

УДК: 616.65-006:[085+036]:615.277.3

**Д.Р. КАЙДАРОВА<sup>1</sup>, О.В. ШАТКОВСКАЯ<sup>1</sup>, З.Д. ДУШИМОВА<sup>1</sup>, Б.Т. ОНГАРБАЕВ<sup>1</sup>**<sup>1</sup>АО «Казахский Научно-Исследовательский Институт Онкологии и Радиологии», Алматы, Республика Казахстан

## **Резолюция Совета Экспертов на тему: «Новый подход к лекарственной терапии пациентов с неметастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы»**

*Актуальность: Рак предстательной железы (РПЖ) является одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований в мужской популяции. Повсеместное внедрение современных методов диагностики и определение уровня простатического специфического антигена (ПСА) привели к увеличению числа выявленных случаев локализованных и местно-распространенных форм РПЖ. При этом у ряда больных, после проведенных методов радикального лечения и длительной андроген-депривационной терапии (АДТ), отмечается дальнейшее прогрессирование заболевания в виде увеличения уровня ПСА при кастрационных значениях тестостерона с отсутствием отдаленных метастазов. Данное течение заболевания обозначают как неметастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы (нмКРРПЖ).*

*Цель: освещение результатов заседания Совета экспертов, организованного КазНИИОур, по проблеме диагностики и терапии пациентов с неметастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы, от 25 декабря 2020 г.*

*Результаты: По данным крупных клинических исследований, для увеличения показателей выживаемости данной популяции больных и предотвращения развития отдаленных метастазов критическое значение имеет контроль времени удвоения ПСА, как основного прогностического фактора, ассоциированного с неблагоприятным исходом заболевания.*

*На основании результатов крупных рандомизированных исследований экспертами для улучшения клинических исходов у большим нмКРРПЖ с высоким риском метастатической прогрессии было рекомендовано применение антагонистов андрогеновых рецепторов нового поколения в комбинации с продолжающейся АДТ. В частности, на обозрение участникам Совета экспертов были представлены данные регистрационного клинического исследования по эффективности и безопасности препарата даролутамид. Были обозначены преимущества внедрения этого препарата в клиническую практику для расширения выбора терапевтических опций. Индивидуальный подбор схемы лечения повысит эффективность терапии и обеспечит увеличение показателей выживаемости у данной категории больных.*

*Заключение: Основной задачей лечения больных нмКРРПЖ должно являться увеличение показателей выживаемости. Для этого необходимо улучшать диагностику путем регулярного определения уровней тестостерона и ПСА с расчетом ВУПСА и применения радиологических методов диагностики для исключения отдаленных метастазов. Выбор терапии у пациентов с высоким риском развития метастазов должен основываться на статусе пациента при соблюдении баланса между эффективностью и безопасностью терапии.*

**Ключевые слова:** неметастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы (нмКРРПЖ), селективный блокатор андрогеновых рецепторов, комбинированная терапия, даролутамид.

**Введение:** Злокачественные новообразования занимают лидирующие позиции в структуре заболеваемости и смертности граждан Республики Казахстан. При увеличении продолжительности жизни и улучшения качества диагностики онкологических заболеваний, данные показатели будут продолжать расти. В 2018 году в мире было зарегистрировано около 1,3 миллионов новых случаев рака предстательной железы (РПЖ), смертность составила 359 тысяч человек. РПЖ является вторым по частоте и пятым по уровню смертности в мировой популяции мужчин [1].

В соответствии с данными, приведенными в Показателях онкологической службы РК за 2019 год [2], показатель заболеваемости злокачественными новообразованиями в возрастной группе 65 лет и старше в 2019 году составил 1105,4 на 100 тыс. населения (2018 год – 1124,2). В данной возрастной группе заболеваемость РПЖ снизилась на 1,7%, однако по-прежнему превышает

среднюю по стране (174,8) в 6,3 раза. У мужчин в возрасте старше 65 лет РПЖ занимает второе место среди всех онкопатологий и составляет 12,5%. У больных РПЖ один из самых низких показателей 5-летней выживаемости среди всех онкологических заболеваний: по данным за 2019 г., только 29,9% больных переживают 5-летний рубеж [2].

