BY-NC-ND

doi: 10.21518/2079-701X-2020-20-100-108

Обзорная статья / Review article

Онкоурология

Кастрационный уровень тестостерона и гормональная резистентность рака предстательной железы при андрогенной депривации

И.Г. Русаков[1], ORCID: 0000-0002-0945-2498, e-mail: igorrusakov@mail.ru
А.А. Грицкевич[2]✉, ORCID: 0000-0002-5160-925X, e-mail: grekaa@mail.ru
Т.П. Байтман[2], ORCID: 0000-0002-3646-1664, e-mail: bit.t@mail.ru
С.В. Мишугин[1], ORCID: 0000-0002-6751-2399, e-mail: sergeymishugin@yandex.ru

[1] Городская клиническая больница им. Д.Д. Плетнева; 105077, Россия, Москва, ул. 11-я Парковая, д. 32
[2] Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27

Резюме
В данной статье обсуждается влияние достижений в понимании механизмов развития рака предстательной железы (РПЖ) на определение и диагностику кастрационно-резистентного РПЖ (КРРПЖ), прогностические факторы прогрессирования РПЖ и стратегии лечения.
Более чувствительные анализы подтверждают, что при хирургической кастрации уровень сывороточного тестостерона (Т) снижается до < 20 нг/дл, а достижение Т < 20 нг/дл улучшает прогноз и увеличивает время до развития КРРПЖ. Регулярная оценка уровня Т позволяет понять, адекватно ли подавляется этот андроген в связи с потенциальным развитием КРРПЖ. Более совершенные методы визуализации и анализ биомаркеров позволяют раньше выявлять прогрессирование заболевания. Прогностически значимые факторы риска развития кастрационной резистентности включают балл по шкале Глисона, распространенность метастазов, наследственные факторы, такие как мутации генов, влияющих на амплификацию андрогеновых рецепторов (АР) или участвующих в репарации ДНК путем гомологичной рекомбинации, кинетику простат-специфического антигена (ПСА) и уровень биомаркеров. Сегодня варианты лечения КРРПЖ включают не только андроген-депривационную терапию (АДТ), но и терапию, которая блокирует синтез Т и/или подавляет активность АР. Перспективные направления включают терапию с использованием новых биологических мишеней, комбинаций лекарственных средств и персонифицированную терапию. Необходимо понимание различий фармакодинамики и фармакокинетики депо-форм препаратов для андроген-депривационной терапии, т к. эти показатели могут влиять на эффективность проводимой терапии.
Целью лечения распространенного РПЖ является увеличение времени до развития кастрационной резистентности и общей выживаемости больных. В связи с современным определением кастрационного уровня тестостерона и достижениями в понимании механизмов прогрессирования заболевания необходимо пересмотреть стратегии диагностики и лечения. АДТ, как основополагающий вектор лечения, необходимо продолжать даже при использовании новых методов лечения КРРПЖ.

Ключевые слова: рак предстательной железы, тестостерон, кастрация, андрогенная депривация, лейпрорелина ацетат

Для цитирования: Русаков И.Г., Грицкевич А.А., Байтман Т.П., Мишугин С.В. Кастрационный уровень тестостерона и гормональная резистентность рака предстательной железы при андрогенной депривации. *Медицинский совет.* 2020;(20):100–108. doi: 10.21518/2079-701X-2020-20-100-108.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The castration level of testosterone and hormonal resistance of prostate cancer in androgen deprivation therapy

Igor G. Rusakov[1], ORCID: 0000-0002-0945-2498, e-mail: igorrusakov@mail.ru
Alexander A. Gritskevich[2]✉, ORCID: 0000-0002-5160-925X, e-mail: grekaa@mail.ru
Tatiana P. Baitman[2], ORCID: 0000-0002-3646-1664, e-mail: bit.t@mail.ru
Sergey V. Mishugin[1], ORCID: 0000-0002-6751-2399, e-mail: sergeymishugin@yandex.ru

[1] City Clinical Hospital D.D. Pletneva; 32, 11ya Parkovaya St., Moscow, 105077, Russia
[2] Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia

Abstract
This review is dedicated to the impact of modern achievements on the definition and diagnostics of castration-resistant prostate cancer (PCa) (CRPC), prognostic factors for its progression, and treatment strategies.
It was proven with new sensitive methods of diagnostics that surgical castration (CS) decreases serum testosterone (T) levels to < 20 ng/dL, while achieving T < 20 ng/dL improves outcomes and delays the development of CRPC. Regular assessment of the T level makes it possible to understand whether this androgen is adequately suppressed in the setting of potential progression of CRPC, given that late dosing may lead to an increase in T level. Improved imaging techniques and biomarker analysis enable early detection of disease progression. Prognostically significant risk factors for CRPC progression include Gleason score, the extent of metastatic spread, hereditary characteristics such as gene mutations affecting androgen receptor (AR) amplification or DNA repair

© Русаков И.Г., Грицкевич А.А., Байтман Т.П., Мишугин С.В., 2020

deficiency mutations, prostate-specific antigen (PSA) kinetics, and biomarker levels. Today, treatment options for CRPC have gone beyond androgen deprivation therapy (ADT) to include therapy that blocks T-synthesis and/ or suppresses its activity through various mechanisms. Future directions include therapies using new biological targets, drug combinations and personalized therapies. It is necessary to assess the possible reasons for the difference in the pharmacodynamics and pharmacokinetics of androgen-deprivation drugs, to study the features of the processes of destruction of drugs under the action of endogenous enzymes and resorption in the subcutaneous or muscle depot, which may cause the resistance to therapy.
The aim of improved treatment and diagnostic options for PCa is to delay its progression to CRPC and to prolong patient survival. Rethinking of the castration concept and advances in understanding the biology of disease progression make it necessary to revise diagnostic and treatment strategies. ADT is a fundamental vector of treatment, and it should be continued even if some new ways of treatment for CRPC are introduced.

Keywords: prostate cancer, testosterone, castration, androgen deprivation, leuprorelin acetate

For citation: Rusakov I.G., Gritskevich A.A., Baitman T.P., Mishugin S.V. The castration level of testosterone and hormonal resistance of prostate cancer in androgen deprivation therapy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(20):100–108. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-20-100-108.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В РФ в 2018 г. РПЖ является одним из наиболее распространенных онкологических заболеваний у мужчин, занимая второе место (14,9%) после опухолей легких. В структуре заболеваемости обоих полов занимает пятое место – 6,8%. Стандартизированный показатель заболеваемости составил 41,5 на 100 000 мужчин. В РФ число мужчин, заболевших РПЖ в 2018 г., составило 42 518, тогда как в 2008 г. было выявлено 22 129. При этом рост заболеваемости за последние 10 лет составил +57,9%. Важно отметить, что смертность от РПЖ также растет (в 2008 г. – 9 452, а в 2018 г. уже 13 007 случаев). В 2019 г. летальность больных в течение года с момента установления диагноза злокачественного новообразования составляла 7,3%, что, ввиду высокого распространения нелокализованных форм РПЖ, может свидетельствовать об эффективном влиянии лекарственного лечения на данную популяцию больных. Несмотря на значительное увеличение числа больных с ранними формами заболевания, 40% пациентов на момент выявления заболевания имеют местнораспространенные и метастатические формы [1, 2].

Развитие кастрационной резистентности на фоне АДТ у больных РПЖ – это начало переломного момента в прогрессировании заболевания, предиктор резкого ухудшения течения болезни и увеличение риска смертности. Большинство злокачественных клеток РПЖ чувствительны к андрогенам, и АДТ изначально эффективна в подавлении роста опухолевых клеток. Однако в ходе длительной АДТ происходит селективная пролиферация андроген-нечувствительных клеток и популяция клеток становится все более андроген-резистентной. КРРПЖ может развиться как у пациентов с впервые выявленным метастатическим РПЖ, получавших АДТ, так и у пациентов с биохимическим рецидивом (БХР), ранее получивших потенциально радикальное лечение, например радикальную простатэктомию, аблативные методики или лучевую терапию [3]. В настоящее время ключевым признаком развития КРРПЖ считается биохимическое и/или радиологическое прогрессирование при уровне Т сыворотки не более кастрационного уровня (50 нг/дл) [4].

