



<https://doi.org/10.34883/PI.2023.11.2.018>



Романова И.С.¹, Красный С.А.², Ролевич А.И.², Моисеев П.И.², Евмененко А.А.²,
Кожанова И.Н.¹

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

² Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской
радиологии имени Н.Н. Александрова, Минск, Беларусь

Возможности и потребности аналитических информационных систем для реализации современных принципов ведения пациентов с неметастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: обзор литературы, подбор и анализ данных – Романова И.С.; концепция и дизайн исследования – Кожанова И.Н.; научное руководство – Красный С.А.; редактирование – Ролевич А.И.; анализ БКР – Евмененко А.А. под руководством Моисеева П.И.

Подана: 02.05.2023

Принята: 12.06.2023

Контакты: irina.romanova@tut.by; kozhanovairina@mail.ru; alexander.rolevich@gmail.com; evmenenkoalesya88@gmail.com; moiseyev@tut.by

Резюме

Рак предстательной железы представляет собой серьезную клиническую и социальную проблему. Патоморфоз заболевания, появление новых методов терапии, высокое экономическое бремя, связанное как с инновационностью лечения, так и с увеличивающейся распространенностью заболевания, требуют перспективного планирования ресурсов системы здравоохранения. К настоящему времени сформированы организационные инструменты, позволяющие накапливать определенные эпидемиологические и клинические данные о заболевании. Таким инструментом является Белорусский канцер-регистр. Потребность в данных для выполнения оценки внедрения новых медицинских технологий в онкологии, в частности при ведении пациентов с раком предстательной железы, требует понимания организационных возможностей обеспечения системой здравоохранения доступности этих технологий для пациентов.

Цель. Сбор и анализ эпидемиологических данных о пациентах с раком предстательной железы, определение группы пациентов с неметастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы на основе данных Белорусского канцер-регистра.

Материалы и методы. При выполнении исследования использовались эпидемиологические и статистические методы.

Результаты. Белорусский канцер-регистр является наиболее полным информационным ресурсом данных о новых и ранее зарегистрированных случаях злокачественных новообразований на территории страны. Сведения о пациентах, включенных в регистр, позволяют в автоматическом режиме определить количество пациентов с неметастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной

железы. Корректное внесение данных в первичную медицинскую документацию обеспечивает раннюю постановку диагноза с возможностью достижения значимых показателей выживаемости.

Выводы. Данные, накопленные в Белорусском канцер-регистре, а также результаты международных эпидемиологических и клинических исследований позволяют своевременно определять категорию пациентов с нмКРРПЖ для продления и улучшения качества их жизни.

Ключевые слова: рак предстательной железы, показатели заболеваемости, смертности, выживаемости, Белорусский канцер-регистр, нестероидные антиандрогены второго поколения

Romanova I.¹, Krasny S.², Rolevich A.², Moiseyev P.², Evmenenko A.², Kozhanova I.¹

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, Minsk, Belarus

Opportunities and Needs of Analytical Information Systems to Implement State-of-the-Art Management of Patients with Non-Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: literature review, selection and analysis of data - Romanova I.; concept and design of the study - Kozhanova I.; scientific leadership - Krasny S.; editing - Rolevich A., analysis of BCR - Evmenenko A. under the direction of Moiseyev P.

Submitted: 02.05.2023

Accepted: 12.06.2023

Contacts: irina.romanova@tut.by; kozhanovairina@mail.ru; alexander.rolevich@gmail.com; evmenenkoalesya88@gmail.com; moiseyev@tut.by

Abstract

Purpose. To collect and analyse epidemiological data on patients with PCa, to determine the group of patients with nmCRPC based on data from the Belarusian Cancer Registry (BCR) [State Institution Republican Scientific and Practical Centre of Oncology and Medical Radiology named after N.N. Aleksandrov] and to determine the group of patients with nmCRPC based on data from the Belarusian Cancer Registry (BCR). N.N. Alexandrov. Department of the Belarusian Cancer Registry. Electronic access: <https://omr.by/o-nas/otdeleniya/vse-otdeleniya/otdelenie-kantser-registra>.

Methods. Epidemiological and statistical methods were used in the study.