Таким образом, вопросы диагностики, профилактики, лечения и реабилитации пациентов со злокачественными новообразованиями остаются первоочередной задачей государства в ближайшие годы.

У ряда больных, получающих кастрационную терапию, при динамическом наблюдении отмечается дальнейшее прогрессирование болезни в виде только увеличения уровня ПСА и / или местного рецидива опухоли без появления метастатических очагов. Такую стадию заболевания называют неметастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы (нмКРРПЖ) [3].

Диагноз нмКРРПЖ выставляется на основании кастрационного уровня тестостерона (<50 нг/дл или <1,7 нмоль/л), биохимического прогрессирования (трехкратное повышение уровня простатического специфического антигена (ПСА) ≥50% от надира, >2 нг/мл), отсутствия метастатического поражения по данным сцинтиграфии и компьютерной томографии [4].

При дальнейшем прогрессировании заболевания у больных нмКРРПЖ развивается метастатическая стадия заболевания. Несмотря на значительные успехи в лечении нмКРРПЖ, достигнутые при применении химиотерапии и анти-андрогенами нового поколения, медиана выживаемости больных на данной стадии в различных прогностических подгруппах составляет 20–35 месяцев [5–7], поэтому увеличение выживаемости без метастазов (ВБМ) является основной целью лечения больных нмКРРПЖ. Более длительный период до развития метастазов приводит к увеличению общей выживаемости (ОВ), периода до появления костных осложнений и, соответственно, к улучшению качества жизни больных [3, 8].

Наибольший риск развития метастазов КРРПЖ имеют больные со временем удвоения простатического специфического антигена (ВУПСА) ≤10 мес. Согласно ведущим клиническим рекомендациям, данной популяции пациентов показана терапия нестероидными анти-андрогенами нового поколения в комбинации с андроген депривационной терапией (АДТ). Данный лечебный подход приводит к статистически и клинически значимому снижению риска метастазирования КРРПЖ [4, 9–10].

До последнего времени в Республике Казахстан были зарегистрированы два препарата, продемонстрировавшие достоверное увеличение показателей ВБМ и общей ОВ у пациентов с нмКРРПЖ: энзалутамид и апалутамид.

Несмотря на то, что вышеупомянутые препараты активно начали применять в клинической практике с высокой эффективностью и минимальной токсичностью, актуальным оставался вопрос о медикаментозной терапии с модифицированным уровнем безопасности и токсичности, а также о снижении риска возникновения межлекарственных взаимодействий [11].

Даролутамид — новый нестероидный ингибитор андрогенных рецепторов, блокирующий рост опухолевых клеток предстательной железы за счет высокоаффинного связывания с андрогенными рецепторами и ингибирования ядерной транслокации. Химическая структура даролутамида обеспечивает меньшее и менее тяжелое токсическое действие, чем апалутамид и энзалутамид, из-за низкого проникновения через гематоэнцефалический барьер [12–14] и низкого сродства связывания с рецепторами γ-аминомасляной кислоты типа А, как показали результаты доклинических исследований [11, 15]. Регистрация препарата в мире основывается на результатах исследования III фазы ARAMIS, свидетельствующих о статистически значимом увеличении ВБМ при применении даролутамида в сочетании с АДТ по сравнению с плацебо и АДТ, а также о благоприятном профиле безопасности данной комбинации [16].

**Цель:** освещение результатов заседания Совета экспертов, организованного КазНИИОиР, по проблеме диагностики и терапии пациентов с неметастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы, от 25 декабря 2020 г.