В связи с эволюцией понимания биологических характеристик РПЖ появилась потребность в новой терминологии для стадирования и описания тяжелых форм КРРПЖ. Вторая рабочая группа по изучению РПЖ (Prostate Cancer Working Group 2, PCWG2) ввела термин «кастрационная резистентность» вместо «гормональной рефрактерности» для обозначения опухолей, которые прогрессировали несмотря на кастрационный уровень Т, оставаясь при этом чувствительными к ингибированию АР [5, 6]. Как бы то ни было, разница между текущим определением КРРПЖ, применяемым регуляторными и профессиональными организациями, может негативно сказаться на возможности стандартизации ведения больных. Это, в свою очередь, может привести к ложному представлению о неэффективности АДТ после развития КРРПЖ, ведущему к ненадлежащей смене терапии у некоторых пациентов.

Последние достижения в исследованиях РПЖ заключаются в более точном исследовании уровня андрогенов, новых технологиях визуализации, идентификации генетических факторов и мутаций, которые могут повлиять на принятие тактических решений и одобрении ряда новых подходов к лечению. Эта статья пытается осветить влияние современных достижений в молекулярной биологии и онкологии, что поможет лучше понимать определение кастрационного Т и рассматривать его в качестве предиктора течения РПЖ.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ КРРПЖ

КРРПЖ типично развивается из популяции относительно гомогенных гормонально-чувствительных клеток. Поскольку большинство клеток андроген-чувствительны, а андроген-независимые клетки немногочисленны, АДТ обычно приводит к регрессу заболевания и снижению ПСА. Прогрессирование КРРПЖ имеет место, когда опухолевая пролиферация становится возможной уже при кастрационных уровнях андрогенов, таким образом, снижая эффективность АДТ [7]. Андроген-нечувствительные опухолевые клетки, изначально представленные в небольшом количестве или возникшие со временем в результате генетической мутации, постепенно селективно увеличивают свою численность, начиная преобладать в

популяции опухолевые клеток. Когда такие клетки начинают превалировать, наблюдается клинически значимое снижение эффективности АДТ, ведущее к более интенсивному росту опухолевой ткани и повышению ПСА [8]. Это биологическое событие определяет механизм развития КРРПЖ, сходный с механизмом формирования устойчивости к селективной терапии многих других опухолей (колоректальный рак, почечно-клеточный рак, рак поджелудочной железы, гепатоцеллюлярный рак) [9, 10].

РОЛЬ УСОВЕРШЕНСТВОВАННЫХ МЕТОДОВ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ В ОПРЕДЕЛЕНИИ КРРПЖ

Терапевтическая цель АДТ – снизить циркуляцию Т до кастрационного уровня. Методы лабораторного определения уровня Т появились более 40 лет назад и позволили определить, что хирургическая кастрация снижает уровень сывороточного Т до 50 нг/дл. Современные лабораторные исследования сывороточного Т, такие как жидкостная хроматография, тандемная масс-спектрометрия (LC-MS/MS, нижняя граница выявления составляет 0,28 нг/дл), сделали возможным выявление более низких концентраций Т, и эти более чувствительные методы подтверждают, что кастрационный уровень Т должен быть ниже 20 нг/дл [11–13]. В нескольких исследованиях подтверждено, что уровень Т ниже 20 нг/дл связан с улучшением отдаленных результатов лечения по сравнению с уровнями от 20 до 50 нг/дл и > 50 нг/дл [14–19].

Достижение более низкого уровня Т с большей вероятностью подавляет популяцию гормонально-чувствительных клеток РПЖ и снижает риск возникновения мутаций, ведущих к гормонорезистентности. Авторы одного из последних систематических обзоров описали механизм развития гормональной резистентности в опухолевых клетках, а также продемонстрировали, что развитие КРРПЖ замедлялось на срок до 6 лет у пациентов с низким уровнем надира Т (≤22 нг/дл) [19]. В соответствии с этой гипотезой было показано, что интермиттирующая АДТ не приносит пользы пациентам с метастатическим РПЖ (мРПЖ), несмотря на не уступающий результат интермиттирующей АДТ при неметастатическом РПЖ (нмРПЖ) [20, 21].

Эти новые выводы побудили некоторые профессиональные сообщества и регуляторные органы обновить свои рекомендации. В 2014 г. Европейская ассоциация урологов (EAU) снизила рекомендуемый целевой уровень Т при АДТ до < 20 нг/дл [22]. В июле 2019 г. Управление по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) опубликовало руководство, в котором говорится, что процент пациентов, достигающих и поддерживающих целевой уровень Т, должен представлять собой вторичную конечную точку в клинических исследованиях, изучающих новые методы медикаментозной кастрации, и что эти показатели должны быть включены в инструкции препаратов[1].

Одна из наиболее частых причин повышения Т – несоблюдение режима введения агонистов лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона (аЛГРГ), наиболее часто применяемых препаратов для АДТ[2,3]. Позднее введение аЛГРГ может стать причиной недостаточного подавления Т, увеличения частоты повышения Т до уровня > 20 нг/дл и даже > 50 нг/дл. Данные исследований с участием более 22 000 пациентов выявили корреляцию позднего введения аЛГРГ и неэффективности кастрации. Доля пациентов с уровнем Т > 20 нг/дл и > 50 нг/дл была намного выше после несвоевременных инъекций аЛГРГ (поздние инъекции: в 43% случаев Т > 20 нг/дл и в 27% случаев Т > 50 нг/дл; ранние/своевременные инъекции: в 21% случаев Т > 20 нг/дл и в 4% случаев Т > 50 нг/дл), при этом под несвоевременными инъекциями подразумевалось введение препарата через 32, 97, 128, 194 сут., или 1, 3, 4 и 6 мес. после предыдущей инъекции соответственно. Каждый месяц в данном анализе составлял 32 дня, и это определение появилось на основании независимого клинического решения добавлять около 4 сут. к 28-дневному циклу, принятому по результатам основных клинических исследований, проведенных ранее. Неэффективность супрессии Т при АДТ, связанная с поздним назначением или пропущенными дозами аЛГРГ, подтверждает предположение, что эти показатели являются предикторами прогрессирования КРРПЖ [23].

Недавние исследования III фазы у пациентов с нмКРРПЖ доказали, что увеличение времени до развития метастазов у больных нмКРРПЖ имеет положительное влияние на клинические исходы в целом, увеличивает общую выживаемость, снижает потребность в дополнительной терапии мКРРПЖ [24, 25]. Существующие варианты проведения АДТ допускают применение различных депо-форм аЛГРГ, которые демонстрируют разный уровень супрессии Т < 20 нг/дл [23, 26]. Возможность супрессии Т < 20 нг/дл – важное условие для выбора аЛГРГ для проведения АДТ. В настоящее время существует лишь одна форма аЛГРГ, по которой опубликованы данные клинических исследований в рецензируемом журнале в отношении супрессии Т < 20 нг/дл [27–30].

В 2006 г. E.D. Crawford et al. в 12-месячном клиническом исследовании продемонстрировали безопасность и эффективность 6-месячной депо-формы препарата лейпрорелин (Элигард). Это было одним из первых исследований эффективности депо-форм аЛГРГ пролонгированного 6-месячного действия. В этом открытом многоцентровом исследовании 111 пациентов РПЖ получали лейпрорелин 45,0 мг подкожно один раз в 6 мес. Первичным критерием эффективности был уровень сывороточного Т 50 нг/дл или менее. Фармакокинетика лейпрорелина была проанализирована у 28 пациентов. Из 111 включенных пациентов 103 завершили 12-месячное исследование. К 28-му дню 108 пациентов достигли подавления Т менее 50 нг/дл. Среднее время до достижения кастрационного уровня Т составило 21,2 дня

[1] Advanced Prostate Cancer: Developing Gonadotropin-Releasing Hormone Analogues Guidance for Industry. Maryland: U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research; 2019. Available at: https://www.fda.gov/media/129027/download.

