

Новые возможности ведения пациентов с неметастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы

А. А. Кельн^{1,2}, Д. Г. Алифов¹, Л. В. Вихарева¹, А. А. Иванов¹

¹ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Тюмень

²ГАУЗ ТО «Многопрофильный клинический медицинский центр „Медицинский город“», г. Тюмень

РЕЗЮМЕ

Неметастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы (нмКРРПЖ) характеризуется повышением простатспецифического антигена, несмотря на низкий уровень тестостерона при продолжающейся андроген-депривационной терапии или проведенной ранее билатеральной орхиэктомии, без метастазов по методам стандартной радиологической диагностики. Пациенты с нмКРРПЖ находятся в зоне риска метастазирования и появления симптомов рака, что в конечном итоге может привести к смерти от злокачественного новообразования. Пациенты с нмКРРПЖ обычно не имеют выраженных симптомов, чаще всего это люди пожилого возраста, имеющие сопутствующие хронические заболевания, требующие длительной лекарственной терапии. Данные особенности указывают на необходимость своевременного выявления нмКРРПЖ и принятие решения о тактике лечения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рак простаты, гормональная терапия, неметастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Информированное согласие: все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

New oportunities for nonmetastatic castration-resistant prostate cancer

A. A. Keln^{1,2}, D. G. Alifov¹, L. V. Vikhareva¹, A. A. Ivanov¹

¹Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

²Multispecialty Clinical Medical Centre 'Medical City', Tyumen, Russia

SUMMARY

Non-metastatic castration-resistant prostate cancer (nmCPC) is defined as an increase in prostate-specific antigen, despite low testosterone levels with ongoing androgen-deprivation therapy or orchiectomy, in the absence of distant metastases. Patients with nmCPC are at risk of metastasis and the appearance of cancer symptoms, which can eventually lead to death from a malignant neoplasm. Patients with nmCPC usually do not have pronounced symptoms, most often they are elderly people with concomitant chronic diseases who require long-term drug therapy. Therefore, it is necessary to timely identify nmCPC, make a decision on the need for treatment.

KEY WORDS: prostate cancer, hormone therapy, non-metastatic castration-resistant prostate cancer.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The study was performed without external funding.

Informed consent: All patients gave written informed consent to participate in the study.

Актуальность

С момента введения скрининга, основанного на определении простатспецифического антигена (ПСА), в 1980-х годах, заболеваемость злокачественным новообразованием предстательной железы (ЗНО) в мире выросла до 1,3 миллиона пациентов в год [1, 2]. Зачастую в течение 5 лет после хирургического, лучевого или комбинированного лечения локализованный или местнораспространенный рак предстательной железы (РПЖ) может прогрессировать до биохимического рецидива или метастазирования в кости и органы [3]. Первой реальной опцией лечения пациентов после прогрессии является начало андроген-депривационной терапии (АДТ) агонистами или антагонистами гонадотропин-рилизинг-гормона (аЛГРГ или анЛГРГ) или билатеральная орхиэктомия. К сожалению, у большинства пациентов не удается контролировать низкий уровень ПСА даже

такими методами, и закономерным исходом является прогрессирование в кастрационно-резистентную стадию заболевания. Механизмы повышения ПСА в таких ситуациях вызваны пострецепторной aberrантной регуляцией, внутриопухолевым синтезом андрогенов и нарушением регуляции андрогенов в целом [4], что способствует пролиферации опухолевых клеток и прогрессированию заболевания [5]. Кастрационно-резистентный рак предстательной железы (КРРПЖ) характеризуется снижением уровня сывороточного тестостерона ниже 50 нг/дл (или менее 1,7 нмоль/л) с биохимическим (ПСА) или радиологическим прогрессированием. У пациентов с КРРПЖ и метастазами классифицируется как метастатический КРРПЖ (мКРРПЖ), тогда как КРРПЖ без метастазов – неметастатический КРРПЖ (нмКРРПЖ) [1]. Форма мКРРПЖ может возникнуть из метастатического

гормоночувствительного РПЖ (мГЧРПЖ) и прогрессировании нмКРРПЖ. Ретроспективные анализы свидетельствуют, что большая часть пациентов с мКРРПЖ проходят через стадию нмКРРПЖ, где единственной применяемой опцией лечения долгое время являлась АДТ в монорежиме до прогрессирования [4].

