



РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ КАСТРАЦИОННО-РЕЗИСТЕНТНЫМ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. ОПЫТ РЕГИОНА

П. Г. Березин¹✉, В. В. Милованов¹, А. А. Иванников¹, Н. А. Огнерубов^{1,2}

1. Тамбовский областной онкологический клинический диспансер, г. Тамбов, Российская Федерация

2. Тамбовский государственный университет им. Г. Р. Державина, г. Тамбов, Российская Федерация

✉ berezinpetr@yandex.ru

Резюме

Цель исследования. Оценить результаты лечения первой линии лечения у больных метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы (мКРРПЖ).

Пациенты и методы. Дана оценка собственных клинических наблюдений 25 пациентов с мКРРПЖ за период с июля 2014 г. по июль 2021 г. методом случайной выборки. Пациенты распределены по группе ISUP, статуса первичного обращения, вида предшествующего лечения. Терапия определялась характером прогрессирования. В качестве лечения были использованы следующие препараты: Доцетаксел, Энзалутамид, Абиратерон ацетат + преднизолон, стронций (89 150 мБк). Произведена оценка результатов по критериям RECIST 1.1. Статистическая обработка данных проводилась с помощью программ SPSS Statistica 2.0.

Результаты. При оценке опухолевого ответа на проводимую терапию у 2 (8 %) больных получен полный лечебный ответ, частичный регистрировался в 4 (16 %) случаях, стабилизация – в 9 (36 %), прогрессирование – у 10 (40 %). Основным ответом являлась стабилизация и частичный ответ, который отмечен у 13 (52 %) пациентов. Из 11 (44 %) пациентов, имеющих метастазы в кости как причину возникновения мКРРПЖ, лучший эффект показал энзалутамид. Пациенты, имеющие метастазы в лимфоузлы 3 (12 %), имели частичный и полный ответ при комбинированном режиме лечения – лимфоденэктомия + энзалутамид. В группе пациентов, $n = 9$ (36 %) – метастазы в лимфоузлы и кости, наилучший эффект в виде стабилизации и частичного ответа – у энзалутамида. При висцеральном поражении у 1 (4 %) больного, имеющего метастатическое поражение плевры как прогрессирование, терапия абиратероном обеспечила полный ответ. К дате завершения исследования умерли 2 пациента из-за прогрессирования процесса.

Заключение. При метастатическом поражении костной ткани (как причина мКРРПЖ), лучшие ответы показал энзалутамид и абиратерон. Мы наблюдали более 50 % стабилизаций при лечении энзалутамидом. Среди пациентов имеющих только метастатическое поражение лимфоузлов (олигометастазирование) следует применять комбинированные режимы лечения: это позволяет добиться у части больных полного ответа и большее число стабилизаций.

Ключевые слова:

метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы, результаты 1-й линии лечения, андрогендепривационная терапия, факторы риска

Для цитирования: Березин П. Г., Милованов В. В., Иванников А. А., Огнерубов Н. А. Результаты лечения больных метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы. Опыт региона. Исследования и практика в медицине. 2023; 10(1): 78–89. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-1-7>, EDN: ZADYAN

Для корреспонденции: Березин Пётр 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

Соблюдение этических стандартов: в работе соблюдались этические принципы, предьявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013). Протокол исследования №27 от 17.07.2021 г. Стандарты Клинических рекомендаций по РПЖ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 2021 г. (Протокол №17-4/4884 от 25.12.2020 г.). Информированное согласие получено от всех участников исследования.

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Статья поступила в редакцию 18.03.2022; одобрена после рецензирования 10.02.2023; принята к публикации 27.03.2023.

© Березин П. Г., Милованов В. В., Иванников А. А., Огнерубов Н. А., 2023

THERAPY RESULTS OF PATIENTS WITH METASTATIC CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER. REGIONAL EXPERIENCE

P. G. Berezin^{1✉}, V. V. Milovanov¹, A. A. Ivannikov¹, N. A. Ognerubov^{1,2}

1. Tambov Regional Oncological Clinical Dispensary, Tambov, Russian Federation

2. Derzhavin Tambov State University, Tambov, Russian Federation

✉ berezinpetr@yandex.ru

Abstract

Purpose of the study. To evaluate the results of first-line treatment in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). **Patients and methods.** The evaluation of own clinical observations of 25 patients with mCRPC for the period from July 2014 to July 2021 by random sampling is given. Patients are divided into the ISUP group, the status of the initial treatment, and the type of previous treatment. Therapy was determined by the nature of progression. The following drugs were used as therapeutic agents: docetaxel, enzalutamide, abiraterone acetate + prednisolone, strontium (89 150 mBq). Results evaluation was carried out by RECIST 1.1. criteria. Statistical data processing was carried out using programs SPSS Statistica 2.0.

Results. When assessing the tumor response to the therapy in 2 (8 %) patients, a complete therapeutic response was obtained, partial was registered in 4 (16 %) cases, stabilization in 9 (36 %), progression in 10 (40 %). The main response was stabilization and partial response, which was noted in 13 (52 %) patients. On 11 (44 %) patients with bone metastases as the cause of mCRPC, enzalutamide showed the best effect. Patients with lymph node metastases 3 (12 %) had a partial and complete response with a combined treatment regimen – lymphadenectomy + enzalutamide. In the group of patients $n = 9$ (36 %) – metastases to lymph nodes and bones, the best effect in the form of stabilization and partial response in enzalutamide. In 1 (4 %) patient with visceral progressing metastatic pleural lesion. Two patients had passed away by the end of the research.

Conclusion. Enzalutamide and abiraterone showed the best responses in metastatic bone damage (as the cause of mCRPC). We observed more than 50 % of stabilizations during enzalutamide treatment. Combined treatment regimens should be used among patients with only metastatic lymph node lesion (oligo metastasis): this makes it possible to achieve a complete response and a greater number of stabilizations in some patients.

