



КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ КАСТРАЦИОННО-РЕЗИСТЕНТНЫМ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ПРОЖИВАЮЩИХ В ТАМБОВСКОЙ ОБЛАСТИ

П. Г. Березин¹✉, В. В. Милованов¹, А. А. Иванников¹, В. А. Кулешов², К. М. Ньюшко³

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

2. Городская больница им. С. С. Брюхоненко, г. Мичуринск, Российская Федерация

3. Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии им. Н. А. Лопаткина – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация

✉ berezinpetr@yandex.ru

Резюме

Лечение больных с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы в клинической практике является жизненной необходимостью и сложной задачей, поскольку причины возникновения кастрационной резистентности до конца не изучены. Соблюдение режимов лечения в соответствии с Национальными клиническими рекомендациями позволяет добиться увеличения как общей выживаемости, так и выживаемости без прогрессирования, а также снизить уровень смертности в этой категории пациентов. Назначение лечебных режимов 1-й линии стабилизирует заболевание у большинства больных раком поджелудочной железы; в некоторых случаях заболевание принимает агрессивный характер, появляются отдаленные метастазы, чаще всего – в костях, лимфатических узлах, а также во внутренних органах, что демонстрируют три приведенных в статье клинических наблюдения. Назначение энзалутамида (в 2-х случаях) и абиратерона ацетата (в 1-м случае) на стадии резистентности к кастрационной терапии позволило получить полный «ответ» со стороны висцеральных поражений, стабилизировать костные метастатические очаги и увеличить продолжительность жизни больных.

Ключевые слова:

метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы, комбинированные режимы лечения, продолжительность жизни

Для цитирования: Березин П. Г., Милованов В. В., Иванников А. А., Кулешов В. А., Ньюшко К. М. Клинические наблюдения больных метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы, проживающих в Тамбовской области. Research and Practical Medicine Journal (Исследования и практика в медицине). 2023; 10(3): 86–96. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-3-8>, EDN: HLGXND

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, Scopus Author ID: 57208280280

Соблюдение этических стандартов: в работе соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013). 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 10.06.2023; одобрена после рецензирования 21.08.2023; принята к публикации 28.08.2023.

© Березин П. Г., Милованов В. В., Иванников А. А., Кулешов В. А., Ньюшко К. М., 2023

CLINICAL OBSERVATIONS OF PATIENTS WITH METASTATIC CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER LIVING IN THE TAMBOV REGION

P. G. Berezin^{1✉}, V. V. Milovanov¹, A. A. Ivannikov¹, V. A. Kuleshkov², K. M. Nyushko³

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

2. S. S. Bryukhonenko City Hospital, Michurinsk, Tambov Region, Russian Federation

3. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Radiological Center, Moscow, Russian Federation

✉ berezinpetr@yandex.ru

Abstract

Treatment of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer in clinical practice is a vital necessity and a challenging task since the causes of castration resistance are not fully understood. Adherence to treatment regimens in accordance with the National Clinical Guidelines allows to achieve an increase in both overall survival and progression-free survival, as well as to reduce the mortality rate in this category of patients. Administration of 1st-line treatment regimens stabilizes the disease in the majority of pancreatic cancer patients; in some cases, the disease becomes aggressive, distant metastases appear, most often in bones, lymph nodes, and internal organs, as demonstrated by three clinical observations presented in this article. The administration of enzalutamide (in 2 cases) and abiraterone acetate (in 1 case) at the stage of resistance to castration therapy allowed to obtain a complete “response” from visceral lesions, stabilise bone metastatic foci and increase the life expectancy of patients.

Keywords:

metastatic castration-resistant prostate cancer, combined treatment regimens, life expectancy

For citation: Berezin P. G., Milovanov V. V., Ivannikov A. A., Kuleshkov V. A., Nyushko K. M. Clinical observations of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer living in the Tambov region. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2023; 10(3): 86–96. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-3-8>, EDN: HLGXND

For correspondence: Petr G. Berezin – MD, Oncourologist, 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, Scopus Author ID: 57208280280

Compliance with ethical standards: The ethical principles presented by the Helsinki Declaration of the World Medical Association (1964, ed. 2013) were observed in the work. 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 associated with the publication of this article.

The article was submitted 10.06.2023; approved after reviewing 21.08.2023; accepted for publication 28.08.2023.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Рак предстательной железы (РПЖ) является одним из наиболее часто встречаемых онкоурологических заболеваний у мужчин, как в Российской Федерации (РФ), так и в большинстве стран мира. Заболеваемость РПЖ возрастает, что связано с внедрением в клиническую практику методик раннего выявления этого заболевания и проведением скрининговых программ [1–3]. В 2019 г. в РФ было выявлено 44 706 новых случаев РПЖ, среди которых: локализованные (I–II) стадии выявлены в 59,7 % случаев, а местно-распространенные и метастатические (III–IV) – в 40,3 % соответственно. В Тамбовской области доли пациентов с локализованными и местно-распространенными и метастатическими стадиями заболевания составляют 51,2 и 48,8 % соответственно. Анализ статистики показывает, что у 40 % мужчин в возрасте от 60 до 70 лет и у 70 % старше 80 лет диагностируют РПЖ [4].

Прирост заболеваемости РПЖ в нашей стране за 10 лет (2009–2019) составил 49,6 %; смертность – 8,4 % соответственно; чаще мужчины умирают от опухолей нижних дыхательных путей (включая легкие) и желудка. В 2019 г. в РФ от РПЖ умерли 13 205 пациентов; стандартизованный показатель смертности составил 12,09 на 100 000 мужского населения [4].

Лечение этой категории больных определяет распространенность заболевания: при локализованных и местно-распространенных его формах удается добиться полного излечения; при распространении метастазов (прогрессирование заболевания) отмечают значительное число осложнений и смертельных исходов.