В 2011 году профессор М. Кирби и соавт. опубликовали систематический обзор 12 эпидемиологических исследований с участием 71 179 пациентов, наблюдаемых в течение 12 лет [6]. Исследователи подтвердили, что у 10–20% пациентов с РПЖ развивается КРРПЖ в течение приблизительно 5-летнего наблюдения [6]. В Соединенных Штатах Америки (США) ежегодная заболеваемость нмКРРПЖ оценивается примерно в 60 тысяч в 2020 году с годовым темпом прогрессирования до мКРРПЖ 34% и смертностью в течение года 16% [7] (рис. 1).

В России РПЖ занимает второе место в структуре заболеваемости ЗНО у мужчин, а доля лиц, состоящих на учете в онкологических учреждениях в 2020 году, составила 259 тысяч со среднегодовым темпом прироста 4,4%. Статистических данных в РФ по численности пациентов с нмКРРПЖ нет. Имеется расчетный показатель количества пациентов с нмКРРПЖ в 1,5–3,0% числа лиц, состоящих на учете в онкологическом учреждении в течение 5 лет. Из 259 тысяч пациентов с РПЖ расчетная доля нмКРРПЖ составляет 3800–7700. В практическом здравоохранении доля лиц с нмКРРПЖ крайне мала, количество пациентов с данной формой болезни не достигает уровня расчетного показателя, а порой ограничивается единичными наблюдениями. Причина кроется в ограниченных знаниях врачей по данной форме РПЖ и отсутствии навыков своевременной диагностики нмКРРПЖ.

Основные диагностические критерии нмКРРПЖ

Помимо сывороточных маркеров (ПСА и тестостерона), для определения метастазов и рецидива при нмКРРПЖ обычно используют различные диагностические методы. В рекомендациях Европейской ассоциации урологов (EAU) по РПЖ (2021) рекомендуется проводить скантинграфию костей и компьютерную томографию (КТ) при уровне ПСА 2 нг/мл и выше у бессимптомных пациентов. Если сканирование отрицательное, его следует повторять при уровне ПСА 5 нг/мл и далее после каждого удвоения ПСА. Пациенты, имеющие симптомы РПЖ, должны пройти соответствующее обследование независимо от уровня ПСА.

На сегодняшний день ценность методов визуализации следующего поколения у пациентов с нмКРРПЖ остается дискуссионной [8]. W. P. Fendler и соавт. провели исследование с ретроспективным анализом 8825 историй болезни пациентов для определения частоты выявления метастазов при позитронно-эмиссионной компьютерной томографии с простатспецифическим мембранным антигеном (ПСМА ПЭТ-КТ) в сравнении с КТ или магнитно-резонансной томографией (МРТ).

Двести пациентов (2,27%) соответствовали нмКРРПЖ с временем удвоения ПСА ≤ 10 месяцев (ВУПСА). В целом ПСМА ПЭТ-КТ показал положительный результат у 98%, из которых у 44% метастатические поражения не выходили за пределы малого таза, а у 55% диагностированы отдаленные очаги [9]. Авторы делают выводы, что в клинических исследованиях пациентов с нмКРРПЖ и ВУПСА ≤ 10 месяцев у подгруппы пациентов могли развиваться микрометастазы, которые не были обнаружены на исходном уровне посредством обычной визуализации. При опросе мировых экспертов по РПЖ на конференции АРССС в 2019 году и на консенсусном форуме в Канаде большинство экспертов призвали использовать стандартные методы диагностики у пациента с нмКРРПЖ и ВУПСА до 10 месяцев [10, 11]. Кроме того, на АРССС 2019 года не удалось достичь консенсуса в отношении использования изображений на основе ПЭТ для принятия решения о лечении пациентов с нмКРРПЖ [11]. Профессиональным сообществом заключено, что до тех пор, пока клинические исследования не демонстрируют преимуществ ПСМА ПЭТ-КТ, остеосцинтиграфия и КТ или МРТ будут «золотым стандартом» исследования у пациентов с нмКРРПЖ [12].