Keywords:

metastatic castration-resistant prostate cancer, results of the 1st line therapy, androgen deprivation therapy, risk factors

For citation: Berezin P. G., Milovanov V. V., Ivannikov A. A., Ognerubov N. A. Therapy results of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. Regional experience. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2023; 10(1): 78-89. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-1-7>, EDN: ZADYAN

For correspondence: Petr G. Berezin – MD, Oncurologist, Tambov Regional Oncological Clinical Dispensary, Tambov, Russian Federation

Address: 29B Moskovskaya str., Tambov 392000, Russian Federation

E-mail: berezinpetr@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3229-6884>, SPIN: 5445-4506, AuthorID: 1084266

Compliance with ethical standards: the ethical principles presented by the Helsinki Declaration of the World Medical Association Declaration of Helsinki (1964, ed. 2013) were observed in the work. Study Protocol No. 27, dated 07/17/2021, Standards of Clinical recommendations for PC, of the Russian Federation Ministry of Health, dated 2021 (Protocol No. 17-4/4884 dated 12/25/2020). Informed consent was obtained from all participants of the study.

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest on the matter of publication of this article.

The article was submitted 18.03.2022; approved after reviewing 10.02.2023; accepted for publication 27.03.2023.

АКТУАЛЬНОСТЬ

В России, как и в большинстве стран мира, рак предстательной железы (РПЖ) является одной из самых серьезных проблем здоровья у мужчин. Заболеваемость РПЖ возрастает, что связано с внедрением в клиническую практику методик раннего выявления данного заболевания [1, 2]. По данным канцер-регистра РФ, в 2019 г. было выявлено 44 706 новых случаев РПЖ, из них: локализованные стадии (1–2 ст.) – 59,7 %, местнораспространенные и метастатические стадии (3–4 ст.) – 49,4 %. По Тамбовской области – (1–2 ст.) – 51,2 %, (3–4 ст.) – 38,9 %. Общее число мужчин, состоящих на учете в онкодиспансерах составило 258 794. По прогнозам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) заболеваемость РПЖ во всем мире будет увеличиваться ежегодно на 3 %. Данные статистического анализа показывают, что у 40 % мужчин 60–70 лет и у 70 % после 80 лет диагностируют РПЖ [3]. Прирост заболеваемости за 10 лет в 2009–2019 гг. – 49,6 % [4]. В структуре смертности от злокачественных новообразований у мужчин РПЖ составляет 8,4 % и занимает 3-е место после рака легкого и желудка. В 2020 г. в России умерло 13 205 пациентов, стандартизированный показатель смертности составил 12,09 на 100 тыс. населения [4]. Тактика лечения данной категории больных определяется стадией заболевания. Если при локализованных и местнораспространенных формах РПЖ удается добиться полного излечения, то у пациентов с рецидивирующим или метастатическим заболеванием отмечается значительное число осложнений и смертельных исходов. Основой системного лечения местнораспространенного и метастатического РПЖ является гормональная терапия (ГТ), направленная на подавление уровня андрогенов [5], а использование как хирургической, так и лекарственной кастрации (аналоги ЛГРГ) позволяет быстро и эффективно снизить уровень простатспецифического антигена (ПСА) и тестостерона до кастрационных значений, добиться стабилизации заболевания у 80 % пациентов [5, 6], но эффект гормонального лечения является непродолжительным и у большинства пациентов через 18–24 мес. развивается прогрессирование заболевания, а в течение 5 лет у 10–20 % – кастрационно-резистентная стадия, что требует системного лечения [7–9]. Причиной формирования кастрационно-резистентного рака предстательной железы (КРРПЖ) является нарушение регуляции андрогенных рецепторов (АР) и потеря зависимости опухолевых клеток от концентрации тестостерона, что обусловлено развитием в них мутаций, приводящих к изменению структуры и функциональной активности. Возникновение мутаций в 4–8 экзонах гена, кодирующего лигандсвязывающий домен, приводит к многократному повышению чув-

ствительности АР, их гиперактивации. Также возможен и лиганд-независимый путь развития активации АР, за счет различных факторов роста и цитокинов, приводящих в 1–2 % случаев к амплификации гена АР. Подобные изменения в АР приводят к тому, что опухоль самостоятельно синтезирует андрогены и стимулирует свой рост по принципу интракринального роста. Интракринальный синтез андрогенов продолжается даже при кастрационных значениях тестостерона, поэтому очень важным при лечении КРРПЖ является подавление синтеза андрогенов до минимума, насколько это возможно [10–13]. Как правило, наступление кастрационно-резистентной стадии заболевания РПЖ ассоциировано с плохим прогнозом для жизни пациента. Медиана выживаемости больных КРРПЖ определяется временем от 9 до 30 мес. и во многом зависит от распространенности, степени злокачественности опухоли, исходного общего состояния больных, а особенно выбора опции лечения в 1-й линии терапии РПЖ [14]. Появление признаков прогрессирования РПЖ при проведении кастрационной терапии свидетельствует о переходе заболевания в кастрационно-резистентную форму.

Согласно рекомендациям Европейской Ассоциации урологов 2015 г., КРРПЖ определяется как наличие кастрационного уровня тестостерона сыворотки (менее 1,7 нмоль/л или 50 нг/дл) и определяет три последовательных повышения уровня ПСА с разницей минимум в одну неделю, из них два повышения на 50 % выше надира, с последующим уровнем ПСА > 2 нг/мл; с радиологическим прогрессированием: появление 2 и более костных поражений по результатам сцинтиграфии или увеличение зоны поражения мягких тканей по критериям RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors – критерии оценки ответа солидных опухолей) [15]

С учетом изложенного, очевидно, что лечение КРРПЖ является сложной и актуальной проблемой, тактика ведения больных данной категории вызывает большие разногласия среди ученых и клиницистов, так как эффективность терапии остается еще недостаточной. В настоящее время созданы новые лекарственные препараты, воздействующие на молекулярные механизмы роста опухоли, призванные увеличить общую выживаемость пациентов, повышать качество жизни, вызывать регрессию со стороны пораженных лимфатических узлов и первичной опухоли в предстательной железе, стабилизацию костных метастазов, снижение уровня ПСА [16, 17], но нет единого мнения экспертов о выборе и последовательности назначения лекарственного препарата в 1-й линии терапии пациентов КРРПЖ в метастатической стадии. В настоящем исследовании показана эффективность применения препаратов доцетаксел и антиандрогенов

нового поколения – энзалутамид, абиратерон ацетат, – комбинированных режимов лечения у больных метастатическим КРРПЖ в 1-й линии терапии.