25 декабря 2020 г. в дистанционном режиме прошло заседание Совета экспертов, организованного КазНИИОиР, по проблемам терапии пациентов с неметастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы (нмКРРПЖ) и регистрацией в Республике Казахстан нового инновационного препарата даролутамид. В состав Совета вошли:

**Кайдарова Диляра Радиковна**, доктор медицинских наук, академик НАН РК, председатель правления АО «КазНИИОиР» (Алматы)

**Шатковская Оксана Владимировна**, МВА, директор департамента стратегического развития и международных отношений АО «КазНИИОиР» (Алматы)

**Волкова Мария Игоревна**, доктор медицинских наук, старший научный работник отделения урологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России (Москва)

**Абдрахманов Рамиль Зуфарович**, кандидат медицинских наук, председатель химиотерапевтического совета АО «КазНИИОиР» (Алматы)

**Арыбжанов Дауранбек Турсункулович**, кандидат медицинских наук, руководитель отделения химиотерапии и эндоваскулярной онкологии ГКП на ПХВ «Городской онкологический диспансер» (Шымкент)

**Белихина Татьяна Ивановна**, кандидат медицинских наук, заместитель директора по развитию и стратегическому планированию ГКП на ПХВ «Центр ядерной медицины и онкологии» (Семей)

**Булатова Айман Булатовна**, заведующая химиотерапевтическим отделением ГКП на ПХВ «Областной онкологический диспансер» (Петропавловск)

**Душимова Зауре Дмитриевна**, кандидат медицинских наук, заместитель председателя правления АО «КазНИИОиР» по научно-стратегической работе (Алматы)

**Красножен Анатолий Федорович**, заведующий диспансерным отделением ГКП на ПХВ «Многопрофильная больница № 3» (Караганда)

**Онгарбаев Бакытжан Толегонович**, заведующий отделением онкоурологии АО «КазНИИОиР» (Алматы)

**Пазиров Шухрат Талгатович**, заведующий дневным стационаром «Алматинский онкологический центр» Управления здравоохранения (Алматы)

**Сембаев Даурен Рахметолович**, заведующий отделением химиотерапии №2 ГКП на ПХВ «Многопрофильный медицинский центр» (Нур-Султан)

**Умурзаков Хусан Талипбаевич**, магистр медицины, заведующий операционным блоком ГКП на ПХВ «Восточно-Казахстанский областной многопрофильный Центр онкологии и хирургии» (Усть-Каменогорск)

#### **Результаты:**

В ходе Совета были рассмотрены следующие вопросы терапии пациентов с нмКРРПЖ:

- факторы, являющиеся наиболее значимыми при выборе тактики лечения пациентов с нмКРРПЖ;
- важные аспекты и критерии, которые необходимо учитывать при выборе между доступными вариантами лечения нмКРРПЖ;
- обсуждение эффективности и безопасности препарата даролутамид в терапии пациентов с нмКРРПЖ;
- определение целевых групп пациентов для лечения препаратом даролутамид.

В процессе обсуждения, экспертами была отмечена тенденция к увеличению числа больных нмКРРПЖ, что связано с возрастанием числа пациентов, подвергшихся местному лечению с последующей АДТ по поводу ПСА-рецидива. Также участники указали на определенные сложности в диагностике данной стадии опухолевого процесса, но в тоже время были предложены конкретные шаги для их преодоления. В частности, говорилось о необходимости тщательного мониторинга уровня ПСА, правильного расчета ВУПСА и регулярного применения стандартных методов лучевой диагностики [3].

Были выделены основные факторы неблагоприятного течения нмКРРПЖ, при которых сокращался период до развития метастазов. К ним были отнесены уровень ПСА при выявлении стадии нмКРРПЖ >10 нг/мл и ВУПСА <10 мес. [17].

В связи с регистрацией на территории Республики Казахстан, ингибитора андрогеновых рецепторов нового поколения, даролутамида, экспертами были обсуждены результа-



