? J Clin Oncol. 2009 Jul 20;27(21):3459–3564.
https://doi.org/10.1200/JCO.2008.20.4669
15. Heidenreich A, Aus G, Bolla M, Joniau S, Matveev VB, Schmid HP, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Eur Urol. 2008 Jan;53(1):68–80. https://doi.org/10.1016/j.eururo.2007.09.002
16. James ND, Sydes MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, Spears MR, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. Lancet. 2016 Mar 19;387(10024):1163–1177.
https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01037-5
17. Kyriakopoulos CE, Chen Y-H, Carducci MA, Liu G, Jarrard DF, Hahn NM, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: Long-Term Survival Analysis of the Randomized Phase III E3805 CHAARTED Trial. J Clin Oncol. 2018 10;36(11):1080–1087.
https://doi.org/10.1200/JCO.2017.75.3657
18. Alekseyev BY, Nyushko KM. Hormonal therapy for prostate cancer. Cancer Urology. 2007;3(3):57–62. (In Russian).
https://doi.org/10.17650/1726-9776-2007-3-3-57-62
19. Sokov DG, Rysakov IG. Effect of luteinizing hormone-releasing hormone agonists on the testosterone levels and quality of life in patients with locally advanced and generalized prostate cancer. Russian Cancer Journal. 2011;(1):633–636. (In Russian).
20. Gritskevich AA, Mishugin SV, Rusakov IG. Capabilities of the neoadjuvant and adjuvant hormonal therapy in the combination treatment of the prostate cancer. Journal Experimental and Clinical Urology. 2013;(2):86–95. (In Russian).
21. D'amico AV, Chen M-H, Renshaw AA, Loffredo M, Kantoff PW. Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer: a randomized trial. JAMA. 2008 Jan 23;299(3):289–295. https://doi.org/10.1001/jama.299.3.289
22. Calais da Silva FEC, Bono AV, Whelan P, Brausi M, Marques Queimadelos A, Martin JAP, et al. Intermittent androgen deprivation for locally advanced and metastatic prostate cancer: results from a randomised phase 3 study of the South European Uroncological Group. Eur Urol. 2009 Jun;55(6):1269–1277.
https://doi.org/10.1016/j.eururo.2009.02.016
23. Hussain M, Tangen CM, Higano C, Schelhammer PF, Faulkner J, Crawford ED, et al. Absolute prostate-specific antigen value after androgen deprivation is a strong independent predictor of survival in new metastatic prostate cancer: data from Southwest Oncology Group Trial 9346 (INT-0162). J Clin Oncol. 2006 Aug 20;24(24):3984–3990.
https://doi.org/10.1200/JCO.2006.06.4246

Информация об авторах:

Березин Петр Георгиевич – врач онкоуролог ГБУЗ «Тамбовский областной онкологический клинический диспансер», г. Тамбов, Российская Федерация. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-3229-6884, SPIN: 5445-4506, AuthorID: 1084266

Милованов Владимир Васильевич – главный врач ГБУЗ «Тамбовский областной онкологический клинический диспансер», г. Тамбов, Российская Федерация. SPIN: 5970-7170, AuthorID: 934565

Иванников Андрей Андреевич – заместитель главного врача по медицинской части ГБУЗ «Тамбовский областной онкологический клинический диспансер», г. Тамбов, Российская Федерация.

Огнерубов Николай Алексеевич – д.м.н., заместитель главного врача по КЭР ГБУЗ «Тамбовский областной онкологический клинический диспансер», г. Тамбов, Российская Федерация, заведующий кафедрой онкологии ФГБОУ ВО «Тамбовский государственный университет им. Г.Р.Державина», г. Тамбов, Российская Федерация. SPIN: 3576-3592, AuthorID: 632250

Information about authors:

Peter G. Berezin – oncourology doctor Tambov Regional Oncological Clinical Dispensary, Tambov, Russian Federation. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-3229-6884, SPIN: 5445-4506, AuthorID: 1084266

Vladimir V. Milovanov – head physician Tambov Regional Oncological Clinical Dispensary, Tambov, Russian Federation. SPIN: 5970-7170, AuthorID: 934565

Andrey A. Ivannikov – Deputy chief medical officer Tambov Regional Oncological Clinical Dispensary, Tambov, Russian Federation.

Nikolay A. Ognerubov – Dr. Sci. (Med.), Deputy chief medical officer for CEW Tambov Regional Oncological Clinical Dispensary, Tambov, Russian Federation, head of the Department of Oncology, Tambov State University named after G.R.Derzhavin, Tambov, Russian Federation. SPIN: 3576-3592, AuthorID: 632250