Цель исследования: оценить результаты лечения первой линии лечения у больных мКРРПЖ.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

На базе Тамбовского областного онкологического клинического диспансера проведен ретроспективный анализ 25 пациентов КРРПЖ в период с июля 2014 г. по июль 2021 г. (84 мес.) методом случайной выборки. Оценка проводилась в августе 2021 г. У всех пациентов на момент начала лечения была зарегистрирована метастатическая стадия КРРПЖ согласно ее характеристикам. Перед включением в исследование с целью определения распространенности процесса больные обследованы согласно стандартам Клинических рекомендаций по РПЖ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 2021 г. Выполнялись обязательные лабораторные исследования ПСА, уровень щелочной фосфатазы (метастазы в кости), инструментальные диагностические исследования – трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ), мульти-

спиральная магнитно-резонансная томография (мМРТ) с использованием системы Pi-RADS, компьютерная томография с контрастированием (КТ) грудной и брюшной полости, сканирование костей, морфологическая верификация, позитронно-эмиссионная томография всего тела (ПЭТ/КТ) с галлий-ПСМА или с холином с целью выявления причин кастрационной резистентности. Исходные данные представлены в табл. 1. Выборка пациентов включала мужчин, средний возраст которых составил 63 года (49–74 года). Среднее значение уровня ПСА – 63,7 нг/мл (5,5–512 нг/мл).

Пациенты распределены по группам индекса Глисона (градирующая группа ISUP), статуса первичного обращения, вида проведенного лечения до стадии метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы (мКРРПЖ). В отобранной группе преобладали пациенты высокого (32 %) и умеренного риска прогрессирования (20 %). У подавляющего большинства пациентов (80 %) имел место метастатический процесс (метастазы в лимфоузлах, костях, сочетанное поражение – лимфоузлы и кости). Первичное лечение получали как в лечебных учреждениях Тамбовской области, так и в Федеральных центрах России. Все пациенты до развития и во время

Таблица 1. Исходные данные пациентов (n = 25)
Table 1. Initial data on patients (n = 25)

Характеристика / Characteristics	Значение / Value	
	Абс. / Abs.	Отн. / Rel.
Глисон – 2–6. Грейд 1 / Gleason – 2–6. Grade 1	4	16 %
Глисон – 7 (3 + 4). Грейд 2 / Gleason – 7 (3 + 4). Grade 2	5	20 %
Глисон – 7 (4 + 3). Грейд 3 / Gleason – 7 (4 + 3). Grade 3	4	16 %
Глисон – 8 (4 + 4, 3 + 5, 5 + 3). Грейд 4 / Gleason – 8 (4 + 4, 3 + 5, 5 + 3). Grade 4	1	4 %
Глисон – 9–10. Грейд 5 / Gleason – 9–10. Grade 5	8	32 %
Аденокарцинома + протоковый рак / Adenocarcinoma + ductal cancer	3	12 %
Без метастазов / Zero metastases	5	20 %
Метастазы в лимфоузлы / Metastases to lymph nodes	8	32 %
Метастазы в кости / Metastases to bones	4	16 %
Смешанные метастазы в лимфоузлы и кости / Mixed metastases to lymph nodes and bones	8	32 %
Хирургическое лечение / Surgical treatment	7	28 %
Комбинированное лечение / Combined treatment	8	32 %
Андрогендепривационная терапия / Androgen deprivation therapy	10	40 %
1–2 стадия / Stages 1–2	6	24 %
3 стадия / Stage 3	9	36 %
4 стадия / Stage 4	10	40 %

развития кастрационной резистентности получали андрогендепривационную терапию (АДТ) в прерывистом режиме под контролем уровня тестостерона и ПСА. При наличии метастазов в костях – бисфосфонаты. В настоящее время для лечения пациентов с мКРРПЖ нет установленной последовательности назначения препаратов, поэтому выбор терапии определялся состоянием пациента, клиническим течением заболевания, предпочтением пациента в соответствии клинических рекомендаций по РПЖ.

Причины возникновения кастрационной резистентности определялись в соответствии с клиническими рекомендациями Европейской ассоциации урологов 2015 г.: при кастрационных значениях тестостерона проводили 3-кратное измерение уровня ПСА с разрывом в 1 неделю, сканирование костей, ПЭТ/КТ всего тела с фтордезоксиглюкозой, галий ПСМА или холином. Эффективность проводимого лечения оценивалась по критериям RECIST 1.1 [18] после проведения лечения 3 курсов и более лекарственным препаратом. После каждого курса комбинированной терапии, осуществлялся гематологический контроль, определялся уровень ПСА сыворотки крови. С целью контроля над метастатическим процессом – сканирование костей 1 раз в 6 месяцев, ПЭТ/КТ всего тела, МРТ малого таза с контрастированием – 1 раз в 3 месяца. При положительном ответе на проводимую комбинированную терапию продолжали до момента прогрессирования заболевания. Положительным ответом считалось снижение или стабилизация уровня ПСА, отсутствие болевого синдрома, отсутствие прогрессирования по данным сканирования костей и ПЭТ/КТ исследования всего тела. Время до прогрессирования и время наступления кастрационно-резистентной стадии определялось от даты начала лечения. Для частичного и полного ответа отсчет определялся от начала лечения. Полный эффект измеряли временем наступления до появления первых признаков прогрессирования. Общая выживаемость временем начала лечения до последнего визита пациента к врачу. Статистическая обработка и иллюстрация результатов с помощью стандартного пакета программ SPSS, Statistica 2.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На момент включения в исследование и первичной диагностики РПЖ у 80 % больных имел место метастатический процесс: 32 % – метастазы в лимфоузлы, 16 % – метастазы в кости, 32 % – метастазы в лимфоузлы и кости. Значительную долю (64 %) составили пациенты высокого риска прогрессирования. Большинство (40 %) получили гормональную терапию в целях медикаментозной кастрации, которая проводилась в течение всего периода наблюдения.