Основа системного лечения местно-распространенного и метастатического РПЖ – гормональная терапия, направленная на подавление синтеза андрогенов, позволяющая стабилизировать патологический процесс заболевания у 80 % пациентов [5, 6]. К сожалению, эффект гормонального лечения не продолжителен, и у большинства пациентов через 18–24 мес. заболевание прогрессирует; в течение 5 лет в 10–20 % случаев наступает кастрационно-резистентная стадия, что предполагает интенсификацию системного лечения, основной целью которого является улучшение качества жизни и увеличение общей выживаемости [7–9].

Приводим собственные клинические наблюдения метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы (МКРРПЖ).

Клиническое наблюдение № 1

Пациент А., 59 лет, впервые обратился за медицинской помощью в октябре 2018 г.

Обследован. Уровень простатспецифического антигена (ПСА) – 224,8 нг/мл. При магнитно-резонансной то-

мографии (МРТ) малого таза с контрастированием (та-добутрол) выявлена опухоль предстательной железы, занимающая обе доли, и прорастающая в окружающие ткани (рис. 1, А–Б; стрелки). Объем предстательной железы – 91 см³. Множественное метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов, диаметр которых варьирует от 0,5 до 2,1 см. Результаты гистологического исследования биопсийного материала – умеренно-дифференцированная аденокарцинома. При остеосцинтиграфии с радиофармпрепаратом «Пирфотех, ^{99m}Tc» (комплекс технеция-99m с дифосфатом натрия) выявлены метастазы в ThVII, ThIX позвонках, костях таза, суммарно – до 5 очагов (рис. 1, В; стрелки).

Диагноз: рак предстательной железы T4N1M1 (по классификации TNM¹); 7 (4+3) (по классификации Глисона [Gleason D. F.]²); G 3 (по классификации ISUP³).

Лечение. Учитывая множественность метастатического поражения (большая опухолевая нагрузка) больному назначена андрогенная депривационная терапия (АДТ): агонисты лютеинизирующего релизинг-гормона в сочетании с антиандрогенным препаратом I поколения (бикалутамид 50 мг/сут. + диферелин 11,25 мг) и противоопухолевый препарат растительного происхождения из группы таксоидов (доцетаксел – 6 курсов внутривенно капельно по 75 мг/м² каждые 3 недели).

При контрольной МРТ через 6 мес. лечения зафиксирован выраженный клинический эффект в виде частичного «ответа»: уменьшение объема опухоли (стрелки) в 1,7 раза (52,8 см³); также сократились размеры регионарных лимфатических узлов, пораженных метастазами (рис. 2, А–Б).

Продолжена АДТ в монорежиме.

В сентябре 2019 г. (через 11 мес. от начала лече-

¹ В настоящее время во всем мире актуально 8-е издание руководства по стадированию злокачественных новообразований Объединенного американского комитета по раку (American Joint Committee on Cancer – AJCC, 2017); в Национальных практических рекомендациях по диагностике и лечению РПЖ T4 – опухоль распространяется на структуры малого таза, кроме семенных пузырьков (мышцы/стенки таза, мочевого пузыря, прямую кишку; N1 – метастазы в регионарных лимфатических узлах; M1 – отдаленные метастазы).

² Шкала определяет клиническую агрессивность (злокачественность) опухоли простаты; во время гистологического исследования оценивают 10 образцов ткани железы (материал может быть операционным – удаленная опухоль, или биопсийным); каждый вариант строения мутировавшей клетки – степень (англ.: grade) ее отличия от здоровой клетки; таких степеней 5 (от 1 до 5); первое число суммы в скобках – наиболее распространенный тип клеток, определяющий степень злокачественности, второй – следующий за ним по частоте; если бы у пациента А., 59 лет сумма по Глисона выглядела так – 7(3 + 4), то она была бы менее агрессивной.

³ Шкала ISUP (англ.: international society of uropatologists) – международное общество уропатологов модифицировало классификацию Глисона (2014); в шкале предусмотрено 5 прогностических градирующих групп (grading group); G3 соответствует сумме, равной 7, по Глисона; в эту группу включены средние- и низкодифференцированные новообразования (прим.ред.).

ния) пациент начал жаловаться на боль в грудном отделе позвоночника. При проведении позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) (рис. 3 А–Б) с ^{18}F -ФДГ (внутривенно вводят фтордезоксиглюкозу, меченую короткоживущим изотопом фтора ^{18}F ; прим. ред.) выявлено увеличение площади метастатического поражения (указано стрелкой) в Th_{IX} позвонке.

Учитывая прогрессирование заболевания (формирование мКРРПЖ) больному назначен гормональный препарат следующего поколения энзалутамид

(отмечено стрелкой), эффективно снизивший уровень ПСА (рис. 4, А–Б).

Применение энзалутаида у пациента на стадии формирования мКРРПЖ позволило снизить уровень ПСА и стабилизировать заболевание на длительный период с сентября 2019 г. до марта 2021 г.

Клиническое наблюдение № 2

Пациент Б., 65 лет. В феврале 2016 г. впервые обратился за медицинской помощью в Германии.