[2] LUPRON DEPOT® (leuprolide acetate for depot suspension) [prescribing information]: AbbVie Inc.; 1989. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/020517s036_019732s041lbl.pdf.

[3] ELIGARD® (leuprolide acetate for injectable suspension) [prescribing information]: Tolmar Pharmaceuticals, Inc.; 2002. Available at: https://www.tolmar.com/products/eligard.

(медиана 21). По завершении исследования у 102 из 103 пациентов (99%) Т был ниже 50 нг/дл, а у 91 из 103 больных (88%) – менее 20 нг/дл. Среднее значение ПСА снизилось на 97% с 39,8 нг/мл исходно до 1,2 нг/мл через 12 мес. Наиболее частым нежелательным явлением, связанным с лечением, были приливы от легкой до умеренной степени [27].

Лейпрорелин используется в клинической практике для лечения РПЖ более 20 лет, но благодаря высокой эффективности, хорошей переносимости и возможности варьирования схем введения этот препарат не теряет актуальности. Препарат вводится подкожно в форме депо-инъекции, содержащей лейпрорелин и биодеградирующий полимер Атригель, и подавляет секрецию Т не менее эффективно, чем хирургическая кастрация. Изучена роль лейпрорелина при применении как в постоянном, так и в интермиттирующем режиме, а также в неоадъювантном режиме для уменьшения размеров простаты и опухоли перед лучевой терапией. Шестимесячная форма введения была разработана с целью повышения надежного подавления Т, поддержания клинической эффективности, а также для удобства врачей и пациентов, что может существенно улучшить качество жизни больных РПЖ [31].

В 2016 г. A. Spitz et al опубликовали результаты открытого ретроспективного исследования III фазы с использованием 4- и 6-месячных форм лейпрорелина, подтвердившие способность этого препарата снижать Т до уровня ≤ 20 нг/дл. Исследование стало возможным благодаря технологии, позволившей выявлять Т от 3 нг/дл (радиоиммуноанализ или жидкостная хроматография/масс-спектрометрия). В выборку были включены пациенты, ранее не получавшие АДТ. В ходе лечения они получали лейпрорелин 30 мг (4-месячная форма, 49 пациентов) или 45 мг (6-месячная форма, 151 пациент). Доля пациентов, достигавших уровня Т менее 20 нг/дл, оценивалась каждые 4 нед. 152 из 193 (79%) пациентов достигли уровня Т сыворотки ≤ 20 нг/дл в первые 4 нед., 169 из 189 пациентов (89%) сохранили этот результат до 24-й нед. исследования. Кроме того, у 94,1% пациентов уровень Т составлял ≤ 20 нг/дл на 48-й нед. [32].

В 2017 г. B. Tombal et al. привели результаты исследования лейпрорелина в качестве непрерывной длительной АДТ. ICELAND (ClinicalTrials.gov NCT00378690) – крупное европейское исследование, демонстрирующее эффективность лейпрорелина в качестве непрерывной АДТ. С целью определить выживаемость и время до прогрессирования изучен уровень Т в сыворотке в течение 1 года непрерывной АДТ. В выборку вошли пациенты с местнораспространенным или рецидивирующим неметастатическим РПЖ и с ПСА не более 1 нг/мл после 6-месячного индукционного периода терапии лейпрорелином 22,5 мг (в сочетании с бикалутамидом в дозировке 50 мг в день в течение 1 мес.). Пациенты были разделены в соотношении 1:1 на группу получавших непрерывную (n = 361) и интермиттирующую АДТ (n = 340) с лейпрорелином в течение 36 мес. Пациенты, получавшие непрерывную АДТ, были разделены по уровню Т в течение 1 года терапии на подгруппы с Т не более 20 нг/дл, 20–50 нг/дл и более 50 нг/дл. Были проанализированы опухоль-специфическая выживаемость (ОСВ) и беспрогрессивная выживаемость (БПВ), а также продолжительность безрецидивного периода. В общей сложности 90,1, 83,5 и 74,5% пациентов, получавших непрерывную АДТ, достигли минимального, среднего и максимального уровней Т соответственно. ОСВ и продолжительность безрецидивного периода не различались между подгруппами. Это может быть частично связано с индукционным периодом и эффективностью лейпрорелина в снижении уровня Т [33].

В 2019 г. в работе N. Snelder et al., посвященной определению целевой оптимальной концентрации Т, рассмотрена взаимосвязь между дозировкой и режимом введения лейпрорелина и уровнем Т и ПСА. Это исследование было направлено на количественную характеристику взаимосвязи между концентрацией лейпрорелина, Т сыворотки и ПСА с течением времени, чтобы помочь определить целевую концентрацию Т, которая имеет оптимальный баланс преимущества подавления Т при одновременном снижении риска побочных эффектов, связанных с бесполезным чрезмерным подавлением Т. Данные исследования однократной дозы для изучения влияния лейпрорелина в 6-месячной форме депо на Т и ПСА у больных РПЖ были проанализированы с использованием популяционного подхода к фармакокинетическому и фармакодинамическому моделированию. Разработанная модель была валидирована с использованием внешних данных из 3 исследований, в которых оценивалось влияние различных препаратов лейпрорелина на Т и ПСА. Влияние лейпрорелина на взаимосвязь между уровнем Т и ПСА было охарактеризовано модифицированной моделью Romero. Данные были значительно лучше описаны при допущении минимального уровня ПСА, который не зависит от связанного с лечением снижения Т, по сравнению с моделью с пропорциональным снижением ПСА и Т. Представленный анализ позволяет предположить, что на уровне популяции снижение концентрации Т ниже 35 нг/дл не приводит к дальнейшему снижению уровней ПСА (достигается > 95% минимального уровня ПСА). Для подтверждения этой взаимосвязи в нижнем диапазоне Т и ПСА требуется продолжить исследования [34].

Важно мониторировать уровни Т во время АДТ, чтобы подтвердить уровень Т < 20 нг/дл и рассматривать применение альтернативной АДТ, если целевой уровень Т не достигнут [35]. Назначение депо-формы препарата, рассчитанной на более длительный срок действия, например шестимесячной формы, может минимизировать риск повышения Т для случаев, когда возможны нарушения сроков введения, поскольку эти формы подразумевают лишь две инъекции в год [23]. Подбор альтернативных молекул или способов их доставки также актуален, т. к. современные схемы АДТ не всегда взаимозаменяемы.

НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ: УСОВЕРШЕНСТВОВАННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ВИЗУАЛИЗАЦИИ И ИССЛЕДОВАНИЕ УРОВНЯ БИОМАРКЕРОВ

Новые методы визуализации и изучение специфических маркеров опухоли имеют потенциал в качестве предикторов риска развития и неблагоприятных исходов

КРРПЖ [36]. Эти методы помогают онкологу раньше обнаруживать прогрессирование заболевания и позволяют выбрать подходящие варианты лечения.