В ходе клинического наблюдения больных определены причины, приведшие к развитию мКРРПЖ: 11 (44 %) – метастазы в кости, 9 (36 %) – кости + лимфатические лимфоузлы, 3 (12 %) – лимфатические лимфоузлы, 1 (4 %) – висцеральные метастазы. 80 % пациентов имели изолированные метастазы в кости и сочетание кости + лимфоузлы, а также время наступления мКРРПЖ от стадии и первичного лечения (табл. 2). Расчет времени наступления мКРРПЖ проводился по каждому больному в соответствии со стадией заболевания и проведенным лечением.

Из полученных данных видно, что 7 (28 %) из всей группы пациентов, получили хирургическое лечение с наибольшим периодом времени наступления мКРРПЖ локализованных 1–2 стадий – 58 мес. Из 10 (40 %) больных, получивших гормональное лечение, наибольшее время наступления мКРРПЖ так же в 1–2 стадии заболевания и составило 77 мес.

Группа больных 3 стадией заболевания составила 9 (36 %) случаев, среди которых – 1 (4 %) после хирургического лечения в объеме радикальная простатэктомия, 4 (16 %) получили гормональное лечение и 4 (16 %) – комбинированную терапию с временем наступления мКРРПЖ – 55 мес., 58 мес. и 44 мес. соответственно.

Из 10 (40 %) пациентов с 4 стадией заболевания 3 (12 %) перенесли радикальную простатэктомию (РПЭ), 3 (12 %) больных получили гормональную терапию – агонисты ЛГРГ, 4 (16 %) – комбинированное лечение: 3 пациента – агонисты ЛГРГ + доцетаксел, 1 пациент – агонисты ЛГРГ + аденомэктомия. Время наступления мКРРПЖ 54 мес., 20 мес. и 30 мес. соответственно по виду полученного лечения.

Распределение от вида лечения в группе локализованного рака поровну: хирургическое – у 3 (12 %), также гормональное – в 3 (12 %) случаях. Анализ данных показал значительное преимущество времени наступления мКРРПЖ в подгруппе гормонального лечения (на 16 мес.). Причиной тому является умеренная группа риска 6 и 7 (3 + 4) по Глисон, а в группе хирургического лечения больной 1 (4 %), перенесший аденомэктомию со сложной формой гистологического строения рака (аденокарцинома + протоковый рак). Значительно длительный период наступления прогрессирования заболевания пациента после орхидэктомии можно объяснить благоприятной прогностической группой – Грейд 1.

При анализе времени наступления прогрессирования пациентов 3 стадии заболевания очевидно, что периоды развития мКРРПЖ значительно больше в подгруппе гормонального лечения, что связано с применением АДТ в прерывистом режиме, поэтому данный режим следует рассматривать как фактор увеличения общей выживаемости больных в 3 стадии заболевания, что и было доказано в исследовании SWOG 9346 [19].

При сравнительной оценке данных времени прогрессирования 4 стадии заболевания видно, что подгруппы пациентов как хирургического лечения, так и гормональной терапии одинаковы – 3 (12 %), подгруппа комбинированного лечения – 4 (16 %). Наибольший период времени мКРРПЖ – 54 мес. достигнут в подгруппе хирургического лечения, при этом следует отметить, что диагноз устанавливался по патологоанатомической стадии, при этом метастатическое поражение лимфоузлов было незначительным: в 1 случае – поражение одного лимфоузла, в 2 случаях – поражение двух лимфоузлов. Характер метастатического поражения оценен как микрометастазы: отсутствие выхода за капсулу лимфатических узлов.

Среднее время развития мКРРПЖ в группе хирургического лечения – 7 (28 %) при локализованной стадии составило 58 мес., 3 стадии – 55 мес., и 4 стадии – 54 мес., где существенного отличия не выявлено.

В группе гормонального лечения локализованной стадии – 77 мес., 3 – стадии 58 мес., 4 стадии – 20 мес. – значительное преимущество при локализованной стадии.

В группе комбинированного лечения 3 стадия – 44 мес., 4 стадия – 30 мес. на 14 мес. больше, чем при 3 стадии заболевания.

Таким образом, с учетом данных проведенного исследования, в клинической практике для увеличения

периода времени без прогрессирования и развития мКРРПЖ, необходимо оценивать факторы прогноза течения заболевания, которые определяются как точное стадирование, определять и планировать наиболее подходящий для больного вариант лечения, использовать второе мнение для уточнения гистологического строения опухоли в сомнительных случаях, определять прогностическую группу ISUP Грейд, назначать лечение в соответствии с клиническими рекомендациями по РПЖ, учитывать ответ уровня ПСА на проводимое лечение.

В таблице 3 показаны результаты лечения пациентов в проведенном клиническом наблюдении.

Анализ данных показал, что из группы пациентов ($n = 11$), имеющих метастазы в кости, 3 (12 %) получили доцетаксел с эффектом стабилизации, у 1 (4 %) пациента, имеющего метастатическое поражение костей и лимфоузлов, также отмечена стабилизация, у 2 (8 %) произошло прогрессирование заболевания.

2 (8 %) пациента получили энзалутамид с эффективностью стабилизации в обеих случаях. 5 (20 %) – абиратерон, более половины пациентов – 3 (12 %) – ответили на лечение частичным ответом и стабилизацией. 1 (4 %) – комбинированное лечение (энзалутамид + бетарадиотерапия) со стабилизацией заболевания.

Наилучшая эффективность была выявлена у энзалутамида и абиратерона.