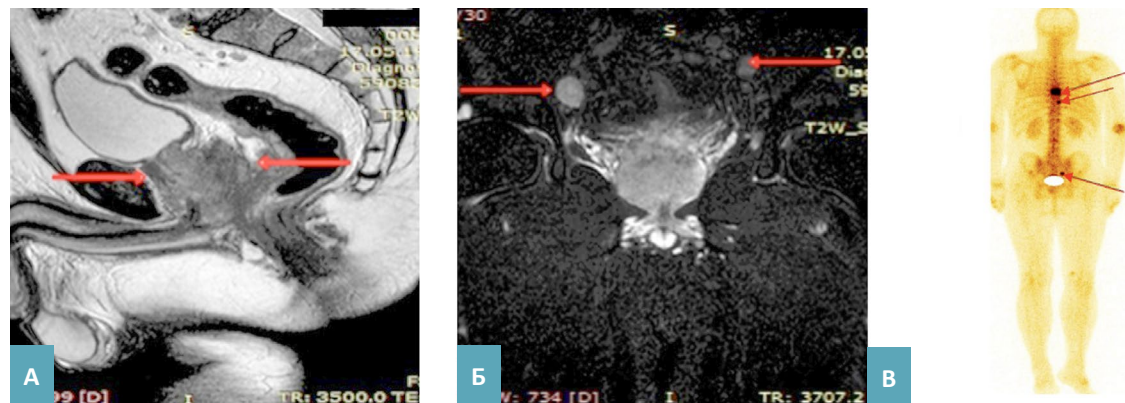


Рис. 1, А–В. Магнитно-резонансные томограммы с контрастом (А–Б) и остеосцинтиграмма (В) пациента А., 59 лет. А – малый таз, сагиттальная проекция, Б – аксиальная.

Fig. 1, A–C. Magnetic resonance tomograms with contrast (A–B) and osteoscintigram (C) of patient A., 59 years old. A – small pelvis: sagittal projection, B – axial.

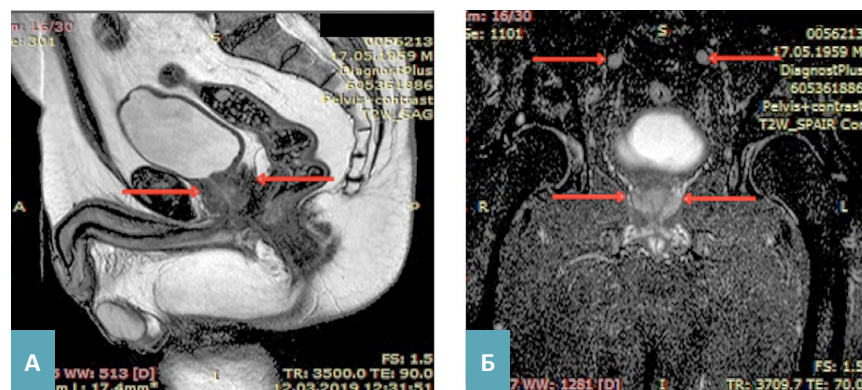


Рис. 2, А–Б. Магнитно-резонансные томограммы с контрастом больного А., 59 лет, через 6 мес. лечения. А – малый таз, сагиттальная проекция, Б – аксиальная.

Fig. 2, A–B. Magnetic resonance tomograms with contrast of patient A., 59 years old, after 6 months of treatment. A – small pelvis: sagittal projection, B – axial.

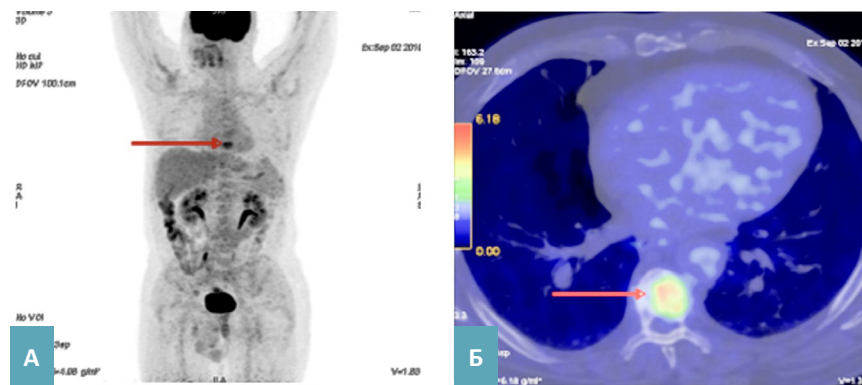


Рис. 3. Позитронно-эмиссионные томограммы больного А., 59 лет, с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой через 11 мес. лечения. А – режим «все тело» в проекции максимальной интенсивности (Maximum Intensity Projection – MIP); Б – коронарный срез на уровне тела Th_{IX} позвонка.

Fig. 3. Positron emission tomograms of patient A., 59 years old, with ^{18}F -fluorodeoxyglucose after 11 months of treatment. A – whole-body mode in Maximum Intensity Projection (MIP); B – coronal slice at the level of the Th_{IX} vertebral body.

При обследовании: уровень ПСА 5,5 нг/мл. Гистологическое исследование биоптатов предстательной железы – аденокарцинома.

Диагноз: рак предстательной железы T2N0M0.

При остеосцинтиграфии с препаратом «Пирфотех, ^{99m}Tc» в режиме «все тело», гиперфиксации радиопрепарата не выявлено.

В марте 2016 г. в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, выполнена радикальная простатэктомия с расширенной лимфаденэктомией.

Гистологическое и иммуногистохимическое исследование операционного биоптата: ацинарный рак предстательной железы с примесью протоковых структур; в 4 из 16 исследованных лимфатических узлов – метастазы рака аналогичного строения.

Диагноз: рак предстательной железы T2N1M0 (по классификации TNM); 9 (4 + 5) (по классификации Глисона); G 5 (по классификации ISUP).

Лечение. Учитывая высокий уровень риска по классификации ISUP (G 5), в июне–июле 2016 г. проведен курс адъювантной лучевой терапии: 67 Гр на ложе предстательной железы и 44 Гр на область регионарных лимфатических узлов в сочетании с АДТ (аналог гонадотропин-рилизинг гормона – гозерелин).