Методы визуализации нового поколения (NGI) имеют большое значение в выявлении метастазов, ранее недоступных для верификации. Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с радиофармпрепаратами, специфичными для предстательной железы, обладает большей чувствительностью для выявления местного или регионарного рецидива, а также отдаленного метастазирования РПЖ по сравнению с традиционной визуализацией с помощью компьютерной томографии или остеосцинтиографии с технецием. Несколько новых радиофармпрепаратов были разработаны для исследования при подозрении на РПЖ, среди них анти-1-амино-3-18F-фторциклобутан-1-карбоновая кислота (F-FACBC), С-холин и вещества, нацеленные на простатспецифический мембранный антиген (ПСМА). ПЭТ с F-FACBC широко используется в США, поскольку характеризуется разумным балансом доступности, специфичности и чувствительности [36]. МРТ всего тела и ПЭТ с ПСМА быстро набирают популярность во многих других странах [37, 38]. ПЭТ с ПСМА выявляет биохимический рецидив РПЖ с большей чувствительностью, чем обычные методы визуализации, и эффективна даже при очень низком уровне ПСА [37, 39]. ПЭТ КТ с ПСМА и галлием-68 – новая методика визуализации, которая позволяет выявить мельчайшие метастазы и, исходя из этого, более аргументировано определить дальнейшую тактику [40]. Традиционное стадирование с использованием КТ, МРТ и остеосцинтиографии наиболее эффективно у пациентов с низким риском, локализованным заболеванием с низкой вероятностью прогрессирования [41]. Стандартный подход к стадированию, по-видимому, не так точен в диагностике и стадировании пациентов с локализованным заболеванием среднего и высокого риска или микрометастазами; долгосрочные исследования показали, что традиционные технологии визуализации не обнаруживают метастазы у более чем 25% пациентов с метастатическим заболеванием и БХР [42]. Таким образом, с помощью современных методов визуализации можно обнаруживать метастазы на ранней стадии и выявлять пациентов с наиболее высоким риском прогрессирования болезни [43].

ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ КРРПЖ

Установленные прогностические факторы

Существуют установленные опухоль-специфические факторы, которые играют роль в прогрессировании или связаны с более коротким временем до развития КРРПЖ. Нельзя отрицать значение суммы баллов по шкале Глисона как предиктора прогрессирования: недавний обзор показал, что она является и достоверным предиктором долгосрочного прогноза при активном наблюдении [44–46]. L. Egevad et al. предложили сгруппировать баллы Глисона по четырем прогностическим категориям (4–5, 6, 7, 8–10) на основе аналитических контрольных точек в исследуемой популяции [46].

Большая распространенность метастатического поражения и впервые выявленный метастатический процесс также связаны с плохим прогнозом для пациентов, получающих АДТ [47, 48]. При этом время появления метастазов (предшествующее локальное лечение по сравнению с вновь выявленным) и объем заболевания (малый объем по сравнению с большим объемом) признаны доказанными независимыми прогностическими факторами БПВ и времени до развития КРРПЖ [49].

Наследственные генетические факторы/мутации

Известно, что гены, влияющие на активацию или амплификацию АР, способствуют прогрессированию КРРПЖ [50]. Другие генетические факторы, включая определенные мутации генов, регулирующих выживание клеток, пролиферацию или апоптоз, влияют на развитие КРРПЖ, в т. ч. метастатического, и ответ на лечение [51]. Исследования показали, что несколько ключевых генетических факторов могут коррелировать с риском и сроками прогрессирования КРРПЖ. Например, патогенные варианты генов восприимчивости к раку, включая ATM, ATR, BRCA2, FANCL, MSR1, MUTYH, RB1, TSHR и WRN, наблюдались у пациентов с мКРРПЖ, а перестройки генов между АР-регуляторным геном TMPRSS2 (21q22.3) и ERG (21q22.2) являются распространенными генетическими мутациями в РПЖ, и в сочетании статуса ERG и избыточной экспрессии АР может быть прогностическая ценность для определения риска прогрессирования, учитывая, что бинарная природа циркулирующих микроРНК РПЖ также показала корреляцию с реакцией ПСА во время АДТ [52–54].

Достижения в области секвенирования ДНК, расширение библиотек ДНК и изучение их роли, идентификация случайной амплифицированной полиморфной ДНК (RAPD), полимеразная цепная реакция (ПЦР) с амплификацией и анализ трансактивации также могут помочь в обнаружении генетических мутаций, которые способствуют прогрессированию КРРПЖ и могут быть полезны в более ранней идентификации или количественной оценке риска развития КРРПЖ. Прогностические инструменты, такие как тест прогрессии клеточного цикла Prolaris, генерирующий индивидуальные модели риска с использованием тканевых биомаркеров РПЖ, и Decipher, мультигенный классификатор экспрессии, основанный на результатах биопсии, который помогает в стратификации риска для мужчин, рассматривающих активное наблюдение, теперь доступны на рынке [55–57]. Однако такие инструменты еще не получили широкого распространения, и неясно, улучшит ли их применение долгосрочные результаты. Недавнее руководство ASCO по использованию молекулярных биомаркеров при локализованном РПЖ рекомендовало использовать эти анализы только в тех ситуациях, когда их результаты, рассматриваемые вместе с обычными клиническими факторами, могут повлиять на клинические решения [58].

Гормональная кинетика

Интересно, что кинетика как Т (отражающего терапевтический эффект), так и ПСА (отражающего биологию

основного заболевания) может коррелировать со временем прогрессирования КРРПЖ. Анализ гормональной кинетики у мужчин с нмРПЖ, получавших интермиттирующую АДТ, показал, что более длительное время до повышения ПСА в течение первого интервала после проведения интермиттирующей АДТ было связано с более низким риском развития КРРПЖ [59, 60]. Другое исследование показало, что низкий исходный уровень Т, определяемый как Т < 11,5 нг/дл, является прогностическим для выживаемости пациентов с КРРПЖ и должен учитываться при выборе лечения [61].

Новые прогностические подходы

Легкодоступные биомаркеры, такие как соотношение нейтрофилов к лимфоцитам (НЛР), лактатдегидрогеназа (ЛДГ), альбумин, щелочная фосфатаза (ЩФ), ДНК-АР и индекс сканирования костей, являются полезными прогностическими инструментами при прогрессировании КРРПЖ. У пациентов с мКРРПЖ, получавших цитотоксическую терапию первой линии, НЛР коррелировало с выживаемостью и могло служить прогностическим инструментом или инструментом стратификации риска для рандомизированных клинических исследований [62]. Индексная модель с использованием шести факторов риска (ЛДГ больше верхней границы нормы, соматический статус по ECOG 2, наличие метастазов в печени, альбумин ≤ 4 г/дл, ЩФ > верхней границы нормы и время от начала АДТ до начала лечения абиратероном ≤ 36 мес.) была прогностической для ОВ у пациентов, страдавших мКРРПЖ, получавших абиратерон после доцетаксела [63].

S.K. Kohli et al. описали прогностическую зависимость между амплификацией плазменной свободно-клеточной ДНК-АР (ARamp) и выживаемостью, демонстрируя, что ARamp был связан с плохими исходами (2-летняя ОВ составила 35% у пациентов с ARamp против 71% у пациентов без ARamp; p ≤ 0,001) [64]. Индекс сканирования костей, способ количественной оценки данных сканирования костей, представляющий общую опухолевую нагрузку в виде доли от общей массы скелета, также был идентифицирован как независимый предиктор времени от начала АДТ до развития КРРПЖ [65]. Использование новых технологий или анализов биомаркеров может позволить улучшить оценку стадии заболевания и принять более верное решение о лечении [66].

ДОСТИЖЕНИЯ В ТЕРАПИИ КРРПЖ

По мере углубления понимания механизмов, участвующих в развитии РПЖ и КРРПЖ, возможности лечения вышли за пределы традиционной АДТ и включают комбинированную терапию, которая оказывает дополнительное влияние на АР с помощью ряда механизмов. Как бы то ни было, все исследования III фазы, позволившие одобрить новые препараты, были проведены с сопутствующей АДТ, поэтому крайне важно, чтобы пациенты продолжали АДТ в сочетании с дополнительным лечением, даже если было подтверждено прогрессирование до КРРПЖ/мКРРПЖ [67]. Третьей рабочей группой по клиническим исследованиям РПЖ (PCWG3) введено понятие «больше не приносящее клинической пользы», чтобы подчеркнуть различие между первыми признаками прогрессирования и клинической необходимостью прекратить или изменить лечение [68]. Следует отметить, что эти исследования требовали только базового значения Т < 50 нг/дл, при этом не требовалась оценка эффективности АДТ в ходе исследований и не проводилось последующее изучение уровней Т. Будущие клинические испытания в этом направлении должны систематизировать и эти данные для дальнейшей оценки преимуществ глубокого подавления Т.