Таблица 2. Время наступления мКРРПЖ от стадии и методов первичного лечения
Table 2. Time of onset of mCRPC depends on the stage and methods of primary treatment

Характеристика / Characteristics	Стадия / Stage			Время наступления мКРРПЖ (мес) / mCRPC onset time (mon.)		
	1–2 ст. / 1–2 st.	3 ст. / 3 rd st.	4 ст. / 4 th st.	1–2 ст. / 1–2 st.	3 ст. / 3 rd st.	4 ст. / 4 th st.
Радикальная простатэктомия / Radical prostatectomy	$n = 2$ (8 %)	$n = 1$ (4 %)	$n = 3$ (12 %)	61	55	54
Аденомэктомия / Adenomectomy	$n = 1$ (4 %)	–	–	52	–	–
Среднее значение / Average value	–	–	–	58	55	54
Орхидэктомия / Orchidectomy	$n = 1$ (4 %)	–	–	120	–	–
АДТ-антиандрогены / ADT-anti-androgens	$n = 1$ (4 %)	–	–	57	–	–
АДТ-агонисты ЛГРГ / ADT-agonists of LHRH	$n = 1$ (4 %)	$n = 4$ (16 %)	$n = 3$ (12 %)	55	58	20
Среднее значение / Average value	–	–	–	77	58	20
АДТ + доцетаксел / ADT + docetaxel	–	–	$n = 3$ (12 %)	–	–	21
АДТ + лучевая терапия / ADT + radiational therapy	–	$n = 4$ (16 %)	–	–	44	–
АДТ + аденомэктомия / ADT + adenomectomy	–	–	$n = 1$ (4 %)	–	–	56
Среднее значение / Average value	–	–	–	–	44	30

Таблица 3. Клиническая эффективность и режимы проведенной терапии у больных КРПЖ в зависимости от характера метастазирования (n= 25)
Table 3. Clinical efficacy and treatment regimens in patients with mCRPC, depending on the type of metastasis (n= 25)

Показатель критерии RECIST 1.1 (ответ) / RECIST 1.1 (response) criterion indication	Доцетаксел + АДТ (75 мг/м ²) / Docetaxel + ADT (75mg/m ²)		Энзалутамид + АДТ (160 мг в сутки) / Enzalutamide + ADT (160 mg per day)		Абиратерон + АДТ (1000 мг + преднизолон 5 мг в сутки) / Abiraterone + ADT (1000 mg + prednisone 5 mg per day)		Комбинированное лечение / Combined treatment					
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Полный / Complete	6	24	7	28	10	40	1	4	1	4	1	4
Частичный / Partial	лимфатические узлы / lymph nodes	-	-	-	-	-	-	1	4	-	-	-
	висцеральные / visceral	-	-	-	-	1	4	-	-	-	-	-
	кости / bones	-	-	-	-	1	4	-	-	-	-	-
Стабилизация / Stabilisation	лимфатические узлы / lymph nodes	-	-	1	4	-	-	-	-	-	-	-
	кости + лимфатические узлы / bones + lymph nodes	-	-	2	8	-	-	-	-	-	-	-
	кости / bones	1	4	2	8	2	8	-	-	-	1	4
Прогрессирование / Progression	лимфатические узлы / lymph nodes	1	4	1	4	1	4	-	-	-	-	-
	кости + лимфатические узлы / bones + lymph nodes	2	8	-	-	2	8	-	-	-	-	-
	висцеральные / visceral	-	-	-	-	1	4	-	-	-	-	-

Из 9 (36 %) пациентов, имеющих метастатическое поражение костей и лимфоузлов – 3 пациента получили доцетаксел, 3 – энзалутамид, 3 – абиратерон. Лучший ответ в виде стабилизации и частичного ответа – у группы больных, получивших энзалутамид.

Среди пациентов с метастазами в лимфоузлы ($n = 3$ (12 %)) 1 пациент получил комбинированное лечение (лимфаденэктомия + энзалутамид) с эффективностью полного ответа, и 2 больных – энзалутамид с последующей стабилизацией заболевания.

2 (8 %) пациента, имеющих метастазы в печень и висцеральную плевру, получили энзалутамид и абиратерон соответственно с эффектом стабилизации в печени и полного ответа со стороны метастатического поражения плевры.

К завершению исследования умерли 2 (8 %) пациента от прогрессирования рака предстательной железы.

ОБСУЖДЕНИЕ

Увеличение продолжительности жизни и улучшение ее качества, снижение риска смерти являются ключевыми критериями лечения группы пациентов КРРПЖ как в метастатической, так и неметастатической стадии заболевания. В проведенном исследовании показано, что важным является выбор первичного лечения (как только установлен диагноз и стадия заболевания.) Отказ от радикальных методов лечения в первой линии приводит к прогрессированию заболевания и формированию КРРПЖ, а соблюдение режимов лечения в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению РПЖ увеличивает время до прогрессирования заболевания и продолжительность жизни пациентов. Эффективность доцетаксела (6 курсов) в комбинации с АДТ доказана в исследовании CHAARTED у больных мГЧРПЖ (метастатический гормоночувствительный рак предстательной железы) [20]. Данная комбинация позволила увеличить общую выживаемость (ОВ) на 16,8 мес. (отношение рисков (ОР) 0,63; 95 % – доверительный интервал (ДИ) 0,50–0,79; $p < 0,001$) особенно в группе больных с высокой метастатической нагрузкой, а результаты исследования STAMPEDE показали преимущество комбинации АДТ и доцетаксела в отношении ОВ пациентов как с мГЧРПЖ, так и неметастатическим РПЖ группы высокого риска прогрессирования [21].

Энзалутамид-препарат с гормональным механизмом действия, показал высокую эффективность в лечении метастатического кастрационно-резистентного РПЖ. Исследование PREVAIL включало 1717 пациентов с мКРРПЖ, ранее не получавших химиотерапию и показало значимое улучшение выживаемости без прогрессии (ОР: 0,186; ДИ: 0,15–0,23, $p < 0,0001$) и ОВ (ОР: 0,706; ДИ: 0,6–0,84, $p < 0,001$) [22]. Сниже-

ние уровня ПСА > 50 % наблюдалось у 78 % пациентов [22]. Энзалутамид также сравнивали с бикалутамидом в дозе 50 мг в сутки 2 фазы TERRAIN, где показано значимое увеличение ВБП (15,5 мес. по сравнению с 5,8 мес., ОР: 0,44, $p < 0,0001$) в пользу энзалутамида [23].

Абиратерон является препаратом, рекомендованным для терапии пациентов с метастатическим КРРПЖ в первой линии. Оценка эффективности проводилась в исследовании 3-й фазы COU-AA-302, в котором 1088 больных с мКРРПЖ с бессимптомным течением разделили на группы с использованием абиратерона ацетата и плацебо. Обе группы получали преднизолон. Определялась ОВ и ВБП. При медиане наблюдения 22,2 мес. отмечалось статически значимое преимущество в выживаемости без прогрессирования (медиана – 16,5 мес. против 8,2 мес., ОР: 0,52, $p < 0,001$) при терапии абиратероном ацетат, а на момент окончания анализа данных – 49,2 мес., конечная точка ОВ лучше в группе данного препарата (34,7 мес. по сравнению с 30,3 мес., ОР: 0,81, 95 %; ДИ: 0,70–0,93; $p = 0,0033$) [24].