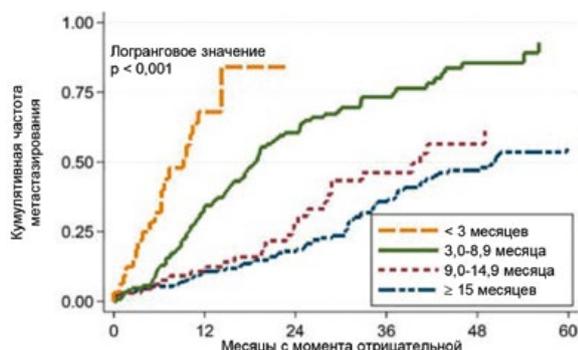
Таким образом, диагностическая значимость методов визуализации следующего поколения для принятия решений о лечении пациентов с нмКРРПЖ в клинической практике остается ограниченной, и пациенты с прогрессирующим ростом ПСА и без метастазов при традиционной визуализации будут по-прежнему классифицироваться как «неметастатические» [12].

Лечение нмКРРПЖ

Предикторами агрессивного течения нмКРРПЖ является уровень инициального ПСА и балл по шкале Глисона. Принято считать, что на плохой прогноз пациентов с нмКРРПЖ наиболее точно указывает снижение показателя ВУПСА [13]. Прогноз РПЖ у пациентов значимо ухудшается после развития метастазов [14]. Пациенты с метастазами в кости подвергаются значительному риску развития симптоматических костных осложнений, появление которых считается отрицательным предиктором выживаемости [15].

Современные варианты гормональной терапии при нмКРРПЖ сосредоточены на блокаде синтеза или активности андрогенов. Эффективное лечение нмКРРПЖ должно быть направлено на отдаление метастатического прогрессирования и последующее начало противоопухолевой терапии таксанами, а также на продление выживаемости и наилучшего поддержания качества жизни [16]. Оптимальное лечение следует начинать как можно раньше после диагностирования нмКРРПЖ у пациентов с наибольшим риском прогрессирования, то есть у пациентов с уровнем ПСА ≥ 2 нг/мл и ВУПСА ≤ 10 месяцев [17] (рис. 1).

Средний возраст пациента с впервые диагностированным РПЖ в РФ составляет 69,5 года [18, 19]. Пожилые пациенты, как правило, на момент установления первичного диагноза РПЖ имеют клинически значимую



Количество в группе риска	< 3 месяцев	3,0-8,9 месяцев	9,0-14,9 месяцев	≥ 15 месяцев
< 3 месяцев	33	0	0	0
3,0-8,9 месяцев	128	73	36	17
9,0-14,9 месяцев	69	54	32	17
≥ 15 месяцев	210	163	122	77

Рисунок 1. Кумулятивная частота появления метастазов в зависимости от ВУПСА.

сопутствующую патологию и саркопению, что может вызывать усталость, депрессию, анемию, гипертензию, гипотиреоз, остеопороз, артралгии [19, 20].

Важным аспектом выбора терапии у пациентов с нмКРПЖ остается сохранение корректной функции ЦНС. Строение молекулы даролутамида отличается от апалутамида и энзалутамида высокой полярностью и более гибкой структурой [21] (рис. 2).

Предполагается, что именно эта особенность даролутамида обуславливает низкую способность молекулы пенетрировать гематоэнцефалический барьер и является причиной низкой частоты регистрации неврологических осложнений на фоне приема препарата [21]. В доклинических исследованиях было показано, что соотношение концентрации энзалутамида и апалутамида в ткани головного мозга и крови крыс было в 10 раз выше, чем у даролутамида, а через 8 часов после введения препаратов церебральные концентрации энзалутамида и апалутамида превышали концентрацию даролутамида в 50 и 30 раз соответственно [21] (рис. 3).



Рисунок 2. Структура молекулы препаратов даролутамида, энзалутамида и апалутамида.

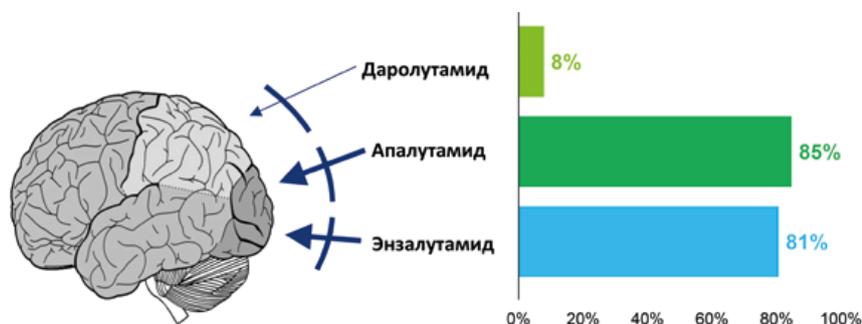


Рисунок 3. Соотношение концентрации даролутамида, апалутамида и энзалутамида в ткани головного мозга и крови.