Основная причина продолжения АДТ, в т. ч. у пациентов с установленной значительной популяцией андроген-резистентных клеток, заключается в предотвращении повторного формирования популяции андроген-чувствительных опухолевых клеток, которые сохраняются за счет амплификации АР или развития мутаций АР [69]. Поскольку высокоадаптированные опухоли могут быть сверхчувствительными к сигналам андрогенов, важно поддерживать низкие уровни андрогенов (ниже 20 нг/дл) путем продолжения АДТ и регулярного контроля уровня Т [69, 70]. Это особенно важно, поскольку в реальной клинической практике нередко имеет место прекращение АДТ у пациентов с КРРПЖ, вопреки клиническим руководствам и стандартам [70].

Ингибиторы андрогенного сигнала, такие как абиратерон, энзалутамид, апалутамид и даролутамид, продемонстрировали клинически значимое влияние на андрогенную ось при одновременном применении с АДТ в рамках стратегий лечения, направленных на достижение максимального ингибирования активации АР. Недавние рандомизированные исследования III фазы показали, что медиана безметастатической выживаемости (БМВ) составила 40,4 мес. против 18,4 мес. у пациентов, получавших даролутамид + АДТ или только АДТ соответственно; 40,5 мес. против 16,2 мес. у пациентов, получавших апалутамид + АДТ или только АДТ соответственно; 36,6 мес. против 14,7 мес. у пациентов, получавших энзалутамид + АДТ или только АДТ соответственно [71–73]. Недавние исследования абиратерона, апалутамида и энзалутамида в качестве препаратов для лечения пациентов с мГЧРПЖ предоставляют дополнительные доказательства того, что более раннее применение этих ингибиторов андрогенного пути задерживает прогрессирование заболевания и улучшает выживаемость. Остаются нерешенными вопросы, касающиеся оптимальной последовательности для терапии КРРПЖ [74]. Данные исследования CARD свидетельствуют о том, что последовательное использование агентов, нацеленных на АР, менее эффективно, чем использование химиотерапии в 3-й линии мКРРПЖ [75]. Также, по мнению авторов, следует избегать комбинирования новых методов лечения, т. к. это может привести к избыточным побочным явлениям и потенцированию нежелательных побочных эффектов [76, 77]. Учитывая разнообразие вариантов лечения, онкологам следует индивидуализировать подход к терапии для каждого пациента, тщательно принимая во внимание цели лечения, соотношение риска и пользы, доступность лекарств и их стоимость.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Стратегия подавления андрогенов является основой в лечении распространенного РПЖ. Исторически уровень Т ниже 50 нг/дл расценивался как кастрационный. Текущие данные показывают, что для улучшения результатов терапии при медикаментозной кастрации уровень Т должен быть ниже 20 нг/дл. Подъемы уровня Т и неоптимальный кастрационный уровень Т, обусловленные терапией аЛГРГ, приводят к ухудшению контроля за течением РПЖ.

Конечная цель терапии при КРРПЖ – отсрочить прогрессирование заболевания и продлить БПВ. АДТ, основа лечения у этих пациентов, направлена на достижение и поддержание максимально низких уровней Т. Современное определение КРРПЖ должно быть изменено с учетом обновленного целевого уровня Т для подтверждения кастрации. Регулярный мониторинг Т позволит онкологам выявлять ситуации, в которых Т неадекватно подавляется, и при необходимости корректировать терапию. Учитывая значительные достижения в понимании механизмов прогрессирования РПЖ, продолжают изучаться оптимальные стратегии ведения больных с диагнозом «РПЖ». Ключевые достижения в области КРРПЖ включают улучшение методов анализа уровня андрогенов и визуализации, предикторов развития КРРПЖ, выявление генетических факторов, способствующих прогрессированию КРРПЖ, факторов, связанных с прогрессированием и тактикой лечения КРРПЖ, а также внедрение новых методов лечения.

По мере разработки новых методов лечения КРРПЖ нельзя забывать о сохраняющейся значимости АДТ в качестве основополагающей составляющей терапии; клинические исследования абиратерона, энзалутамида, апалутамида, даролутамида, доцетаксела, кабазитаксела, радия-223 и олапариба были выполнены на фоне непрерывной АДТ. В тех случаях, когда Т превышает целевой показатель из-за снижения ответа на конкретное лечение или несоблюдения схемы введения, онкологи должны обеспечить соблюдение схемы введения аЛГРГ или рассмотреть вопрос о назначении альтернативного аЛГРГ с доказанной эффективностью. Применение лекарственных форм с более длительным периодом действия (например, 6 мес.) может быть полезным, если соблюдение стандартного графика дозирования сопряжено со сложностями.

Будущие направления лечения включают в себя варианты с применением биомаркеров, такие как таргетная терапия и иммуноонкологические агенты. В дополнение к клиническим преимуществам, получаемым от этих новых методов лечения, дальнейшие исследования должны оценить оптимизацию АДТ для увеличения времени до развития КРРПЖ и улучшения ОВ или БПВ. Все клинические исследования должны включать основные данные, такие как уровни Т исходно и во время лечения, чтобы постоянно контролировать эффективное подавление Т. Значительные достижения в понимании прогрессирования КРРПЖ и обновления определения кастрации потенциально могут улучшить клинические исходы у пациентов с прогрессирующим КРРПЖ. Дальнейшее понимание биологии прогрессирования РПЖ, выявление терапевтической резистентности, определение кастрации и разработка новых методов лечения РПЖ должны улучшить жизнь многих пациентов. Изучение супрессии андрогенов заключается в выявлении тех агентов, при помощи которых достигаются и поддерживаются максимально низкие уровни тестостерона.

Поступила / Received 06.10.2020
Поступила после рецензирования / Revised 28.10.2020
Принята в печать / Accepted 05.11.2020