Наряду с вышеуказанными препаратами (Доцетаксел, Энзалутамид, Абиратерон) лечебной опцией мКРРПЖ является применение радионуклеидной терапии. Тропные к костной ткани изотопы изучались в клинических исследованиях как средство купирования боли при костных метастазах. В клинической практике применяются стронций 89 и самарий 153. Это изотопы с бета излучением, длинным пробегом частиц, имеющие свойство поражать костный мозг. В ряде случаев могут приводить к тяжелым последствиям в виде гематологической токсичности. Альфа-частицы отличаются от бета-частиц меньшей длиной пробега и поэтому концентрируются только в метастатических очагах костной ткани, вызывая лечебный эффект. Таким препаратом является радий хлорид ^{223}Ra , который изучался в исследовании 3 фазы ALSYMCA у больных с КРРПЖ. Было показано значительное увеличение ОВ у пациентов мКРРПЖ и костными метастазами при лечении радием 223 по сравнению с группой плацебо. В группе радия хлорида ^{223}Ra ОВ составила 14,9 мес., в группе плацебо 1–1,3 мес. – на 3,6 мес. больше. (ОР – 0,7, 95 %; ДИ, $p < 0,001$) [25].

Одной из причин прогрессирования заболевания и наступления стадии КРРПЖ может быть лимфогенное прогрессирование после проведенного радикального лечения, связанного с развитием олигометастатического процесса в лимфоузлах, при этом частота маркерного прогрессирования достигает 27–53 %, применение хирургического лечения (лимфаденэктомия) метода лечения позволяет увеличить время назначения ГТ (гормонотерапии) и, в ряде случаев, полностью отказаться от ее проведения. В 2016 г. опу-

бликованы данные исследования 3 центров – МНИОИ им П. А. Герцена, НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова и РНЦРХТ. В них включены 57 пациентов. Было показано, что у отобранных больных спасительная лимфаденэктомия может быть эффективным методом лечения, увеличивающим период до назначения ГТ, а у 23,4 % больных помогло добиться стабилизации заболевания [26].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показало причины возникновения мКРРПЖ, среди которых наибольший процент (44 %) составили пациенты, имеющие метастазы в кости, а также эффективность первой линии лечения, которые получили пациенты. Опре-

делено среднее время наступления кастрационной резистентности. Наибольший период среднего времени наступления мКРРПЖ (77 мес.) достигнут в группе локализованных стадий, получивших гормональное лечение. Чтобы увеличить время наступления мКРРПЖ, следует учитывать точное стадирование заболевания, гистологическое строение опухоли, группу ISUP Грейд. Наилучшую эффективность лечения показал антиандроген нового поколения – энзалутамид, – как в монорежиме, так и в комбинированном варианте лечения. С учетом полученных данных возможно определять время наступления мКРРПЖ и планировать эффективное лечение первой линии, основной целью которого, является увеличение продолжительности жизни пациентов.

Список источников

1. Костин А. А., Кульченко Н. Г., Толкачев А. О. Прогнозирование развития рака предстательной железы. Мультидисциплинарный подход. Вестник медицинского института “РЕАВИЗ”: реабилитация, врач и здоровье. 2017;1(25):60–67.
2. Костин А. А., Кульченко Н. Г., Толкачев А. О. Рак предстательной железы. Принципы ранней диагностики. Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2016;4:68–76.
3. Состояние онкологической помощи населения России в 2019 году. Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А.О.Шахзадова. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2020, 236 с. Доступно по: https://glavonco.ru/cancer_register/Помощь%202019.pdf. Дата обращения: 17.02.2023.
4. Злокачественные новообразования в России в 2019 году. Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020, 252 с. Доступно по: https://glavonco.ru/cancer_register/Забол_2019_Электр.pdf. Дата обращения: 17.02.2023.
5. Рак предстательной железы. Клинические рекомендации. Одобрено на заседании научно-практического совета Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол от 25.12.2020 № 17-4/4884). Доступно по: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2021/02/rpzh.pdf>. Дата обращения: 17.02.2023.
6. Алексеев Б. Я., Ньюшко К. М. Интермиттирующая гормональная терапия у больных раком предстательной железы. Онкоурология. 2009;5(4):7–12.
7. Павлов А. Ю., Гафанов Р. А., Цыбульский А. Д., Фастовец С. В., Кравцов И. Б. Современная стратегия лекарственной терапии метастатического и кастрационно-резистентного рака предстательной железы. РМЖ. 2016;8:476–479.
8. Матвеев В. Б., Халмурзаев О. А., Евсюкова О. И. Международный опыт применения олапариба при метастатическом кастрационно-резистентном раке предстательной железы. Обзор литературы. Онкоурология. 2020;16(4):197–206. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2020-16-4-197-206>
9. Kirby M, Hirst C, Crawford ED. Characterising the castration-resistant prostate cancer population: a systematic review. Int J Clin Pract. 2011 Nov;65(11):1180–1192. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2011.02799.x>
10. Locke JA, Guns ES, Lubik AA, Adomat HH, Hendy SC, Wood CA, et al. Androgen levels increase by intratumoral de novo steroidogenesis during progression of castration-resistant prostate cancer. Cancer Res. 2008 Aug 1;68(15):6407–6415. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-07-5997>
11. Mitsitades N, Schultz N, Taylor BS, Hiernymus H, Satagopan H, Scardino JP, et al. Prostate cancer Genome Project Group. Increased expression of androgen receptor (AR) and enzymes involved in androgen synthesis in metastatic prostate cancer: Targets for novel personalized therapies. J Clin Oncol. 2009;27 (Suppl.): 15s; abstr. 5002.
12. Montgomery RB, Mostaghel EA, Vessella R, Hess DL, Kalhorn TF, Higano CS, et al. Maintenance of intratumoral androgens in metastatic prostate cancer: a mechanism for castration-resistant tumor growth. Cancer Res. 2008 Jun 1;68(11):4447–4454. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-08-0249>
13. Stanbrough M, Bubley GJ, Ross K, Golub TR, Rubin MA, Penning TM, et al. Increased expression of genes converting adrenal androgens to testosterone in androgen-independent prostate cancer. Cancer Res. 2006 Mar 1;66(5):2815–2825. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-05-4000>