Длительная АДТ у пациентов с РПЖ способствует усугублению сердечно-сосудистых заболеваний, формированию гиперлипидемии, гипергликемии, аритмии и застойной сердечной недостаточности, требующих коррекции [22, 23, 25]. В результате пациенты с РПЖ наиболее часто применяют статины, антиагреганты, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, β-блокаторы и блокаторы кальциевых каналов, нестероидные противовоспалительные препараты, неопиоидные анальгетики [25, 26, 27].

Пациенты с нмКРПЖ не имеют симптомов РПЖ [21, 22], но отмечают симптомы, связанные с возрастом, хроническими сопутствующими заболеваниями. Помимо отдаления времени до метастатического и симптомного прогрессирования, основной целью терапии нмКРПЖ является сохранение оптимального качества жизни пациента [23].

Учитывая многофакторные аспекты процесса старения и необходимость лечения мКРПЖ, важно, чтобы клиницисты уравнивали преимущества лекарственной противоопухолевой терапии, тем самым обеспечивая наилучшее качество жизни и способность к самообслуживанию у пациентов [28]. К тому же при назначении патогенетического лечения нмКРПЖ решение должно основываться на профиле безопасности потенциального лекарственного взаимодействия с препаратами, направленными на коррекцию сопутствующих заболеваний.

Учитывая недавние обновления в рекомендациях NCCN и EAU, пациенты с нмКРПЖ совместно с АДТ должны получать даролутамид, апалутамид или энзалутамид. Современные рекомендации по лечению нмКРПЖ основаны на неоспоримых доказательствах эффективности ингибиторов андрогеновых рецепторов (ИАР) нового поколения, которые продемонстрировали в регистрационных испытаниях препаратов. По данным SPA-протоколов (Spartan, Prosper, Aramis) число побочных реакций для даролутамида сопоставимо с плацебо [29]. В каждом регистрационном SPA-исследовании проводилась особая методология репортирования и фиксации

нежелательных явлений различной степени тяжести. Объективная частота отмены исследуемого препарата (маркер токсичности лечения) при терапии апалутамидом и энзалутамидом составила 15 и 17% соответственно [30]. В случае применения даролутамида отмена терапии происходила в два раза реже и сопоставима с группой плацебо (8,9 и 8,7% соответственно) [31]. Как правило, причиной прекращения лечения ИАР нового поколения являются падения и выраженная астения. Одной из новых побочных реакций при терапии апалутамидом стала сыпь, которая проявилась у 25% пациентов [32]. Применение энзалутамида у пациентов в первые 7–8 месяцев лечения значительно ухудшило качество жизни ввиду астении. Применение даролутамида не ухудшало качество жизни пациентов на всех этапах лечения и не провоцировало появление сыпи [33].

Пример из клинической практики

На сегодняшний день не каждый центр может поделиться опытом ведения пациентов с нмКРРПЖ в реальной клинической практике с использованием арсенала ИАР нового поколения (энзалутамид, апалутамид, даролутамид). Учитывая наш опыт участия в СПА-протоколах, мы хорошо научились диагностировать нмКРРПЖ, стратифицировать пациентов по ВУПСА и применять новые терапевтические агенты у наших пациентов.

Пациент П. 1940 г.р. Диагноз местнораспространенного РПЖ III стадии ($T_3N_0M_0G_3$) установлен в октябре 2013 года с инициальным повышением ПСА 117 нг/мл. При патоморфологическом исследовании пяти биоптатов из предстательной железы выявлена мелкоацинарная аденокарцинома, сумма баллов по шкале Глисона – 8 (4 + 4) с объемом поражения от 30 до 80%. Пациент с такими маркерами РПЖ стратифицирован в группы высокого риска прогрессирования. По шкале UCSF-CAPRA вероятность безрецидивной выживаемости в течение 5 лет у пациента оценена на 8–20%.