Список литературы / References

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. (ред.) *Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2020. 239 с. Режим доступа: https://glavonco.ru/cancer_register/%D0%9F%D0%BE%D0%BC%D0%BE%D1%89%D1%8C%202019.pdf.
Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shakhzadova A.O. (ed.) *State of cancer care for the population of Russia in 2019*. Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2020. 239 p. (In Russ.) Available at: https://glavonco.ru/cancer_register/%D0%9F%D0%BE%D0%BC%D0%BE%D1%89%D1%8C%202019.pdf.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. (ред.). *Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность)*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2019. 250 с. Режим доступа: https://glavonco.ru/cancer_register/%D0%97%D0%B0%D0%B1%D0%BE%D0%BB_2018_%D0%AD%D0%BB%D0%B5%D0%BA%D1%82%D1%80.pdf.
Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. (ed.). *Malignant neoplasms in Russia in 2018 (morbidity and mortality)*. Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2019. 250 p. (In Russ.) Available at: https://glavonco.ru/cancer_register/%D0%97%D0%B0%D0%B1%D0%BE%D0%BB_2018_%D0%AD%D0%BB%D0%B5%D0%BA%D1%82%D1%80.pdf.
3. Arnold J.T., Isaacs J.T. Mechanisms involved in the progression of androgen-independent prostate cancers: it is not only the cancer cell's fault. *Endocr Relat Cancer*. 2002;9(1):61–73. doi: 10.1677/erc.0.0090061.
4. Cornford P., Bellmunt J., Bolla M., Briers E., De Santis M., Gross T. et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Relapsing, Metastatic, and Castration-Resistant Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2017;71(4):630–642. doi: 10.1016/j.eururo.2016.08.002.
5. Hotte S.J., Saad F. Current management of castrate-resistant prostate cancer. *Curr Oncol*. 2010;17(Suppl 2):S72–S79. doi: 10.3747/co.v17i0.718.
6. Scher H.I., Halabi S., Tannock I., Morris M., Sternberg C.N., Carducci M.A. et al. Design and end points of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone: recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. *J Clin Oncol*. 2008;26(7):1148–1159. doi: 10.1200/JCO.2007.12.4487.
7. Schrecengost R., Knudsen K.E. Molecular pathogenesis and progression of prostate cancer. *Semin Oncol*. 2013;40(3):244–258. doi: 10.1053/j.seminoncol.2013.04.001.
8. Mizokami A., Izumi K., Konaka H., Kitagawa Y., Kadono Y., Narimoto K. et al. Understanding prostate-specific antigen dynamics in monitoring metastatic castration-resistant prostate cancer: implications for clinical practice. *Asian J Androl*. 2017;19(2):143–148. doi: 10.4103/1008-682X.179159.
9. Nikolaou M., Pavlopoulou A., Georgakilas A.G., Kyrodimos E. The challenge of drug resistance in cancer treatment: a current overview. *Clin Exp Metastasis*. 2018;35:309–318. doi: 10.1007/s10585-018-9903-0.
10. Rueff J., Rodrigues A.S. Cancer Drug Resistance: A Brief Overview from a Genetic Viewpoint. *Methods Mol Biol*. 2016;1395:1–18. doi: 10.1007/978-1-4939-3347-1_1.
11. Tamae D. Byrns M., Marck B., Mostaghel E.A., Nelson P.S., Lange P. et al. Development, validation and application of a stable isotope dilution liquid chromatography electrospray ionization/selected reaction monitoring/mass spectrometry (SID-LC/ESI/SRM/MS) method for quantification of ketoandrogens in human serum. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2013;138:281–289. doi: 10.1016/j.jsbmb.2013.06.014.