14. Halabi S, Small EJ, Kantoff PW, Kattan MW, Kaplan EB, Dawson NA, et al. Prognostic model for predicting survival in men with hormone-refractory metastatic prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2003 Apr 1;21(7):1232–1237. <https://doi.org/10.1200/jco.2003.06.100>. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2004 Aug 15;22(16):3434
15. Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology Guidelines on Prostate Cancer 2015. Доступно по: https://www.researchgate.net/publication/274064386_European_Association_of_Urology_Guidelines_on_Prostate_Cancer_2015. Дата обращения: 17.02.2023.
16. Гарин А. М. Доцетаксел (Таксотер) в практике лечения злокачественных опухолей. М.: Клевер Принт; 2003, с. 88–94.
17. Kish JA, Bukkatnam R, Palazzo F. The treatment challenge of hormone-refractory prostate cancer. *Cancer Control*. 2001 Nov-Dec;8(6):487–495. <https://doi.org/10.1177/107327480100800603>
18. Методические рекомендации по применению критериев ответа солидных опухолей на химиотерапевтическое лечение (recist 1.1). М., 2018. Доступно по: https://tele-med.ai/biblioteka-dokumentov/primeneniye_kriteriyev_otveta_solidnykh_opukholey_na_khimioterapevticheskoye_lecheniye_recist_11. Дата обращения: 17.02.2023.
19. Hussain M, Tangen CM, Higano C, Schelhammer PF, Faulkner J, Crawford ED, et al.; Southwest Oncology Group Trial 9346 (INT-0162). 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>
20. Kyriakopoulos CE, Chen YH, 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 Apr 10;36(11):1080–1087. <https://doi.org/10.1200/jco.2017.75.3657>
21. 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](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(15)01037-5)
22. Graff JN, Baciarello G, Armstrong AJ, Higano CS, Iversen P, Flaig TW, et al. Efficacy and safety of enzalutamide in patients 75 years or older with chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer: results from PREVAIL. *Ann Oncol*. 2016 Feb;27(2):286–294. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv542>
23. Shore ND, Chowdhury S, Villers A, Klotz L, Siemens DR, Phung D, et al. Efficacy and safety of enzalutamide versus bicalutamide for patients with metastatic prostate cancer (TERRAIN): a randomised, double-blind, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2016 Feb;17(2):153–163. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(15\)00518-5](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(15)00518-5)
24. Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, Saad F, Mulders PF, Sternberg CN, et al.; COU-AA-302 Investigators. 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 Feb;16(2):152–160. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(14\)71205-7](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(14)71205-7)
25. Hoskin P, Sartor O, O’Sullivan JM, Johannessen DC, Helle SI, Logue J, et al. Efficacy and safety of radium-223 dichloride in patients with castration-resistant prostate cancer and symptomatic bone metastases, with or without previous docetaxel use: a prespecified subgroup analysis from the randomised, double-blind, phase 3 ALSYMPCA trial. *Lancet Oncol*. 2014 Nov;15(12):1397–1406. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(14\)70474-7](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(14)70474-7)
26. Алексеев Б. Я., Ньюшко К. М., Рева С. А., Носов А. К., Прохоров Д. Г., Андабеков Т. Т., и др. Спасительная лимфоденэктомия у больных с лимфогенным прогрессированием рака предстательной железы после проведенного радикального лечения: результаты многоцентрового исследования. *Онкоурология*. 2016;12(4):70–80. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2016-12-4-70-80>

References

1. Kostin AA, Kulchenko NG, Tolkachev AO. Forecasting the development of cancer of prostate. multidisciplinary approach. *Bulletin of the Medical Institute “REAVIZ” (Rehabilitation, Doctor and Health)*. 2017;1(25):60–67. (In Russ.).
2. Kostin AA, Kulchenko NG, Tolkachev AO. Prostate cancer. principles of early diagnosis. *RUDN Journal of Medicine*. 2016;4:68–76. (In Russ.).
3. The state of oncological care of the Russian population in 2019. Edited by A. D. Kaprin, V. V. Starinsky, A. O. Shakhzadova. Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation; 2020, 236 p. (In Russ.). Available at: https://glavonco.ru/cancer_register/Помощь%202019.pdf. Accessed: 17.02.2023.
4. Malignant neoplasms in Russia in 2019 (morbidity and mortality). Edited by Kaprin AD, Starinsky VV, Petrova GV. Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, 2020, 252 p. (In Russ.). Available at: https://glavonco.ru/cancer_register/Забол_2019_Электр.pdf. Accessed: 17.02.2023.