Из анамнеза заболевания выяснено: с 2009 года страдает ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией II стадии III степени с риском сердечно-сосудистых осложнений – 4, в 2011 году перенес инфаркт миокарда. Дизурические симптомы и диагноз доброкачественной гиперплазии предстательной железы установлены в 2012 году. В 2013 году диагностирован артроз коленных суставов с нарушением функции легкой степени. Двусторонний нефролитиаз с 2010 года.

Пациенту требуется регулярный прием препаратов на основе ингибиторов АПФ (эналаприл 10 мг в сутки), альфа-адреноблокаторов (Омник 400 мкг в сутки), курсами – кардиометаболическая терапия 3–4 раза в год и периодически НПВС при артралгии.

Учитывая стадию, морфологический тип опухоли, прогноз по заболеванию, интеркуррентную патологию, пациенту проведена гормональная терапия аЛГРГ (бусерелин 3,75 мг внутримышечно одна инъекция в 28 дней) в течение 2,5 года, дистанционная лучевая терапия с модуляцией интенсивности в 3D-конформном режиме с суммарной очаговой дозой 72 Гр на предстательную железу и семенные пузырьки и 50 Гр – на область малого таза. Надир ПСА в 2015 году составил 3,12 нг/мл. Через год у пациента был отмечен рост уровня ПСА. Терапия аЛГРГ возобновлена в непрерывном режиме. На фоне кастрационного уровня тестостерона (0,53 ммоль/л) у пациента продолжился рост уровня ПСА (3,19; 5,35; 8,80 нг/мл). ВУПСА оказался 3,43. Пациенту продолжена терапия аЛГРГ, и максимальное значение ПСА достигло 20,4 нг/мл. По данным КТ трех зон и остеосцинтиграфии, признаков мКРРПЖ не зарегистрировано. С сентября 2018 года пациент начал получать лечение даролутамидом 1200 мг в сутки (по 600 мг два раза в день) + АДТ (золодекс 10,8 мг в форме подкожных инъекций раз в 3 месяца). С начала приема новой терапии пациент отметил уменьшение дизурической симптоматики (по шкале IPSS снижение урологических жалоб на 45%) и зарегистрировано снижение ПСА на 98% за первый год приема даролутамида.

На сегодняшний день пациенту 81 год, он продолжает принимать аЛГРГ и даролутамид в прежних дозах. Уровень ПСА в течение всего периода лечения даролутамидом составляет 0,1 нг/мл. По результатам радиологического контроля, данные за отдаленные метастазы отсутствуют (рис. 4).

Пациент не отмечает значимых симптомов РПЖ, не имеет нежелательных явлений, связанных с терапией, оценивает качество жизни как хорошее.



Рисунок 4. Сцинтиграфия костей скелета ^{99m}Tc в прямой и боковой проекции.

Заключение

Современные методы диагностики, такие как ПСМА-ПЭТ, не предоставляют значительного улучшения диагностики и не влияют на выбор тактики лечения пациентов с нмКРРПЖ. Новые лекарственные агенты терапии нмКРРПЖ произвели прорыв в области лечения данной формы болезни. Ингибиторы андрогеновых рецепторов второго поколения демонстрируют значительное удлинение времени до появления метастазирования и симптомного прогрессирования РПЖ и не ухудшают качества жизни пациентов.