При остеосцинтиграфии скелета в марте 2017 г. выявлено метастатическое поражение VIII ребра слева; в связи с прогрессированием заболевания получал бифосфонат – ингибитор костной резорбции (золедроновая кислота по 4 мг 1 раз в месяц) в сочетании с аналогами (агонистами) лютеинизирующего гормона – рилизинг гормона (аЛГРГ). Эта схема лечения обеспечивала стабилизацию патологического процесса в течение 24 мес. со снизившимся до 0,02 нг/мл уровнем ПСА.

В апреле 2019 г. при ПЭТ, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ ⁶⁸GA-PSMA⁴) выявлено повторное прогрессирование в области метастатического поражения VIII ребра слева: в области метастатического поражения позитивный участок смешанной перестройки (рис. 5, А–Б) с выраженным мягкотканым компонентом размерами 33 × 14 мм (указан стрелкой). Стандартизированный уровень захвата (англ.: SUV – Standard Uptake Value) = 23,37 (эта безразмерная величина представляет отношение удельной радиоактивности в исследуемой зоне к величине введенной радиоактивности на массу тела; прим ред.)

⁴ ⁶⁸GA-PSMA – простатический специфический мембранный антиген (англ.: prostat-specific membrane antigen PSMA), меченый радиоактивным изотопом галлия-68; прим.ред.)

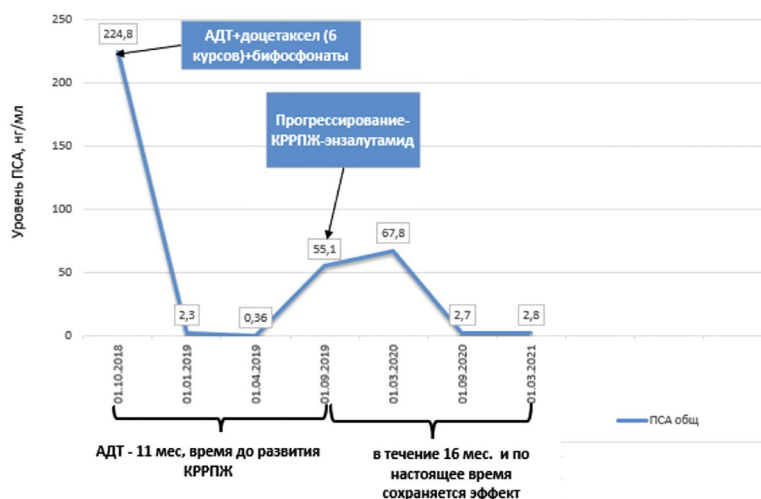


Рис. 4. Динамика уровня простатспецифического антигена пациента А., 59 лет, страдающего раком предстательной железы.

Fig. 4. Dynamics of prostate-specific antigen level in patient A., 59 years old, with prostate cancer.

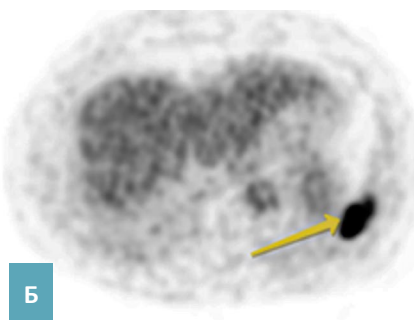
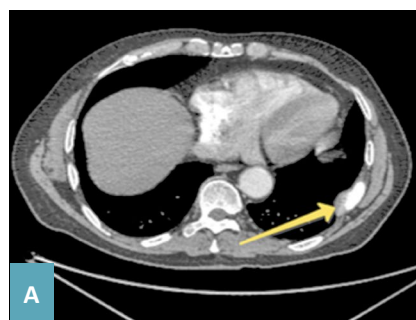


Рис. 5. Томограммы пациента Б., 65 лет, в аксиальной проекции (срез на уровне VIII ребра): А – нативная компьютерная, Б – позитронно-эмиссионная с ⁶⁸Ga- PSMA.

Fig. 5. Tomograms of patient B., 65 years old, in axial projection (slice at the level of the VIII rib): A – native computed tomograms, B – combined computed tomogram with positron emission tomography with ⁶⁸Ga- PSMA.

Назначена стереотаксическая лучевая терапия на область поражения в дозе 35 Гр на фоне продолжающегося приема АЛГРГ.

В мае 2020 г. начался рост уровня ПСА с 1,28 нг/мл, который к июню вырос более, чем на 50 % – до 7,8 нг/мл (анализы проводили трижды через неделю). Появились новые метастатические очаги в телах ThV, ThVI, в боковой массе крестца слева на уровне S1 (рис. 6, А–В); увеличился мягкотканый компонент в метастатическом очаге в VIII ребре слева; уровень тестостерона – 0,5 нмоль/л.

Диагностирована стадия резистентности к кастрационной терапии. В Санкт-Петербурге начато лечение: системная радиотерапия хлоридом стронция-89 (⁸⁹Sr) в средней терапевтической дозе 150 МБк (миллибеккерель) в сочетании с энзалутамидом. Результаты через 10 мес. лечения (апрель 2021 г.) представлены на рис. 7 А–В: стабилизация патологического процесса во всех метастатических очагах (отмечены стрелкой), особенно мягкотканого компонента.

Таким образом, смешанный вариант гистологического строения РПЖ (аденокарцинома + протоковый рак) и высокий риск прогрессирования (G 5

по классификации ISUP), несмотря на радикально проведенное лечение (радикальная простатэктомия с лимфаденэктомией + лучевая терапия по радикальной схеме) привел к прогрессированию патологического процесса и развитию мКРРПЖ. В свою очередь, применение схемы, включающей АДТ (энзалутамид), лучевую и радионуклидную терапию обеспечила 5-летнюю выживаемость данного пациента.

Клиническое наблюдение № 3

Пациент В., 69 лет. В мае 2016 г. впервые обратился за медицинской помощью.

Обследован. При ректальном исследовании: опухоль занимает обе доли железы, захватывает капсулу и парастатическую клетчатку.