5. Prostate cancer. Clinical recommendations. Approved at the meeting of the Scientific and Practical Council of the Ministry of Health of the Russian Federation (protocol from 12/25/2020 № 17-4/4884). (In Russ.). Available at: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2021/02/rpzh.pdf>. Accessed: 17.02.2023.
6. Alekseyev BYa, Nyushko KM. Intermittent hormone therapy in patients with prostate cancer. *Cancer Urology*. 2009;5(4):7–12. (In Russ.).
7. Pavlov A. Yu., Agafonov R. A., Tsybulsky A.D., Fastovets S. V., Kravtsov I. B. Modern strategy of drug therapy of metastatic and castration-resistant prostate cancer. *RMJ (Russian Medical Journal)*. 2016;8:476–479. (In Russ.).
8. Matveev VB, Khalmurzaev OA, Evsyukova OI. International experience of using olaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer: literature review. *Cancer Urology*. 2020;16(4):197–206. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2020-16-4-197-206>
9. Kirby M, Hirst C, Crawford ED. Characterising the castration-resistant prostate cancer population: a systematic review. *Int J Clin Pract*. 2011 Nov;65(11):1180–1192. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2011.02799.x>
10. Locke JA, Guns ES, Lubik AA, Adomat HH, Hendy SC, Wood CA, et al. Androgen levels increase by intratumoral de novo steroidogenesis during progression of castration-resistant prostate cancer. *Cancer Res*. 2008 Aug 1;68(15):6407–6415. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-07-5997>
11. Mitsitades N, Schultz N, Taylor BS, Hiernymus H, Satagopan H, Scardino JP, et al. Prostate cancer Genome Project Group. Increased expression of androgen receptor (AR) and enzymes involved in androgen synthesis in metastatic prostate cancer: Targets for novel personalized therapies. *J Clin Oncol*. 2009;27 (Suppl.): 15s; abstr. 5002.
12. Montgomery RB, Mostaghel EA, Vessella R, Hess DL, Kalthorn TF, Higano CS, et al. Maintenance of intratumoral androgens in metastatic prostate cancer: a mechanism for castration-resistant tumor growth. *Cancer Res*. 2008 Jun 1;68(11):4447–4454. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-08-0249>
13. Stanbrough M, Bubley GJ, Ross K, Golub TR, Rubin MA, Penning TM, et al. Increased expression of genes converting adrenal androgens to testosterone in androgen-independent prostate cancer. *Cancer Res*. 2006 Mar 1;66(5):2815–2825. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-05-4000>
14. Halabi S, Small EJ, Kantoff PW, Kattan MW, Kaplan EB, Dawson NA, et al. Prognostic model for predicting survival in men with hormone-refractory metastatic prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2003 Apr 1;21(7):1232–1237. <https://doi.org/10.1200/jco.2003.06.100>. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2004 Aug 15;22(16):3434
15. Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology Guidelines on Prostate Cancer 2015. Available at: https://www.researchgate.net/publication/274064386_European_Association_of_Urology_Guidelines_on_Prostate_Cancer_2015. Accessed: 17.02.2023.
16. Garin A.M. Docetaxel (Taxotere) in the practice of treatment of malignant tumors. Moscow: “Klever Print” Publ.; 2003, pp. 88-94. (In Russ.).
17. Kish JA, Bukkapatnam R, Palazzo F. The treatment challenge of hormone-refractory prostate cancer. *Cancer Control*. 2001 Nov-Dec;8(6):487–495. <https://doi.org/10.1177/107327480100800603>
18. Methodological recommendations on the application of criteria for the response of solid tumors to chemotherapeutic treatment (RECIST 1.1). Moscow, 2018. (In Russ.). Available at: https://tele-med.ai/biblioteka-dokumentov/primeneniye_kriteriyev_otveta_solidnykh_opukholey_na_khimioterapevticheskoye_lecheniye_recist_11. Accessed: 17.02.2023.
19. Hussain M, Tangen CM, Higano C, Schelhammer PF, Faulkner J, Crawford ED, et al.; Southwest Oncology Group Trial 9346 (INT-0162). 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>
20. Kyriakopoulos CE, Chen YH, 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 Apr 10;36(11):1080–1087. <https://doi.org/10.1200/jco.2017.75.3657>
21. 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](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(15)01037-5)
22. Graff JN, Baciarello G, Armstrong AJ, Higano CS, Iversen P, Flaig TW, et al. Efficacy and safety of enzalutamide in patients 75 years or older with chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer: results from PREVAIL. *Ann Oncol*. 2016 Feb;27(2):286–294. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv542>
23. Shore ND, Chowdhury S, Villers A, Klotz L, Siemens DR, Phung D, et al. Efficacy and safety of enzalutamide versus bicalutamide for patients with metastatic prostate cancer (TERRAIN): a randomised, double-blind, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2016 Feb;17(2):153–163. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(15\)00518-5](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(15)00518-5)
24. Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, Saad F, Mulders PF, Sternberg CN, et al.; COU-AA-302 Investigators. 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 Feb;16(2):152–160. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(14\)71205-7](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(14)71205-7)

25. Hoskin P, Sartor O, O’Sullivan JM, Johannessen DC, Helle SI, Logue J, et al. Efficacy and safety of radium-223 dichloride in patients with castration-resistant prostate cancer and symptomatic bone metastases, with or without previous docetaxel use: a prespecified subgroup analysis from the randomised, double-blind, phase 3 ALSYMPCA trial. *Lancet Oncol.* 2014 Nov;15(12):1397–1406. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(14\)70474-7](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(14)70474-7)
26. Alekseev BY, Nyushko KM, Reva SA, Nosov AK, Prokhorov DG, Andabekov TT, et al. Salvage lymphadenectomy in patients with lymphogenic prostate cancer progression after radical treatment: results of a multicenter study. *Cancer Urology.* 2016;12(4):70–80. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2016-12-4-70-80>

Информация об авторах:

Березин Пётр 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 клинико-экспертной работе ГБУЗ «Тамбовский областной онкологический клинический диспансер», г. Тамбов, Российская Федерация; заведующий кафедрой онкологии ФБГОУ ВО «Тамбовский государственный университет им. Г. Р. Державина», г. Тамбов, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4045-1247>, SPIN: 3576-3592, AuthorID: 632250

Information about authors:

Petr G. Berezin ✉ – MD, Oncourologist, Tambov Regional Oncological Clinical Dispensary, Tambov, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3229-6884>, SPIN: 5445-4506, AuthorID: 1084266

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

Andrei A. Ivannikov – Chief Substitute of Medical Office, Tambov Regional Oncological Clinical Dispensary, Tambov, Russian Federation

Nikolai A. Ognerubov – Dr. Sci. (Med.), Chief Physician Substitute for Clinical and Expert Work, Tambov Regional Oncological Clinical Dispensary, Tambov, Russian Federation; Chief of Oncological Department, Derzhavin Tambov State University, Tambov, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4045-1247>, SPIN: 3576-3592, AuthorID: 632250

Вклад авторов:

Березин П. Г. – концепция исследования, написание текста статьи, анализ данных;
Милованов В. В. – анализ результатов исследования;
Иванников А. А. – помощь в организации диагностических исследований с целью оценки результатов;
Огнерубов Н. А. – научное редактирование текста рукописи.

Contribution of the authors:

Berezin P. G. – research concept, article writing, data analysis;
Milovanov V. V. – analysis of research results;
Ivannikov A. A. – assistance in the organization of diagnostic studies in order to assess the results;
Ognerubov N. A. – scientific editing of the text of the manuscript.