Results. The CDB is the most comprehensive information resource of data on new and previously reported cases of malignant neoplasms on the territory of the country. Data on patients included in the registry allow automatic determination of the number of patients with nmCRPC. Correct entry of data into the primary medical records ensures early diagnosis with the possibility of achieving meaningful survival rates.

Conclusions. The data accumulated in the BCR, as well as the results of international epidemiological and clinical studies, allow timely identification of a category of patients with nmRCC to prolong and improve their quality of life.

Keywords: prostate cancer, morbidity rate, mortality rate, survival rate, Belarusian Cancer Registry, second generation non-steroidal antiandrogens



■ ВВЕДЕНИЕ

Выбор тактики лечения рака предстательной железы (РПЖ) зависит от стадии заболевания, риска прогрессирования и ожидаемой продолжительности жизни пациента. Наиболее распространенными методами лечения заболевания на ранних стадиях являются радикальная простатэктомия или лучевая терапия [1]. Однако радикальное лечение пациентов с локализованным и местнораспространенным РПЖ, включающее хирургическое и лучевое лечение, зачастую не приводит к излечению ряда пациентов от данной патологии, особенно в когорте с высоким риском прогрессирования заболевания, при этом риск развития биохимического рецидива в этой группе пациентов может достигать 40–60% [1]. В случае возникновения биохимического рецидива заболевания большинство пациентов будут нуждаться в проведении длительной андроген-депривационной терапии (АДТ), направленной на супрессию нативного уровня тестостерона. Несмотря на то, что почти все пациенты первоначально имеют ответ на АДТ, у большинства из них в конечном итоге развивается кастрационно-резистентный РПЖ (КРРПЖ), определяемый как повышение уровня простат-специфического антигена (ПСА), несмотря на постоянную АДТ [2]. У части этих пациентов при отсутствии признаков радиологического прогрессирования заболевания при длительной кастрационной терапии со временем развивается неметастатический кастрационно-резистентный РПЖ (нмКРРПЖ) – при отсутствии обнаруживаемых метастазов. Необходимо отметить, что существует небольшая субпопуляция пациентов, которые не получают радикального лечения по поводу первичного нмРПЖ – им сразу назначается кастрационная терапия, и заболевание постепенно переходит в нмКРРПЖ.

Диагностические критерии нмКРРПЖ включают кастрационный уровень тестостерона (менее 20 нг/дл, или менее 0,7 нмоль/л); биохимическое прогрессирование по определению Рабочей группы по раку простаты (PCWG, Prostate Cancer Working Group) или Американской урологической ассоциации (AUA, American Urological Association) – время удвоения ПСА (ВУПСА) в течение 10 и менее месяцев; отсутствие метастазов при скинтиграфии костей и компьютерной томографии [3].

Очень важно выделить пациентов, у которых отмечается ВУПСА в течение 10 и менее месяцев – именно этот показатель является порогом, после которого риск метастазирования и смерти при РПЖ увеличивается [4]. Увеличение периода до появления отдаленных метастазов является основной задачей лечения пациентов с нмКРРПЖ, что транслируется в увеличение общей выживаемости и продление периода до возникновения костных осложнений, а значит, и более длительное сохранение качества жизни. Кроме того, по мере перехода пациентов с нмКРРПЖ в мКРРПЖ отмечается увеличение финансовых затрат [5].

До недавнего времени пациентам с нмКРРПЖ рекомендовали продолжение АДТ или назначение антиандрогенов первого поколения до выявления метастазов [6]. Современные рекомендации, касающиеся ведения пациентов с нмКРРПЖ, рассматривают это заболевание как повод к назначению максимальной андрогенной блокады нового формата – продолжения АДТ в сочетании с антиандрогенами второго поколения [7].

К классу нестероидных антиандрогенов второго поколения относятся три препарата – энзалутамид, апалутамид и даролутамид. Все три препарата показали увеличение медианы выживаемости без метастазов по сравнению с контрольной группой [8–10].

Поскольку включение в схемы терапии пациентов инновационных лекарственных препаратов, помимо клинической эффективности, требует значительных финансовых затрат, своевременный и адекватный анализ эпидемиологических данных позволяет оценить потребность в изменении подходов к диагностике и терапии, аргументировать внесение изменений в национальные рекомендации по ведению пациентов и оценить потенциальную целевую популяцию пациентов для перспективного планирования проведения долгосрочной фармакотерапии.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сбор и анализ эпидемиологических данных о пациентах с РПЖ, определение группы пациентов с нмКРРПЖ на основе данных Белорусского канцер-регистра (БКР).