Уровень ПСА – 30,1 нг/мл. Рентгенография органов грудной клетки: патологических изменений не выявлено. Гистологическое исследование биоптатов предстательной железы – высокодифференцированная аденокарцинома.

При остеосцинтиграфии с препаратом «Пирфотех», ^{99m}Tc в режиме «все тело», гиперфиксации радиопрепарата не выявлено (июнь 2016 г.).

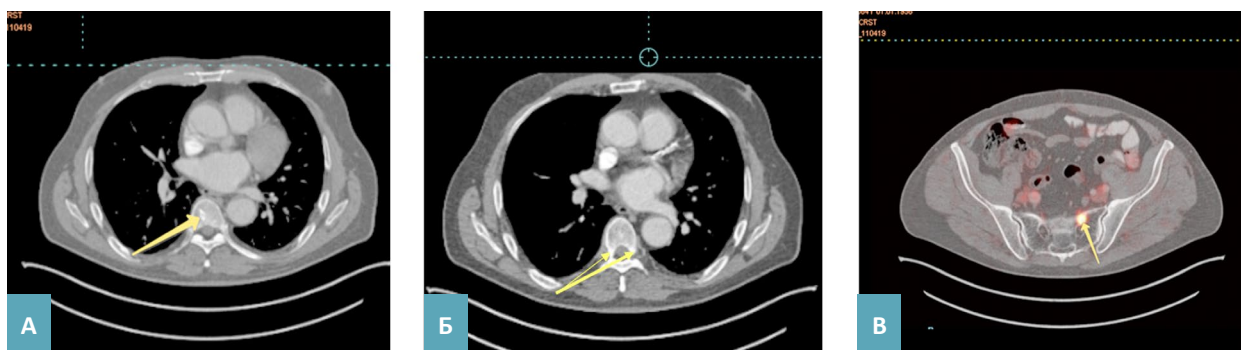


Рис. 6. Томограммы пациента В., 65 лет, в аксиальной проекции, (А, Б – срезы на уровнях тел Th_V, Th_{VI}; В – срез крестца на уровне S₁): А, Б – нативные компьютерные, В – совмещенная компьютерная с позитронно-эмиссионной.

Fig. 6. Tomograms of patient B., 65 years old, in axial projection, (A, B – slices at the levels of Th_V, Th_{VI}; B – sacrum slice at S₁ level). A, B – native computed tomograms, C – combined computed tomogram with positron emission tomography.

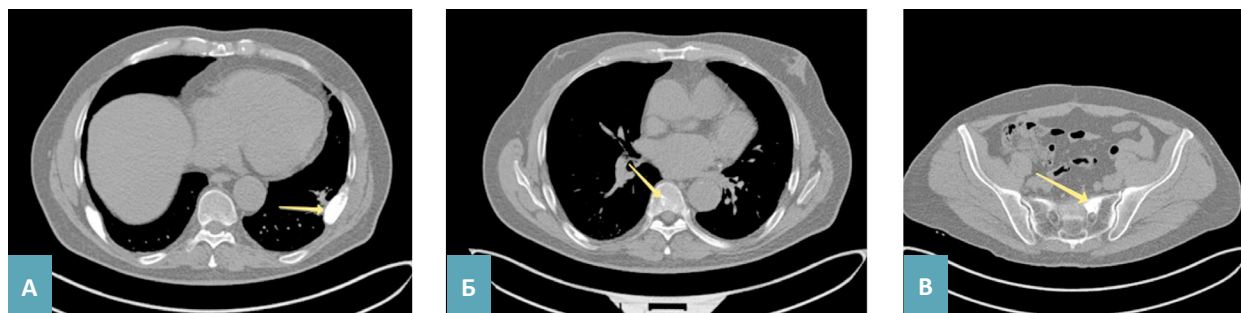


Рис. 7. А–В. Компьютерные нативные томограммы с ¹⁸F-ПСМА-1007 пациента В., 65 лет, в аксиальной проекции, (А, Б – срезы на уровнях тел Th_V, Th_{VI}; В – срез крестца на уровне S₁).

Fig. 7. A–B. Computed native tomograms with ¹⁸F-PSMA-1007 of patient B., 65 years old, in axial projection, (A, B – slices at the levels of Th_V, Th_{VI}; B – sacrum slice at S₁ level).

Диагноз: рак предстательной железы T3a⁵N0M0 (по классификации TNM); 6 (3 + 35) (по классификации Глисона); G 1 (по классификации ISUP).

Лечение: АДТ (аЛГРГ) + лучевая терапия в дозе 70 Гр на опухоль предстательной железы. Через 6 мес. (октябрь 2016 г.) уровень ПСА снизился до 1,59 нг/мл. При контрольной МРТ с контрастированием результаты лечения также расценены как стабилизация процесса: опухоль локализована в предстательной железе (стрелки), капсула не поражена (рис. 8).

При контрольном обследовании в феврале 2020 г. (через 36 мес. от начала лечения) выявлены при-

⁵ T3a – новообразование распространилось за пределы капсулы, но нет поражения семенных пузырьков (прим. ред.)

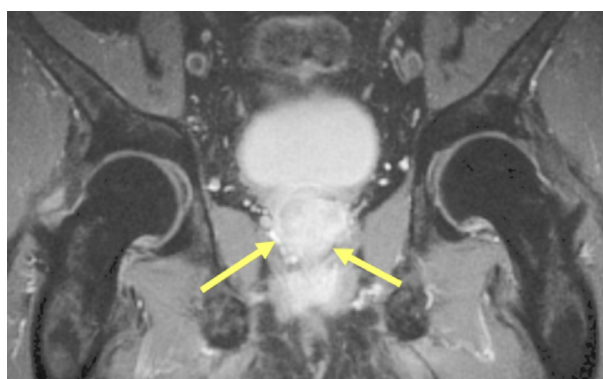


Рис. 8. Магнитно-резонансная томограмма малого таза пациента В., 69 лет, через 6 мес. от начала лечения.