Список литературы / References

1. Luo J., Beer T.M., Graff J.N. Treatment of nonmetastatic castration-resistant prostate cancer. *Oncology*. 2016; 30: 336–44.
2. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018; 68: 394–424.
3. Uchio E.M., Aslan M., Wells C.K., Calderone J., Concato J. Impact of biochemical recurrence in prostate cancer among US veterans. *Arch Intern Med*. 2010; 170: 1390–5.
4. Chandrasekar T., Yang J.C., Gao A.C., Evans C.P. Mechanisms of resistance in castration-resistant prostate cancer (CRPC). *Transl Androl Urol*. 2015; 4: 365–80.
5. Heinlein C.A., Chang C. Androgen receptor in prostate cancer. *Endocr Rev*. 2004; 25: 276–308.
6. Kirby M., Hirst C., Crawford E.D. Characterising the castration-resistant prostate cancer population: a systematic review. *Int J Clin Pract*. 2011; 65: 1180–92.
7. Scher H.I., Solo K., Valant J., Todd M.B., Mehra M. Prevalence of prostate cancer clinical states and mortality in the United States: estimates using a dynamic progression model. *PLoS ONE*. 2015; 10: e0139440.
8. Preisser F., Mazzone E., Nazzani S., Marchioni M., Bandini M., Tian Z. North American population-based validation of the National Comprehensive Cancer Network Practice Guideline recommendations for locoregional lymph node and bone imaging in prostate cancer patients. *Br J Cancer*. 2018; 119: 1552–56.
9. Fendler W.P., Weber M., Iravani A., Hofman M.S., Calais J., Czernin J. Prostate-specific membrane antigen ligand positron emission tomography in men with non-metastatic castration-resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res*. 2019; 25: 7448–54.
10. Кельн А.А., Зырянов А.В., Зотов П.Б., Пономарев А.В., Суриков А.С., Знобичев В.Г. Роль сатурационной трансперинеальной биопсии в диагностике рака предстательной железы в эру таргетной fusion-биопсии. *Креативная хирургия и онкология*. 2018. Т. 8. № 2. С. 111–116.
11. Keln A.A., Zyryanov A.V., Zotov P.B., Ponomarev A.V., Surikov A.S., Znobichev V.G. The role of saturation transperineal biopsy in the diagnosis of prostate cancer in the era of targeted fusion biopsy. *Creative surgery and oncology*. 2018. V. 8. No. 2. P. 111–116.
12. Saad F., Canil C., Finelli A., Hofte S.J., Malone S., Shayegan B. Controversial issues in the management of patients with advanced prostate cancer: results from a Canadian consensus forum. *Can Urol Assoc J*. 2020; 14: E137–49.
13. Алексеев Б.Я., Томбаль Б., Кельн А.А. Рак предстательной железы в ограниченных возможностях. *Онкоурология* 2021; 17 (4): 112–4.
14. Gillessen S., Attard G., Beer T.M., Beltran H., Bjartell A., Bossi A. Management of patients with advanced prostate cancer: report of the advanced prostate cancer consensus conference 2019. *Eur Urol*. 2020; 77: 508–47.
15. Moreira D.M., Howard L.E., Sourbeer K.N., Amarasekara H.S., Chow L.C., Cockrell D.C. Predictors of time to metastasis in castration-resistant prostate cancer. *Urology*. 2016; 96: 171–76.
16. Smith M.R., Saad F., Oudard S., Shore N., Fizazi K., Sieber P. Denosumab and bone metastasis-free survival in men with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer: exploratory analyses by baseline prostate-specific antigen doubling time. *J Clin Oncol*. 2013; 31: 3800–6.