ты эффективности и безопасности рандомизированного многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого исследования III фазы ARAMIS. Данное исследование включало 1509 пациентов, которые были рандомизированы в группы даролутамида (600 мг 2 раза в день) в комбинации с АДТ и плацебо с АДТ в соотношении 2:1. Первичной конечной точкой в исследовании являлась ВБМ. Вторичными конечными точками исследования были ОВ, время до первого симптоматического скелетного осложнения, время до начала цитотоксической химиотерапии, время до прогрессирования боли, а также профиль безопасности. Результаты исследования ARAMIS продемонстрировали увеличение ВБМ во всех подгруппах пациентов принимавших даролутамид от 18,4 до 40,4 месяцев, вне зависимости от ВУПСА, исходного уровня ПСА и суммы баллов по шкале Глисона. Финальный анализ данных исследования ARAMIS показал статистически достоверное преимущество даролутамида с АДТ в увеличении ОВ и снижении риска смерти на 31%. В группе даролутамида регистрировалась тенденция к увеличению времени до прогрессирования болевого симптома (40,3 мес. против 25,4 мес.). Также даролутамид обеспечивал достоверное преимущество по другим вторичным конечным точкам, включая время до начала первой цитотоксической химиотерапии и время до первого симптоматического скелетного осложнения. Было зарегистрировано значимое преимущество даролутамида в медиане выживаемости без прогрессирования (36,8 мес. против 14,8 мес.) и времени до ПСА-прогрессии (33,2 мес. против 7,3 мес.). Даролутамид также обеспечивал преимущество по другим исследовательским конечным точкам – увеличивал время до первой инвазивной процедуры по поводу РПЖ и время до начала следующей противоопухолевой терапии [17-18].

Комбинация даролутамида с АДТ продемонстрировала благоприятный профиль безопасности, сопоставимый с таковым в группе плацебо. Наиболее частыми нежелательными явлениями в группе даролутамида, частота которых была на 2 % выше по сравнению с группой плацебо были: слабость (16 % против 11 %), боль в конечностях (6 % против 3 %) и сыпь (3 % против 1 %) [17-18]. В ходе обсуждения результатов исследования ARAMIS, участники Совета экспертов отметили высокую эффективность препарата даролутамид, а также благоприятный профиль безопасности для терапии пациентов с нмКРРПЖ и высоким риском развития метастазов.

В исследовании ARAMIS проводилась оценка качества жизни путем анкетирования пациентов, в ходе которого отмечалось сохранение качества жизни пациентов, получающих длительное лечение даролутамидом. В большинстве случаев причиной отмены терапии было прогрессирование заболевания (33% в группе даролутамида и 36,4% в группе плацебо). Из-за нежелательных явлений прекращение терапии было зафиксировано у 25,4% пациентов группы даролутамида и 13,3% пациентов группы плацебо. Данный показатель свидетельствует о том, что включение в схему лечения еще одного препарата не ухудшает качество жизни пациентов [17-18].

По данным исследования ARAMIS, более 98 % пациентов получали сопутствующую терапию [17-18]. Участники Совета экспертов согласились с тем, что даролутамид продемонстрировал минимальный в своем классе профиль межлекарственного взаимодействия, что позволяет сделать вывод о минимальных рисках снижения эффективности лечения и развития нежелательных явлений на фоне взаимодействия препарата даролутамид с другими лекарственными средствами.

#### **Заключение:**

На состоявшемся 25 декабря 2020 года Совете экспертов участниками были сделаны следующие выводы:

- основной задачей терапии пациентов с нмКРРПЖ должно являться увеличение ВБМ и ОВ;
- необходимо улучшать диагностику пациентов с нмКРРПЖ путем регулярного определения уровней тестостерона и ПСА с расчетом ВУПСА, и применением радиологических методов диагностики в зависимости от течения заболевания;
- выбор терапии пациентов с нмКРРПЖ и высоким риском развития метастазов должен основываться на статусе пациента, соблюдении баланса между эффективностью и безопасностью терапии;
- для достижения максимального эффекта лечения пациентов с нмКРРПЖ с высоким риском развития метастазов при планировании терапии необходимо учитывать возможное межлекарственное взаимодействие, так как данные пациенты могут дополнительно получать терапию по поводу сопутствующих заболеваний;
- включение препарата даролутамида в стандарты лечения позволит обеспечить пациентов с нмКРРПЖ большим числом различных терапевтических опций, при этом более индивидуально подбирать необходимую схему лечения, что, в свою очередь, повысит эффективность терапии и обеспечит увеличение времени до развития метастазов, повышение ОВ и качества жизни пациентов данной категории.