Fig. 8. Magnetic resonance imaging of the pelvis of 69 years old patient B. 6 months after the beginning of the treatment.

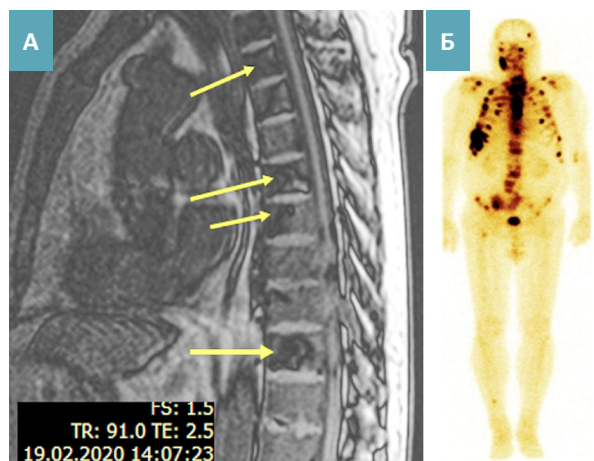


Рис. 9, А–Б. Результаты обследования пациента В., 69 лет, через 36 мес. от начала лечения. А – компьютерная томограмма грудного отдела позвоночника (сагиттальный срез); Б – остеосцинтиграмма в режиме «все тело».

Fig. 9, A–B. Examination results of 69 years old patient B. 36 months after the start of treatment. A – computed tomography of the thoracic spine (sagittal slice); B – osteoscintigram in the "whole body" mode.

знаки прогрессирования патологического процесса. КТ грудного отдела позвоночника (рис. 9, А): множественное метастатическое поражение тел позвонков (стрелки); остеосцинтиграфия с препаратом «Пир-фотех, ^{99m}Tc» в режиме «все тело» – множественное метастатическое поражение (рис. 9, Б).

Также зафиксировано резкое повышение (более чем на 100 % в течение одной недели) уровня ПСА: анализ от 21.02.20 – 158,9 нг/мл, от 28.02.20 – 482,1 нг/мл соответственно. Уровень тестостерона – 2,5 нмоль/л.

Лечение. В связи с прогрессированием заболевания к АДТ (аЛГРГ) добавлен доцетаксел в сопровождении остеомодифицирующих препаратов.

После 6 курсов доцетаксела в августе 2020 г. пациент начал жаловаться боль в правой половине грудной клетки, выраженную одышку. При обследовании уровень ПСА вырос до 844 нг/мл; уровень тестостерона – 0,8 нмоль/л (23,04 нг/дл). Проведена ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ: метастатическое поражение висцеральной плевры правого легкого с развитием гидроторакса (рис. 10, А).

Цитологический анализ пунктата из правой плевральной полости – метастаз аденокарциноидного рака.

Учитывая прогрессирование патологического процесса (наступление кастрационно-резистентной стадии) назначена новая схема лечения: к АДТ (аЛГРГ) добавлены абиратерон (стероид – селективный ингибитор биосинтеза андрогенов) и преднизолон.

В мае 2021 г., после 8 курсов абиратерона: уровни ПСА и тестостерона снизились до 62,3 нг/мл и 0,6 нмоль/л (18 нг/дл) соответственно. Болевой синдром купирован, мочеиспускание свободное. При контрольной ПЭТ/КТ (в стандартном режиме) жидкости в плевральной полости нет (рис. 10, Б); в предстательной железе очаги фиксации радиофармпрепарата отсутствуют; метастатические очаги в костях стабилизированы.

Приведенный клинический случай показывает, что как 1-я линия терапии сочетание гормонов и облучения позволило получить длительный период (36 мес. – 3 года) без прогрессирования заболевания. При активации процесса (метастазы в кости) комбинация АДТ (аЛГРГ) с доцетакселом за 6 курсов не обеспечила стабилизации заболевания, так как не был достигнут необходимый уровень кастрационной терапии по значению тестостерона (менее 20 нг/дл). Применение антиандрогенного препарата нового поколения (абиратерон) позволило получить полный «ответ»: исчезновение гидроторакса и стабилизация костных метастатических очагов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Приведенные клинические наблюдения показывают разнообразие причин возникновения мКРПЖ

и эффективность комбинированных режимов лечения. Основной задачей лечения этой группы пациентов как в метастатической, так и неметастатической стадии заболевания является увеличение продолжительности жизни и снижение риска смерти. Очень важным является выбор первичного лечения, назначаемого сразу после установления диагноза и стадия заболевания. Соблюдение стандартов лечения РПЖ увеличивает время до прогрессирования заболевания и продолжительность жизни пациентов.

Более 15 лет доцетаксел используют в качестве 1-й и последующих линий лечения при мКРПЖ. В исследовании GETUG-15 (Genitourinary Tumor Group) изучали пользу от раннего назначения доцетаксела (9 циклов) в дополнение к АДТ; при медиане наблюдения, равной 82,9 мес., доцетаксел значительно увеличивал общую выживаемость (46,5 против 60,9 соответственно). Эффективность 6 курсов доцетаксела в комбинации с АДТ у больных метастатическим гормоно-чувствительным РПЖ доказана в исследовании CHAARTED (Chemo-hormonal Therapy versus Androgen Ablation Randomized Trial for Extensive Disease in Prostate Cancer). Конечной точкой исследования считали общую выживаемость. При медиане наблюдения, равной 53,7 мес., этот показатель был намного выше при назначении доцетаксела (47,2 против 57,6 мес.), причем комбинированный режим преимущественно увеличивал общую выживаемость у пациентов с большим объемом опухолевого процесса [10]. Результаты исследования STAMPEDE (Systemic Therapy in Advanced and Metastatic Prostate Cancer Evaluation of Drug Efficacy) показали преимущество комбинации АДТ и доцетаксела при лечении пациентов как

с метастатическим, так и с неметастатическим РПЖ из группы высокого риска прогрессирования [11].