12. Wang Y., Gay G.D., Botelho J.C., Caudill S.P., Vesper H.W. Total testosterone quantitative measurement in serum by LC-MS/MS. *Clin Chim Acta*. 2014;436:263–267. doi: 10.1016/j.cca.2014.06.009.
13. Oefelein M.G., Feng A., Scolieri M.J., Ricchiutti D., Resnick M.I. Reassessment of the definition of castrate levels of testosterone: implications for clinical decision making. *Urology*. 2000;56(6):1021–1024. doi: 10.1016/S0090-4295(00)00793-7.
14. Djavan B., Eastham J., Gomella L., Tombal B., Taneja S., Dianat S.S. et al. Testosterone in prostate cancer: the Bethesda consensus. *BJU Int*. 2012;110(6):344–352. doi: 10.1111/j.1464-410X.2011.10719.x.
15. Pickles T., Hamm J., Morris W.J., Schreiber W.E., Tyldesley S. Incomplete testosterone suppression with luteinizing hormone-releasing hormone agonists: does it happen and does it matter? *BJU Int*. 2012;110(11b):E500–E507. doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.11190.x.
16. Klotz L., O'Callaghan C., Ding K., Toren P., Dearnaley D., Higano C.S. et al. Nadir testosterone within first year of androgen-deprivation therapy (ADT) predicts for time to castration-resistant progression: a secondary analysis of the PR-7 trial of intermittent versus continuous ADT. *J Clin Oncol*. 2015;33(10):1151–1156. doi: 10.1200/JCO.2014.58.2973.
17. Perachino M., Cavalli V., Bravi F. Testosterone levels in patients with metastatic prostate cancer treated with luteinizing hormone-releasing hormone therapy: prognostic significance? *BJU Int*. 2010;105(5):648–651. doi: 10.1111/j.1464-410X.2009.08814.x.
18. Morote J., Orsola A., Planas J., Trilla E., Raventós C.X., Cecchini L., Catalán R. Redefining clinically significant castration levels in patients with prostate cancer receiving continuous androgen deprivation therapy. *J Urol*. 2007;178(4):1290–1295. doi: 10.1016/j.juro.2007.05.129.
19. Klotz L., Breau R.H., Collins L.L., Gleave M.E., Pickles T., Pouliot F., Saad F. Maximal testosterone suppression in the management of recurrent and metastatic prostate cancer. *Can Urol Assoc J*. 2017;11(1–2):16–23. doi: 10.5489/cuaj.4303.
20. Hussain M., Tangen C.M., Higano C., Schelhammer P.F., Faulkner J., Crawford E.D. et al. Absolute prostate-specific antigen value after androgen deprivation is a strong independent predictor of survival in new metastatic prostate cancer: data from Southwest Oncology Group Trial 9346 (INT-0162). *Clin Oncol*. 2006;24(24):3984–3990. doi: 10.1200/JCO.2006.06.4246.
21. Abrahamsson P.A. Intermittent androgen deprivation therapy in patients with prostate cancer: Connecting the dots. *Asian J Urol*. 2017;4(4):208–222. doi: 10.1016/j.ajur.2017.04.001.
22. Mottet N., Bastian P.J., Bellmunt J., van den Bergh R.C.N., Bolla M., van Casteren N.J. et al. *Guidelines on Prostate Cancer*. Prostate Cancer – Update April 2014: European Association of Urology; 2014. Available ar: https://uroweb.org/wp-content/uploads/PCProstate-Cancer_LR.pdf.
23. Crawford E.D., Twardowski P.W., Concepcion R.S., Hafron J.M., Harris R.G., Moul J.W. et al. The Impact of Late Luteinizing Hormone-Releasing Hormone Agonist Dosing on Testosterone Suppression in Patients with Prostate Cancer: An Analysis of United States Clinical Data. *J Urol*. 2020;203(4):743–750. doi: 10.1097/JU.0000000000000577.
24. Koshkin V.S., Small E.J. Apalutamide in the treatment of castrate-resistant prostate cancer: evidence from clinical trials. *Ther Adv Urol*. 2018;10(12):445–454. doi: 10.1177/1756287218811450.
25. Mateo J., Fizazi K., Gillessen S., Heidenreich A., Perez-Lopez R., Oyen W.J.G. et al. Managing Nonmetastatic Castration-resistant Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2019;75(2):285–293. doi: 10.1016/j.eururo.2018.07.035.
26. Saltzstein D., Shore N.D., Moul J.W., Chu F., Concepcion R., de la Motte S. et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic comparison of subcutaneous versus intramuscular leuprolide acetate formulations in male subjects. *Ther Adv Urol*. 2018;10(2):43–50. doi: 10.1177/1756287217738150.
27. Crawford E.D., Sartor O., Chu F., Perez R., Karlin G., Garrett J.S. A 12-month clinical study of LA-2585 (45.0 mg): a new 6-month subcutaneous delivery system for leuprolide acetate for the treatment of prostate cancer. *J Urol*. 2006;175(2):533–536. doi: 10.1016/S0022-5347(05)00161-8.
28. Chu F.M., Jayson M., Dineen M.K., Perez R., Harkaway R., Tyler R.C. A clinical study of 22.5 mg. La-2550: A new subcutaneous depot delivery system for leuprolide acetate for the treatment of prostate cancer. *J Urol*. 2002;168(3):1199–1203. doi: 10.1097/01.ju.0000023895.95963.1b.
29. Perez-Marreno R., Chu F.M., Gleason D., Loizides E., Wachs B., Tyler R.C. A six-month, open-label study assessing a new formulation of leuprolide 7.5 mg for suppression of testosterone in patients with prostate cancer. *Clin Ther*. 2002;24(11):1902–1914. doi: 10.1016/S0149-2918(02)80087-X.
30. Sartor O., Dineen M.K., Perez-Marreno R., Chu F.M., Carron G.J., Tyler R.C. An eight-month clinical study of LA-2575 30.0 mg: a new 4-month, subcutaneous delivery system for leuprolide acetate in the treatment of prostate cancer. *Urology*. 2003;62(2):319–323. doi: 10.1016/S0090-4295(03)00330-3.
31. Persad R. Leuprorelin acetate in prostate cancer: a European update. *Int J Clin Pract*. 2002;56(5):389–96. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12137449/35.
32. Spitz A., Gittelman M., Karsh L.I., Dragnic S., Soliman A.M., Lele A. et al. Intramuscular depot formulations of leuprolide acetate suppress testosterone levels below a 20 ng/dL threshold: a retrospective analysis of two Phase III studies. *Res Rep Urol*. 2016;8:159–164. doi: 10.2147/RRU.S111475.
33. Tombal B., Cornel E.B., Persad R., Stari A., Gómez Veiga F., Schulman C. Clinical Outcomes and Testosterone Levels Following Continuous Androgen Deprivation in Patients with Relapsing or Locally Advanced Prostate Cancer: A Post Hoc Analysis of the ICELAND Study. *J Urol*. 2017;198(5):1054–1060. doi: 10.1016/j.juro.2017.05.072.
34. Snelder N., Drenth H.J., Riber Bergmann K., Wood N.D., Hibberd M., Scott G. Population pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling of the relationship between testosterone and prostate specific antigen in patients with prostate cancer during treatment with leuprorelin. *Br J Clin Pharmacol*. 2019;85(6):1247–1259. doi: 10.1111/bcp.13891.
35. Isaacs J.T., D'Antonio J.M., Chen S., Antony L., Dalrymple S.P., Ndikuyeze G.H. et al. Adaptive auto-regulation of androgen receptor provides a paradigm shifting rationale for bipolar androgen therapy (BAT) for castrate resistant human prostate cancer. *Prostate*. 2012;72(14):1491–1505. doi: 10.1002/pros.22504.
36. Crawford E.D., Koo P.J., Shore N., Slovin S.F., Concepcion R.S., Freedland S.J. et al. A Clinician's Guide to Next Generation Imaging in Patients With Advanced Prostate Cancer (RADAR III). *J Urol*. 2019;201(4):682–692. doi: 10.1016/j.juro.2018.05.164.
37. Murphy D.G., Padhani A.R., Ost P. Adding Colour to the Grey Zone of Advanced Prostate Cancer. *Eur Urol Focus*. 2019;5(2):123–124. doi: 10.1016/j.euf.2019.02.015.
38. Hofman M.S., Iravani A., Nzenza T., Murphy D.G. Advances in Urologic Imaging: Prostate-Specific Membrane Antigen Ligand PET Imaging. *Urol Clin North Am*. 2018;45(3):503–524. doi: 10.1016/j.ucl.2018.03.016.
39. Ekmekcioglu Ö., Busstra M., Klass N.D., Verzijlbergen F. Bridging the Imaging Gap: PSMA PET/CT Has a High Impact on Treatment Planning in Prostate Cancer Patients with Biochemical Recurrence-A Narrative Review of the Literature. *J Nucl Med*. 2019;60(10):1394–1398. doi: 10.2967/jnumed.118.222885.
40. Lenzo N.P., Meyrick D., Turner J.H. Review of Gallium-68 PSMA PET/CT Imaging in the Management of Prostate Cancer. *Diagnostics (Basel)*. 2018;8(1):16. doi: 10.3390/diagnostics8010016.
41. Klotz L., Zhang L., Lam A., Nam R., Mamedov A., Loblaw A. Clinical results of long-term follow-up of a large, active surveillance cohort with localized prostate cancer. *Clin Oncol*. 2010;28(1):126–131. doi: 10.1200/jco.2009.24.2180.
42. Bill-Axelson A., Holmberg L., Garmo H., Taari K., Busch C., Nordling S. et al. Radical Prostatectomy or Watchful Waiting in Prostate Cancer - 29-Year Follow-up. *N Engl J Med*. 2018;379(24):2319–2329. doi: 10.1056/NEJMoa1807801.
43. Mansbridge M., Chung E., Rhee H. The Use of MRI and PET Imaging Studies for Prostate Cancer Management: Brief Update, Clinical Recommendations, and Technological Limitations. *Med Sci (Basel)*. 2019;7(8):85. doi: 10.3390/medsci7080085.
44. Epstein J.I., Partin A.W., Sauvageot J., Walsh P.C. Prediction of progression following radical prostatectomy. A multivariate analysis of 721 men with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol*. 1996;20(3):286–292. doi: 10.1097/00000478-199603000-00004.
45. Green G.A., Hanlon A.L., Al-Saleem T., Hanks G.E. A Gleason score of 7 predicts a worse outcome for prostate carcinoma patients treated with radiotherapy. *Cancer*. 1998;83(5):971–976. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9731902.
46. Egevad L., Granfors T., Karlberg L., Bergh A., Stattin P. Prognostic value of the Gleason score in prostate cancer. *BJU Int*. 2002;89(6):538–542. doi: 10.1046/j.1464-410x.2002.02669.x.
47. Gravis G., Boher J.M., Joly F., Soulié M., Albiges L., Priou F. et al. Androgen Deprivation Therapy (ADT) Plus Docetaxel Versus ADT Alone in Metastatic Non castrate Prostate Cancer: Impact of Metastatic Burden and Long-term Survival Analysis of the Randomized Phase 3 GETUG-AFU15 Trial. *Eur Urol*. 2016;70(2):256–262. doi: 10.1016/j.eururo.2015.11.005.
48. Gravis G., Boher J.M., Chen Y.H., Liu G., Fizazi K., Carducci M.A. et al. Burden of Metastatic Castrate Naive Prostate Cancer Patients, to Identify Men More Likely to Benefit from Early Docetaxel: Further Analyses of CHAARTED and GETUG-AFU15 Studies. *Eur Urol*. 2018;73(6):847–855. doi: 10.1016/j.eururo.2018.02.001.
49. Francini E., Gray K.P., Xie W., Shaw G.K., Valença L., Bernard B. et al. Time of metastatic disease presentation and volume of disease are prognostic for metastatic hormone sensitive prostate cancer (mHSPC). *Prostate*. 2018;78(12):889–895. doi: 10.1002/pros.23645.
50. Feng Q., He B. Androgen Receptor Signaling in the Development of Castration-Resistant Prostate Cancer. *Front Oncol*. 2019;9:858. doi: 10.3389/fonc.2019.00858.
51. Martin T.J., Peer C.J., Figg W.D. Uncovering the genetic landscape driving castration-resistant prostate cancer. *Cancer Biol Ther*. 2013;14(5):399–400. doi: 10.4161/cbt.24426.
52. Hart S.N., Ellingson M.S., Schahl K., Vedell P.T., Carlson R.E., Sinnwell J.P. et al. Determining the frequency of pathogenic germline variants from exome sequencing in patients with castrate-resistant prostate cancer. *BMJ Open*. 2016;6:e010332. doi: 10.1136/bmjopen-2015-010332.
53. Huang K.C., Alshalalfa M., Hegazy S.A., Dolph M., Donnelly B., Bismar T.A. The prognostic significance of combined ERG and androgen receptor