#### **Список использованных источников:**

1. 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. – Vol. 68(6). – P. 394-424. doi: 10.3322/caac.21492;
2. Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2019 год (статистические и аналитические материалы) / под ред. Д.Р. Кайдаровой. – Алматы: Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии МЗ РК, 2020 – 230 с. [Pokazateli onkologicheskoy sluzhby Respubliki Kazaxstan za 2019 god (statisticheskie i analiticheskie materialy) / pod red. D.R. Kajdarovoj. – Алматы: Kazaxskij nauchno-issledovatel'skij institut onkologii i radiologii MZ RK, 2020 – 230 s.];
3. Алексеев Б.Я. Новый стандарт лечения больных неметастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы // *Онкоурология.* – 2018. – №14(3). – С. 68-77 [Alekshev B.Ya. Novyj standart lecheniya bol'nyx nemetastaticheskim kastracionno-rezistentnym rakom predstatel'noj zhelezy // *Onkourologiya.* – 2018. – №14(3). – С. 68-77];
4. Mottet N., Bellmunt J., Bolla M., Briers E., Cumberbatch M.G., De Santis M., Fossati N., Gross T., Henry A.M., Joniau S., Lam T.B., Mason M.D., Matveev V.B., Moldovan P.C., van den Bergh R.C., Van den Broeck T., van der Poel H.G., van der Kwast T.H., Rouvière O., Schoots I.G., Wiegel T., Cornford P. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent // *Eur. Urol.* – 2017. – Vol. 71(4). – P. 618-629. doi: 10.1016/j.eururo.2016.08.003;
5. Tannock I.F., de Wit R., Berry W.R., Horti J., Pluzanska A., Chi K.N., Oudard S., Théodore C., James N.D., Turesson I., Rosenthal M.A., Eisenberger M.A., TAX 327 Investigators. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 351(15). – P. 1502-1512. doi: 10.1056/NEJMoa040720;
6. Ryan C.J., Smith M.R., de Bono J.S. et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy // *N. Engl. J. Med.* – 2013. – Vol. 368(2). – P. 138-148. doi: 10.1056/NEJMoa1209096;
7. Beer T.M., Armstrong A.J., Rathkopf D.E. et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy // *N. Engl. J. Med.* – 2014. – Vol. 371(18). – P. 424-433. doi: 10.1056/NEJMoa1410239;
8. Xie W., Regan M.M., Buysse M. et al. Metastasis free survival is a strong surrogate of overall survival in localized prostate cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2017. – Vol. 35(27). – P. 3097-3104. doi: 10.1200/JCO.2017.73.9987;
9. National Comprehensive Cancer Network (NCCN®). Prostate Cancer (version 2.2021). 17.02.2021;
10. Parker C., Castro E., Fizazi K., Heidenreich A., Ost P., Procopio G., Tombal B., Gillessen S. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // *Annals Oncol.* – 2020. – Vol. 31(9). – P. 1119-1134. doi: 10.1016/j.annonc.2020.06.011;
11. Алексеев Б.Я., Ньюшко К.М., Козлова П.С. и др. Современные возможности терапии больных неметастатическим кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы // *Онкоурология.* – 2020. – №16(3). – С. 190-197 [Alekshev B.Ya., Nyushko K.M., Kozlova P.S. i dr. Sovremennye vozmozhnosti terapii bol'nyx nemetastaticheskim kastracionno-refraktarnym rakom predstatel'noj zhelezy // *Onkourologiya.* – 2020. – №16(3). – С. 190-197];

12. Sandmann S., Trummel D., Seidel D., Nubbmeyer R., Gieschen H. Higher blood-brain barrier penetration of [14C] apalutamide and [14C] enzalutamide compared to [14C] darolutamide in rats using whole-body autoradiography // *J. Clin. Oncol.* – 2019. – Vol. 37, suppl. 7. – P. 156-156. doi: 10.1200/JCO.2019.37.7\_suppl.156;

13. Zurth C., Sandmann S., Trummel D., Siedel D., Gieschen H. Blood-brain barrier penetration of [14C] darolutamide compared with [14C] enzalutamide in rats using whole body autoradiography // *J. Clin. Oncol.* – 2018. – Vol. 36, suppl. 6. – P. 345. doi: 10.1200/JCO.2018.36.6\_suppl.345;