Энзалутамид – препарат с гормональным механизмом действия – ингибитор передачи сигналов с андрогеновых рецепторов показал высокую эффективность в лечении мКРПЖ. В III фазе исследования PREVAIL (изучение первичных исходов в зависимости от локализации и распространенности исходного заболевания у пациентов с мКРПЖ, получавших энзалутамид и химиотерапию) этот препарат увеличил общую выживаемость на 4 мес. по сравнению с группой плацебо (35,3 против 31,3 мес. соответственно), а также снизил риск летального исхода на 23 % [12].

Абиратерона ацетат – блокатор фермента 17-альфа-гидроксилазы (кодируемой геном *CYP17A1*) рекомендован для терапии 1-й линии пациентов с мКРПЖ. В 2019 г. на конгрессе Американского общества клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology – ASCO) были доложены результаты лечения пациентов с мКРПЖ абиратероном. В 2 исследованиях LATITUDE (Abiraterone и Prednisone в лечении мКРПЖ) и STAMPEDE было показано преимущество комбинации абиратерона с АДТ: при медиане наблюдения, равной 51,8 мес., в первом из них общая выживаемость была выше 16,8 мес. (53,3 против 36,5 мес., соответственно). Во втором этот показатель также был выше при применении абиратерона, как при большом, так и при малом объеме опухоли [13].

Тропные к костной ткани препараты изучали в клинических исследованиях как средство купирования боли при метастазах в кости. В III фазе исследования ALSYMCA (Alpharadin in symptomatic prostate cancer) применяли радия хлорид (^{223}Ra) в лечении больных

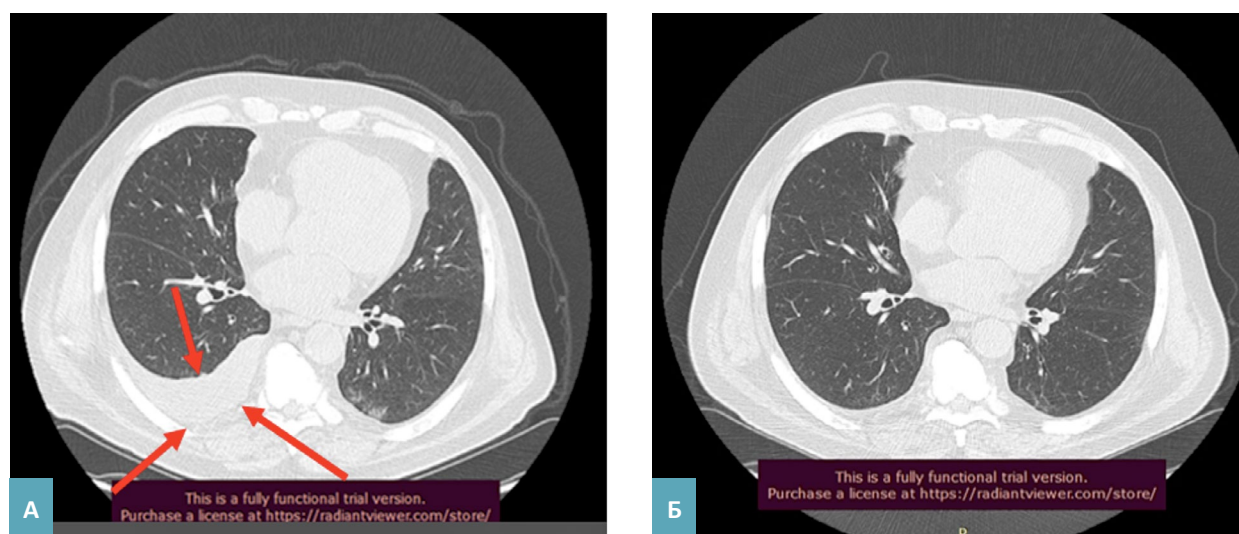


Рис. 10. Компьютерные нативные томограммы грудной клетки пациента В., 69 лет в аксиальной проекции. А – до лечения; Б – после.

Fig. 10. Computerized native tomograms of the chest of 69 years old patient B. in axial projection. A – before treatment; B – after.

с мКРРПЖ и костными метастазами; общая выживаемость была на 3,6 мес. больше в группе, получавших радионуклидную терапию (14,9 против 11,3 мес., соответственно [14].

Одной из причин наступления стадии мКРРПЖ может быть лимфогенное прогрессирование после проведенного радикального лечения, связанного с развитием олигометастатического процесса в лимфатических узлах; при этом повышение уровня онкомаркеров фиксируют в 27–53 % случаев. Хирургическое лечение (лимфаденэктомия) в этих случаях позволяет увеличить время проведения гормональной терапии, а иногда и полностью от нее отказаться. В 2016 г. были опубликованы данные исследования 3 отечественных центров (Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии», ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» и ФГБУ

«Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. академика А. М. Гранова» Министерства здравоохранения РФ): было показано, что спасительная лимфаденэктомия может быть эффективным методом лечения, увеличивающим период до назначения гормональной терапии; в 13 из 57 (22,8 %) случаев удалось добиться стабилизации заболевания длительностью 12 мес. без применения дополнительных лечебных методик [15].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные клинические наблюдения демонстрируют различные причины возникновения мКРРПЖ. Применение комбинированных режимов лечения позволяют добиться стабилизации процесса у большинства больных и полного ответа у части пациентов, что в конечном итоге увеличивает продолжительность их жизни.