expression in patients with prostate cancer managed by androgen deprivation therapy. *Cancer Biol Ther*. 2014;15(9):1120–1128. doi: 10.4161/cbt.29689.
54. Cheng H.H., Plets M., Li H., Higano C.S., Tangen C.M., Agarwal N. et al. Circulating microRNAs and treatment response in the Phase II SWOG S0925 study for patients with new metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *Prostate*. 2018;78(2):121–127. doi: 10.1002/pros.23452.
55. Health Quality Ontario. Prolaris Cell Cycle Progression Test for Localized Prostate Cancer: A Health Technology Assessment. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2017;17(6):1–75. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5451271.
56. Kretschmer A., Tilki D. Biomarkers in prostate cancer – Current clinical utility and future perspectives. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017;120:180–193. doi: 10.1016/j.critrevonc.2017.11.007.
57. Kohaar I., Petrovics G., Srivastava S. A Rich Array of Prostate Cancer Molecular Biomarkers: Opportunities and Challenges. *Int J Mol Sci*. 2019;20(8):1813. doi: 10.3390/ijms20081813.
58. Eggener S.E., Rumble R.B., Armstrong A.J., Morgan T.M., Crispino T., Cornford P. et al. Molecular Biomarkers in Localized Prostate Cancer: ASCO Guideline. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol*. 2020;38(13):1474–1494. doi: 10.1200/JCO.19.02768.
59. Kuo K.F., Hunter-Merrill R., Gulati R., Hall S.P., Gambol T.E., Higano C.S., Evan Y.Yu. Relationships between times to testosterone and prostate-specific antigen rises during the first off-treatment interval of intermittent androgen deprivation are prognostic for castration resistance in men with nonmetastatic prostate cancer. *Clin Genitourin Cancer*. 2015;13(1):10–16. doi: 10.1016/j.clgc.2014.08.003.
60. Sciarra A., Cattarino S., Gentilucci A., Alfarone A., Innocenzi M., Gentile V., Salciccia S. Predictors for response to intermittent androgen deprivation (IAD) in prostate cancer cases with biochemical progression after surgery. *Urol Oncol*. 2013;31(5):607–614. doi: 10.1016/j.urolonc.2011.05.005.
61. de Liano A.G., Reig O., Mellado B., Martin C., Rull E.U., Maroto J.P. Prognostic and predictive value of plasma testosterone levels in patients receiving first-line chemotherapy for metastatic castrate-resistant prostate cancer. *Br J Cancer*. 2014;110:2201–2208. doi: 10.1038/bjc.2014.189.
62. van Soest R.J., Templeton A.J., Vera-Badillo F.E., Mercier F., Sonpavde G., Amir E. et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic biomarker for men with metastatic castration-resistant prostate cancer receiving first-line chemotherapy: data from two randomized phase III trials. *Ann Oncol*. 2015;26(4):743–749. doi: 10.1093/annonc/mdu569.
63. Chi K.N., Kheoh T., Ryan C.J., Molina A., Bellmunt J., Vogelzang N.J. et al. A prognostic index model for predicting overall survival in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with abiraterone acetate after docetaxel. *Ann Oncol*. 2016;27(3):454–460. doi: 10.1093/annonc/mdv594.
64. Kohli M., Li J., Du M., Hillman D.W., Dehm S.M., Tan W. et al. Prognostic association of plasma cell-free DNA-based androgen receptor amplification and circulating tumor cells in pre-chemotherapy metastatic castration-resistant prostate cancer patients. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2018;21:411–418. doi: 10.1038/s41391-018-0043-z.
65. Armstrong A.J., Anand A., Edenbrandt L., Bondesson E., Bjartell A., Widmark A. et al. Phase 3 Assessment of the Automated Bone Scan Index as a Prognostic Imaging Biomarker of Overall Survival in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2018;4(7):944–951. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.1093.
66. Zacho H.D., Gade M., Mortensen J.C., Bertelsen H., Boldsen S.K., Barsi T., Petersen L.J. Bone Scan Index Is an Independent Predictor of Time to Castration-resistant Prostate Cancer in Newly Diagnosed Prostate Cancer: A Prospective Study. *Urology*. 2017;108:135–141. doi: 10.1016/j.urology.2017.05.058.
67. Rove K.O., Crawford E.D. Androgen annihilation as a new therapeutic paradigm in advanced prostate cancer. *Curr Opin Urol*. 2013;23(3):208–213. doi: 10.1097/MOU.0b013e32835fa889.
68. Scher H.I., Morris M.J., Stadler W.M., Higano C., Basch E., Fizazi K. et al. Trial Design and Objectives for Castration-Resistant Prostate Cancer: Updated Recommendations From the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3. *J Clin Oncol*. 2016;3(12):1402–1418. doi: 10.1200/JCO.2015.64.2702.
69. 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(3):365–380. doi: 10.3978/j.issn.2223-4683.2015.05.02.
70. Sternberg C.N., Baskin-Bey E.S., Watson M., Worsfold A., Rider A., Tombal B. Treatment patterns and characteristics of European patients with castration-resistant prostate cancer. *BMC Urol*. 2013;13:58. doi: 10.1186/1471-2490-13-58.
71. Fizazi K., Shore N., Tammela T.L., Ulys A., Vjaters E., Polyakov S. et al. Darolutamide in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2019;380(12):1235–1246. doi: 10.1056/NEJMoa1815671.
72. Smith M.R., Saad F., Chowdhury S., Oudard S., Hadaschik B.A., Graff J.N. et al. Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2018;378(15):1408–1418. doi: 10.1056/NEJMoa1715546.
73. Hussain M., Fizazi K., Saad F., Rathenborg P., Shore N., Ferreira U. et al. Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2018;378(26):2465–2474. doi: 10.1056/NEJMoa1800536.
74. Nakazawa M., Paller C., Kyprianou N. Mechanisms of Therapeutic Resistance in Prostate Cancer. *Curr Oncol Rep*. 2017;19:13. doi: 10.1007/s11912-017-0568-7.
75. de Wit R., de Bono J., Sternberg C.N., Fizazi K., Tombal B., Wülfing C. et al. Cabazitaxel versus Abiraterone or Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(26):2506–2518. doi: 10.1056/NEJMoa1911206.
76. Smith M., Parker C., Saad F., Miller K., Tombal B., Ng Q.S. et al. Addition of radium-223 to abiraterone acetate and prednisone or prednisolone in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases (ERA 223): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(3):408–419. doi: 10.1016/s1470-2045(18)30860-x.
77. Tombal B.F., Loriot Y., Saad F., McDermott R.S., Elliott T., Rodriguez-Vida A. et al. Decreased fracture rate by mandating boneprotecting agents in the EORTC 1333/PEACE III trial comparing enzalutamide and Ra223 versus enzalutamide alone: An interim safety analysis. *Clin Oncol*. 2019;37(15_Suppl.):5007–5007. Available at: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.5007.

Информация об авторах:

Русаков Игорь Георгиевич, д.м.н., профессор, заместитель главного врача по онкологии, Городская клиническая больница имени Д.Д. Плетнева; 105077, Россия, Москва, ул. 11-я Парковая, д. 32; e-mail: igorrusakov@mail.ru

Грицкевич Александр Анатольевич, д.м.н., старший научный сотрудник отделения урологии, Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; e-mail: grekaa@mail.ru

Байтман Татьяна Павловна, аспирант отделения урологии, Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; e-mail: bit.t@mail.ru

Мишугин Сергей Владимирович, к.м.н., заведующий отделением онкоурологии, Городская клиническая больница имени Д.Д. Плетнева; 105077, Россия, Москва, ул. 11-я Парковая, д. 32; e-mail: sergeymishugin@yandex.ru

Information about the authors:

Igor G. Rusakov, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Deputy Chief Physician on Oncology, City Clinical Hospital D.D. Pletneva; 32, 11ya Parkovaya St., Moscow, Russia, 105077; e-mail: igorrusakov@mail.ru

Alexander A. Gritskevich, Dr. of Sci. (Med.), the senior researcher of the Urology department, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: grekaa@mail.ru

Tatiana P. Baitman, graduate student of the Urology department, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: bit.t@mail.ru

Sergey V. Mishugin, Cand. of Sci. (Med.), Head of the Oncourological Department, City Clinical Hospital D.D. Pletneva; 32, 11ya Parkovaya St., Moscow, Russia, 105077; e-mail: sergeymishugin@yandex.ru