14. Moilanen A.-M., Riikonen R., Oksala R., Ravanti L., Aho E., Wohlfahrt G., Nykanen P.S., Tormakangas O.P., Pahlvimo J.J., Kallio P.J. Discovery of ODM-201, a new generation androgen receptor inhibitor targeting resistance mechanisms to androgen signaling-directed prostate cancer therapies // *Sci. Rep.* – 2015. – Vol. 5. – No. 12007. doi: 10.1038/srep12007;

15. Moilanen A.M., Riikonen R., Oksala R. et al. ODM-201 – new generation androgen receptor inhibitor with excellent antiandrogenic and antitumor activity in nonclinical models of CRPC // *Eur. J. Cancer.* – 2013. – Vol. 49, suppl 2. – P. S685. Abstract;

16. Smith M.R., Saad F., Oudard S., Shore N., Fizazi K., Sieber P., Tombal B., Damiao R., Marx G., Miller K., Van Veldhuizen P., Morote J., Ye Z., Dansey R., Goessl C. 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. – Vol. 31(30). – P. 3800-3806. doi: 10.1200/JCO.2012.44.6716;

17. Fizazi K., Shore N., Tammela T.L., Ulys A., Vjaters E., Polyakov S., Jievaltas M., Luz M., Alekseev B., Kuss I., Kappeler C., Snapir A., Sarapohja T., Smith M. for the ARAMIS Investigators. Darolutamide in nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2019. – Vol. 380(13). – P. 1235-1246. doi: 10.1056/NEJMoa1815671;

18. Fizazi K., Shore N., Tammela T.L., Ulys A., Vjaters E., Polyakov S., Jievaltas M., Luz M., Alekseev B., Kuss I., Le Berre M.-A., Petrenciu O., Snapir A., Sarapohja T., Smith M. for the ARAMIS Investigators. Nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer and survival with darolutamide // *N. Engl. J. Med.* – 2020. – Vol. 383(11). – P. 1040-1049. doi: 10.1056/NEJMoa2001342.

## ТҰЖЫРЫМ

**Д.Р. Қайдарова<sup>1</sup>, О.В. Шатковская<sup>1</sup>,  
З.Д. Душимова<sup>1</sup>, Б.Т. Оңғарбаев<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>«Қазақ онкология және радиология ғылыми-зерттеу институты» АҚ,  
Алматы, Қазақстан Республикасы

### Қазақстан Республикасындағы бастапқы буын дәрігерлерін онкологиялық сақтық шараларын үйренуге оқытудың тәжірибесі

Өзектілігі: Қуықасты безінің қатерлі ісігі (ҚБҚІ) ерлер популяциясындағы ең көп таралған қатерлі ісіктердің бірі болып табылады. Диагностиканың заманауи әдістерін кеңінен енгізу және простатикалық ерекше антигеннің (ПЕА) деңгейін анықтау ауыздықталған және жергілікті таралған ҚБҚІ түрлерінің анықталған жағдайларының санын ұлғайтуға әкелді. Сонымен қатар, бірқатар науқастарда өткізілген радикалды емдеу әдістерінен және ұзақ андроген-депривациялық терапиядан (АДТ) кейін, алыс метастаздардың болмауымен тестостеронның кастрациялық мәндерінде ПЕА деңгейінің жоғарылауы түрінде аурудың одан әрі дамуы байқалады. Аурудың бұл бағыты қуықасты безінің метастаздық емес кастрациялық-резистентті қатерлі ісігі (ҚБмеКРҚІ) ретінде белгіленеді.

Мақсаты: 2020 жылғы 25 желтоқсандағы ҚазОЖРФЗИ ұйымдастырған қуықасты безінің метастаздық емес кастрациялық-резистентті қатерлі ісігімен ауыратын пациенттерді диагностикалау және емдеу мәселесі бойынша Сарапшылар кеңесі отырысының нәтижелерін жариялау

Нәтижелері: Ірі клиникалық зерттеулер деректері бойынша, науқастардың осы популяциясының өмір сүру деңгейін жоғарылату және алыс метастаздардың дамуын болдырмау үшін аурудың қолайсыз нәтижесімен байланысты негізгі болжамды фактор ретінде ПЕА-нің екі есе өсу уақытын бақылау өте маңызды.