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалом настоящего исследования послужили данные БКР обо всех случаях заболевания злокачественными новообразованиями предстательной железы за 2000–2019 гг. [11]. Проведен ретроспективный анализ динамики грубых интенсивных и стандартизованных (World) показателей заболеваемости и смертности, возрастных показателей заболеваемости, а также проведена оценка скорректированной выживаемости пациентов. На основе данных БКР отобрана группа пациентов (4841) потенциального применения нестероидных антиандрогенов второго поколения, которым в период с 2011 по 2020 г. был установлен диагноз рака предстательной железы T1–3N0M0 и была выполнена орхиэктомия на любом этапе лечения. В исследование не включались пациенты с первично-множественными новообразованиями и без гистологического подтверждения диагноза. Уровень значимости в исследовании – $p < 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

РПЖ – наиболее часто встречающаяся злокачественная опухоль мочеполовой системы у мужчин. У лиц моложе 40 лет РПЖ диагностируется крайне редко; наибольшее число заболевших – в возрасте 50–70 лет.

В Республике Беларусь РПЖ в 2013 г. вышел на первое место в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями у мужчин, сместив рак легкого на второе место (рис. 1).

В 2019 г., по данным БКР, число зарегистрированных случаев РПЖ составило 4850, из них 3758 случаев среди городских жителей, 1092 – среди сельских. Среди мужчин трудоспособного возраста в 2019 г. было выявлено 1096 случаев заболевания РПЖ (13,1%): 853 случая среди городских жителей, 243 – среди сельских.

За период 2000–2019 гг. интенсивные показатели заболеваемости РПЖ в Беларуси увеличились с 25,1 до 109,9 на 100 000 мужского населения, темп прироста составил +337,9%. Стандартизованные показатели заболеваемости увеличились с 19,0 до 70,2 на 100 000 мужского населения, темп прироста составил +269,5%. Соответствующие коэффициенты линейной регрессии для этих показателей различаются в 1,6 раза (рис. 2).



Рис. 1. Структура заболеваемости злокачественными новообразованиями мужского населения Республики Беларусь (исключая базалиому кожи), 2019 г. (%)
Fig. 1. Morbidity structure of malignant neoplasms in the male population of the Republic of Belarus (excluding skin basalioma), 2019 (%)

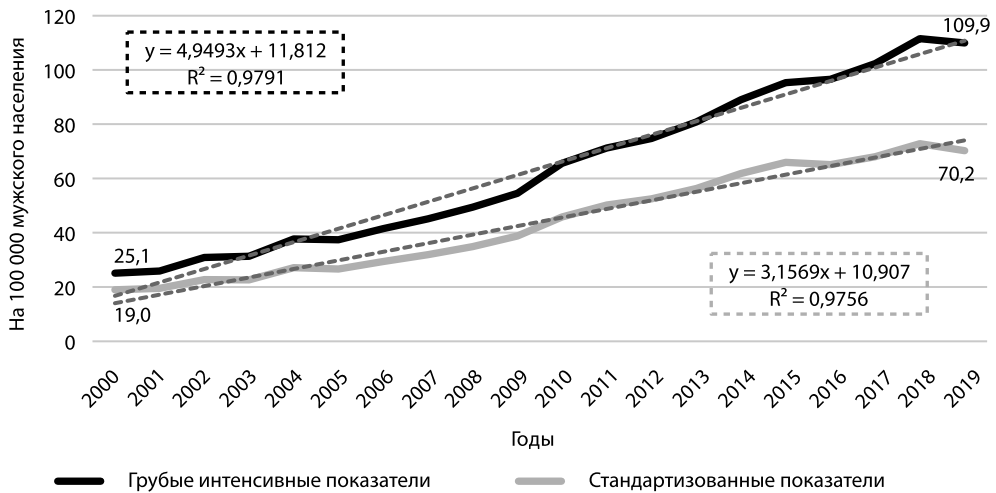


Рис. 2. Динамика грубых интенсивных и стандартизованных показателей заболеваемости РПЖ (на 100 000 мужского населения), 2000–2019 гг.
Fig. 2. Dynamics of crude intensive and standardised incidence rates of BPH (per 100 000 male population), 2000–2019

Анализ возрастных показателей заболеваемости раком предстательной железы показал значительное увеличение риска заболевания мужчин старше 50 лет, который достигает наибольших значений в возрастной группе 75–79 лет (рис. 3).