16. Norgaard M., Jensen A.O., Jacobsen J.B., Cetin K., Fryzek J.P., Sorensen H.T. Skeletal related events, bone metastasis and survival of prostate cancer: a population-based cohort study in Denmark (1999 to 2007). *J Urol*. 2010; 184: 162–67.
17. Oefelein M.G., Ricchiuti V., Conrad W., Resnick M.I. Skeletal fractures negatively correlate with overall survival in men with prostate cancer. *J Urol*. 2002; 168: 1005–7.
18. Rozel F., Roumequere T., Spahn M., Beyersdorff D., Hammerer P. Non-metastatic castrate-resistant prostate cancer: a call for improved guidance on clinical management. *World J Urol*. 2016; 34: 1505–13.
19. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. 250 с. Malignant neoplasms in Russia in 2018 (morbidity and mortality). Ed. A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow: Moscow Research Institute n.a. P.A. Herzen – a Branch of the National Medical Research Centre of Radiology, 2019. 250 p.
20. Мишин К.И., Кельн А.А. Оценка эффективности скрининга рака предстательной железы в Тюменской области. Университетская медицина Урала. 2019. № 2. С. 26–27. Mishin K.I., Cologne A.A. Evaluation of the effectiveness of screening for prostate cancer in the Tyumen region. *University medicine of the Urals*. 2019. No. 2. P. 26–27.
21. Mäkitan A., Riihonen R., Oksala R., Rantanen L., Aho E., Wohlfahrt G., Nykänen P., Törmäkangas O., Palvimo J., Kallio P. Discovery of ODM-201, a new-generation androgen receptor inhibitor targeting resistance mechanisms to androgen signaling-directed prostate cancer therapies. *Sci. Rep.* 2015 Jul. 3; 5: 12007.
22. Tombal B. Non-metastatic CRPC and asymptomatic metastatic CRPC: which treatment for which patient? *Ann Oncol*. 2012; 23 Suppl 10: x251–8.
23. Mori A., Hashimoto K., Koroki Y., Wu D.B., Masumori N. The correlation between metastasis-free survival and overall survival in non-metastatic castration resistant prostate cancer patients from the Medical Data Vision claims database in Japan. *Curr Med Res Opin*. 2019; 35: 1745–50.
24. Droz J.P., Albrand G., Gillessen S., Hughes S., Mottet N., Oudard S. Management of prostate cancer in elderly patients: recommendations of a task force of the International Society of Geriatric Oncology. *Eur Urol*. 2017; 72: 521–31.
25. Dent E., Morley J.E., Cruz-Jentoft A.J., Woodhouse L., Rodriguez-Manas L., Fried L.P. Physical frailty: ICFSR international clinical practice guidelines for identification and management. *J Nutr Health Aging*. 2019; 23: 771–87.
26. Li H., Hodgson E., Watson L., Shukla A., Nelson J.J. Comorbidities and concomitant medication use in men with prostate cancer or high levels of PSA compared to matched controls: a GPRD analysis. *J Cancer Epidemiol*. 2012; 2012: 291704.
27. Benoist G.E., van Oort I.M., Smeenk S., Javad A., Somford D.M., Burger D.M. Drug-drug interaction potential in men treated with enzalutamide: mind the gap. *Br J Clin Pharmacol*. 2018; 84: 122–29.
28. Ryan C., Wefel JS, Morgans AK. A review of prostate cancer treatment impact on the CNS and cognitive function. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2020; 23: 207–19.
29. Mateo J., Fizazi K., Gillessen S., Heidenreich A., Perez-Lopez R., Oyen W.J.G. Managing nonmetastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol*. 2019; 75: 285–93.
30. Anantharaman A., Small E.J. Tackling non-metastatic castration-resistant prostate cancer: special considerations in treatment. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2017; 17: 625–33.
31. Hussain M., Fizazi K., Saad F., Rathenborg P., Shore N., Ferreira U. Enzalutamide in men with nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med*. 2018; 378: 2465–74.
32. Smith M.R., Saad F., Chowdhury S., Oudard S., Hadaschik B.A., Graff J.N. Apalutamide treatment and metastasis-free survival in prostate cancer. *N Engl J Med*. 2018; 378: 1408–18.
33. Fizazi K., Shore N., Tammela T.L., Ulys A., Vjaters E., Polyakov S. Darolutamide in non-metastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med*. 2019; 380: 1235–46.

Статья поступила: 20.02.22
 Получена после рецензирования: 24.02.22
 Принята в печать: 02.03.22

Сведения об авторах

Кельн Артем Александрович, к.м.н., доцент кафедры онкологии с курсом урологии¹, врач-онколог поликлинического отделения².
 E-mail: artyom-keln@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-5071-0604

Алифов Давуд Гасымович, аспирант кафедры онкологии с курсом урологии¹.
 E-mail: alifovd@gmail.com. ORCID: 0000-0003-2504-8353

Вихарева Лариса Владимировна, д.м.н., проф., зав. кафедрой анатомии человека, топографической анатомии и оперативной хирургии¹.
 E-mail: vikharevalv@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-6864-4417

Иванов Александр Андреевич, студент лечебного факультета¹.
 E-mail: aleximin@gmail.com. ORCID: 0000-0002-8029-8825

¹ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Тюмень

²ГАУЗ ТО «Многопрофильный клинический медицинский центр „Медицинский город“», г. Тюмень

Автор для переписки: Кельн Артем Александрович.
 E-mail: artyom-keln@yandex.ru

Для цитирования: Кельн А.А., Алифов Д.Г., Вихарева Л.В., Иванов А.А. Новые возможности ведения пациентов с неметастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы. *Медицинский алфавит*. 2022; (5): 18–22. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-5-18-22>