Ірі рандомизацияланған зерттеулер нәтижелерінің негізінде метастаздық прогрессия қаупі жоғары ҚБмеКРҚІ науқастарында клиникалық нәтижелерді жақсарту үшін жалғастырып АДТ біріктірілімінде жаңа буындағы андрогендік рецепторлардың антагонистерін қолдану ұсынылды. Атап айтқанда, Сарапшылар кеңесінің қатысушыларына даролутамид препаратының тиімділігі мен қауіпсіздігі бойынша тіркеу клиникалық зерттеулерінің деректері көрсетілді. Терапевтік опцияларды таңдауды кеңейту үшін осы препаратты клиникалық тәжірибеге енгізудің артықшылықтары белгіленді. Емдеу схемасын жеке таңдау терапияның тиімділігін арттырады және науқастардың осы санатында өмір сүру деңгейінің жоғарылауын қамтамасыз етеді.

Қорытынды: ҚБмеКРҚІ науқастарын емдеудің негізгі міндеті өмір сүру көрсеткіштерін арттыру болып табылады. Ол үшін ВУПС есептей отырып, тестостерон мен ПЕА деңгейлерін тұрақты анықтау және алыс метастаздарды болдырмау үшін диагностиканың радиологиялық әдістерін қолдану жолымен диагностиканы жақсарту қажет. Метастаздардың даму қаупі жоғары пациенттерде терапияны таңдау емнің тиімділігі мен қауіпсіздігі арасындағы теңгерімді сақтаған кезде пациент мәртебесіне негізделуі тиіс.

**Түйінді сөздер:** қуықасты безінің метастаздық емес кастрациялық-резистентті қатерлі ісігі (ҚБмеКРҚІ), андрогенді рецепторлардың іріктелмеген тегежіші, аралас терапия, даролутамид.

## ABSTRACT

**D.R. Kaidarova<sup>1</sup>, O.V. Shatkovskaya<sup>1</sup>,  
Z.D. Dushimova<sup>1</sup>, B.T. Ongarbayev<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>JSC «Kazakh Institute of Oncology and Radiology»,  
Almaty, the Republic of Kazakhstan

### Resolution of the Expert Council on the New Approach to Drug Therapy for Non-Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer

Relevance: Prostate cancer (PC) is one of the most common malignant neoplasms in the male population. The widespread introduction of modern diagnostic methods and the determination of prostate-specific antigen (PSA) levels have increased the number of detected cases of localized and locally advanced PC forms. However, in some patients treated with radical methods and long-term androgen deprivation therapy (ADT), the disease continues to progress in the form of an increase in PSA levels with castration testosterone values and with no distant metastases. Such a course of the disease is referred to as non-metastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC).

Purpose: The article reports the results of a meeting of the Expert Council arranged by the Kazakh Research Institute of Oncology and Radiology on December 25, 2020, on non-metastatic castration-resistant prostate cancer diagnostics and treatment.

Results: Large clinical studies highlight the critical importance of controlling the PSA doubling time as the main prognostic factor for an unfavorable outcome to increase patient survival and prevent the development of distant metastases.

Based on the results of large randomized studies, experts recommended using new-generation androgen receptor antagonists in combination with ongoing ADT to improve the clinical outcomes in nmCRPC patients at high risk of metastatic progression. The Expert Council was presented with the data of a registration clinical study on darolutamide efficacy and safety. The advantages of introducing this drug into clinical practice to expand the choice of therapeutic options were identified. Personalized adjustment of a treatment regimen will increase the treatment efficacy and ensure higher survival in this category of patients.

Conclusion: Increasing survival as the main objective in treating nmCRPC patients requires improved diagnostics through regular controlling of testosterone and PSA levels, calculation of PSA doubling time, and the use of radiological diagnostic methods to rule out distant metastases. The choice of therapy in patients at high risk of metastasis shall consider the patient's status and the treatment efficacy and safety balance.

**Keywords:** non-metastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC), selective androgen receptor blocker, combination therapy, darolutamide.