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. Каприна А. Д., Старинского В. В., Шахзадова А. О. 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: 10.05.2023.
4. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петрова. 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: 10.05.2023.
5. Клинические рекомендации по раку предстательной железы. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации. 2021, 136 с. Доступно по: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2021/02/rpzh.pdf>. Дата обращения: 10.05.2023.
6. Алексеев Б. Я., Ньюшко К. М. Интермиттирующая гормональная терапия у больных раком предстательной железы. Онкоурология. 2011;7(4):12–15. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2011-7-4-12-15>
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. 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. Kyriakopoulos CE, Chen YH, Carducci MA, Liu G, Jarrard DF, Hahn NM, Shevrin DH, Dreicer R, Hussain M, Eisenberger M, Kohli M, Plimack ER, Vogelzang NJ, Picus J, Cooney MM, Garcia JA, DiPaola RS, Sweeney CJ. 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>
11. James ND, Sydes MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, Spears MR, et al.; STAMPEDE investigators. 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)
12. Tombal B. Enzalutamide in men with chemotherapy naive metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): Final overall survival analysis at the phase 3 PREVAIL Study 2015. Presented at the 2015 EAU Congress, Madrid, Spain; 28 April 2015.

13. Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, et al. Abiraterone acetate plus prednisone in patients with newly diagnosed high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer (LATITUDE): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019 May;20(5):686–700. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(19\)30082-8](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(19)30082-8)
14. 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):1397–406. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(14\)70474-7](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(14)70474-7)
15. Алексеев Б. Я., Ньюшко К. М., Рева С. А., Носов А. К., Прохоров Д. Г., Андабеков Т. Т., и др. Спасительная лимфаденэктомия 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 Kaprin AD, Starinsky V.V, Shakhzadova A.O. 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: 10.05.2023.
4. Malignant neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality). Edited by Kaprin AD, Starinsky VV, Shakhzadova AO. Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2020, 252 p. (In Russ.). Available at: https://glavonco.ru/cancer_register/Забол_2019_Электр.pdf. Accessed: 10.05.2023.
5. Clinical recommendations for prostate cancer. Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation. 2021, 136 p. (In Russ.). Available at: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2021/02/rpzh.pdf>. Accessed: 10.05.2023.
6. Alekseyev BY, Nyushko KM. Intermittent hormone therapy in patients with prostate cancer. *Cancer Urology.* 2011;7(4):12–15. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2011-7-4-12-15>
7. Pavlov AYu, Agafonov RA, Tsybulsky AD, Fastovets SV, Kravtsov IB. 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. Kyriakopoulos CE, Chen YH, Carducci MA, Liu G, Jarrard DF, Hahn NM, Shevrin DH, Dreicer R, Hussain M, Eisenberger M, Kohli M, Plimack ER, Vogelzang NJ, Picus J, Cooney MM, Garcia JA, DiPaola RS, Sweeney CJ. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: Long-Term Survival Analysis of the Randomized Phase III E3805 CHARTED Trial. *J Clin Oncol.* 2018 Apr 10;36(11):1080–1087. <https://doi.org/10.1200/jco.2017.75.3657>
11. James ND, Sydes MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, Spears MR, et al.; STAMPEDE investigators. 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)
12. Tombal B. Enzalutamide in men with chemotherapy naive metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): Final overall survival analysis at the fase 3 PREVAIL Study 2015. Presented at the 2015 EAU Congress, Madrid, Spain; 28 April 2015.
13. Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, et al. Abiraterone acetate plus prednisone in patients with newly diagnosed high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer (LATITUDE): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019 May;20(5):686–700. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(19\)30082-8](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(19)30082-8)
14. 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):1397–406. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(14\)70474-7](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(14)70474-7)
15. 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. (In Russ.). <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, Scopus Author ID: 57208280280

Милованов Владимир Васильевич – главный врач ГБУЗ «Тамбовский областной онкологический клинический диспансер», г. Тамбов, Российская Федерация
SPIN: 5970-7170, AuthorID: 934565, Scopus Author ID: 56235806200

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

Кулешов Владимир Алексеевич – главный врач ТОГБУЗ «Городская больница им. С. С. Брюхоненко», г. Мичуринск, Тамбовская область, Российская Федерация

Нюшко Кирилл Михайлович – д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отдела онкоурологии Научно-исследовательского института урологии и интервенционной радиологии им. Н. А. Лопаткина – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4171-6211>, SPIN: 7162-5527, AuthorID: 651466, Scopus Author ID: 56901354500

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, Scopus Author ID: 57208280280

Vladimir V. Milovanov – Chief Physician, Tambov Regional Oncological Clinical Dispensary, Tambov, Russian Federation
SPIN: 5970-7170, AuthorID: 934565, Scopus Author ID: 56235806200

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

Vladimir A. Kuleshov – Chief Physician of S. S. Bryukhonenko City Hospital, Michurinsk, Tambov Region, Russian Federation

Kirill M. Nyushko – Dr. Sci. (Medicine), Professor, Leading Researcher at the Department of Oncourology, Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4171-6211>, SPIN: 7162-5527, AuthorID: 651466, Scopus Author ID: 56901354500

Вклад авторов:

Березин П. Г. – концепция исследования, написание исходного текста статьи, анализ данных, итоговые выводы;
Милованов В. В. – анализ результатов исследования;
Иваницов А. А. – помощь в организации диагностических исследований с целью оценки результатов;
Кулешов В. А. – помощь в организации диагностических исследований и итоговых выводов;
Нюшко К. М. – научное руководство, участие в редактировании статьи.

Contribution of the authors:

Berezin P. G. – research concept, article writing, data analysis, final conclusions;
Milovanov V. V. – analysis of research results;
Ivannikov A. A. – assistance in the organization of diagnostic and final conclusions;
Kuleshov V. A. – assistance in the organization of diagnostic and final conclusions;
Nyushko K. M. – scientific editing, scientific guidance, participation in the article editing.