About authors

Keln Artem A., PhD Med, associate professor at Dept of Oncology with a course in Urology¹, oncologist of outpatient hospital². E-mail: artyom-keln@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-5071-0604

Alifov Davud G., graduate student of Dept of Oncology with a course in Urology¹. E-mail: alifovd@gmail.com. ORCID: 0000-0003-2504-8353

Vikhareva Larisa V., DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Human Anatomy, Topographic Anatomy and Operative Surgery¹. E-mail: vikharevalv@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-6864-4417

Ivanov Alexander A., student of Faculty of Medicine¹. E-mail: aleximin@gmail.com. ORCID: 0000-0002-8029-8825

¹Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

²Multispecialty Clinical Medical Centre 'Medical City', Tyumen, Russia

Corresponding author: Keln Artem A. E-mail: artyom-keln@yandex.ru

For citation: Keln A.A., Alifov D.G., Vikhareva L.V., Ivanov A.A. New opportunities for nonmetastatic castration-resistant prostate cancer. *Medical Alphabet*. 2022; (5): 18–22. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-5-18-22>



Лекарственный препарат дурвалумаб (Имфинзи®) стал доступен в системе ОМС для всех зарегистрированных в России показаний

С 2022 года четыре схемы лекарственного препарата дурвалумаб (Имфинзи®) в моно- и комбинированных режимах доступны и возмещаются в дневном и круглосуточном стационаре системы ОМС по зарегистрированным в России показаниям.

Доступные схемы дурвалумаба применяются при немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ) III стадии и распространенном мелкоклеточном раке легкого (МРЛ).

Рак легкого является основной причиной смертности от онкологии как среди мужчин, так и женщин. На долю рака легкого приходится примерно 20% всех случаев смерти от злокачественных новообразований. Рак легкого разделяют на два основных типа – НМРЛ и МРЛ, которые составляют 85 и 15% всех случаев соответственно.

До четверти пациентов с НМРЛ при постановке диагноза имеют III стадию заболевания, у большинства таких пациентов опухоль нерезектабельна или неоперабельна. При этом III стадия заболевания отличается от IV стадии, для которой характерны отдаленные метастазы, тем, что большинство пациентов с III стадией заболевания в настоящее время получают терапию, направленную на попытку излечения пациентов.

МРЛ – особая форма рака легкого, характеризующаяся высокой биологической агрессивностью. До 3/4 случаев МРЛ выявляются на поздних стадиях, при этом 5-летняя выживаемость больных не превышает 3%. Долгое время стандартом лечения распространенного мелкоклеточного рака легкого (рМРЛ) являлась химиотерапия на основе препаратов платины. Сегодня благодаря добавлению иммунотерапии к стандартной ХТ в первой линии лечения в три раза больше пациентов с рМРЛ остаются живы на отметке 3 лет.

«Сегодня дурвалумаб является стандартом терапии для пациентов с нерезектабельным НМРЛ III стадии, не имеющих признаков прогрессирования заболевания после химиолучевой терапии, а также пациентов с распространенным МРЛ. Выделение отдельных схем КСГ для всех режимов и дозировок дурвалумаба для круглосуточного и дневного стационаров открывает доступ пациентам с НМРЛ III стадии и таким агрессивным заболеваниям, как МРЛ, к инновационным методам лечения, а также позволяет надеяться на увеличение продолжительности и улучшение качества их жизни. Кроме того, в долгосрочной перспективе это может способствовать достижению целей Минздрава РФ по сокращению смертности от онкологических заболеваний», – отметил Лактионов Константин Константинович, д.м.н., профессор, зам. директора по лечебной работе НИИ клинической онкологии имени академика Н.Н. Трапезникова, зав. отделением химиотерапии НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина МЗ РФ.

«Фиксированная дозировка 1500 мг один раз в 4 недели является наиболее удобной для пациентов, так как увеличение интервалов между введением дурвалумаба с 2 до 4 недель позволяет сократить количество посещений медицинского учреждения. Во время пандемии COVID-19 это особенно важно, так как пациенты с диагнозом «рак легкого» находятся в группе высокого риска», – отметила Логачева Евгения Викторовна, медицинский директор направления «Онкология» компании AstraZeneca (Россия и Евразия).