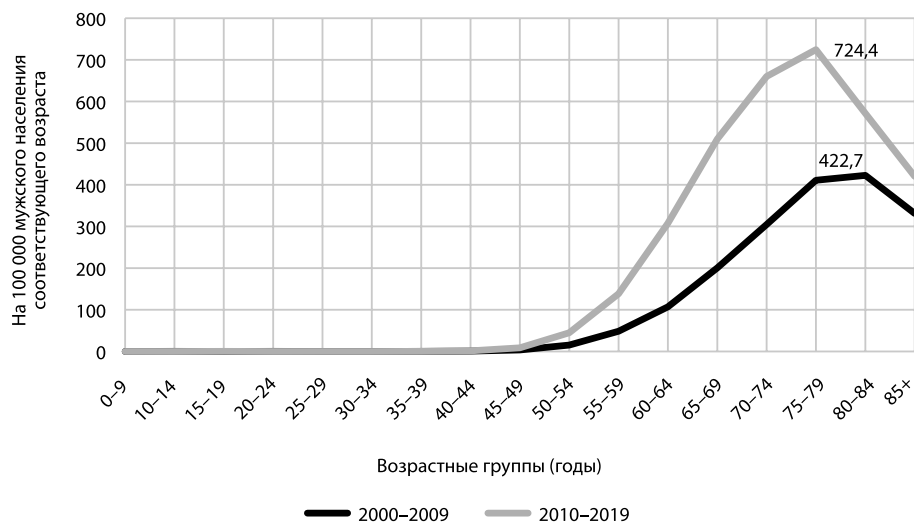


Рис. 3. Возрастные показатели заболеваемости РПЖ (на 100 000 мужского населения) в 2000–2009 гг. и 2010–2019 гг.
Fig. 3. Age-specific incidence of BPH (per 100 000 male population) 2000–2009 and 2010–2019

Эпидемиологической особенностью РПЖ является статистически значимое превышение заболеваемости городского населения над сельским. Стандартизованные показатели на протяжении всего периода исследования в 1,4–1,7 раза выше среди мужчин, проживающих в городах, чем среди сельских жителей (рис. 4).

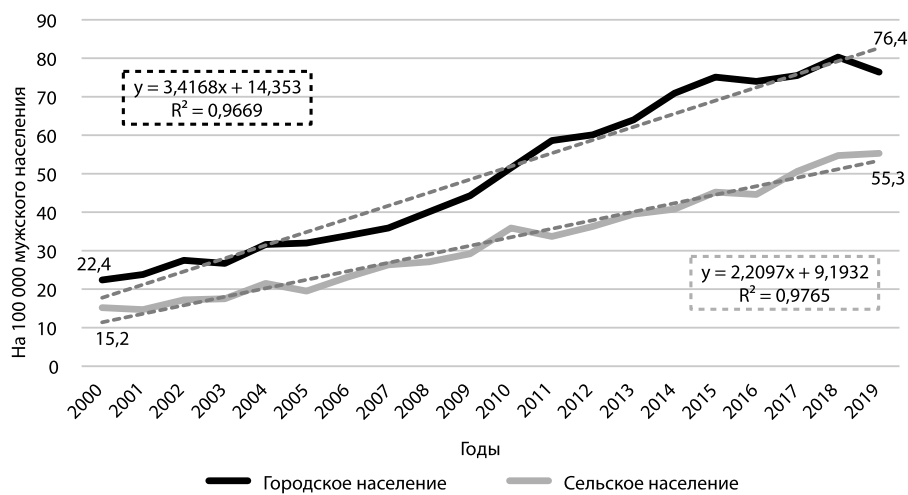


Рис. 4. Динамика стандартизованных показателей заболеваемости РПЖ городского и сельского населения (на 100 000 мужского населения), 2000–2019 гг.
Fig. 4. Evolution of standardised incidence rates of urban and rural PCP (per 100 000 male population), 2000–2019

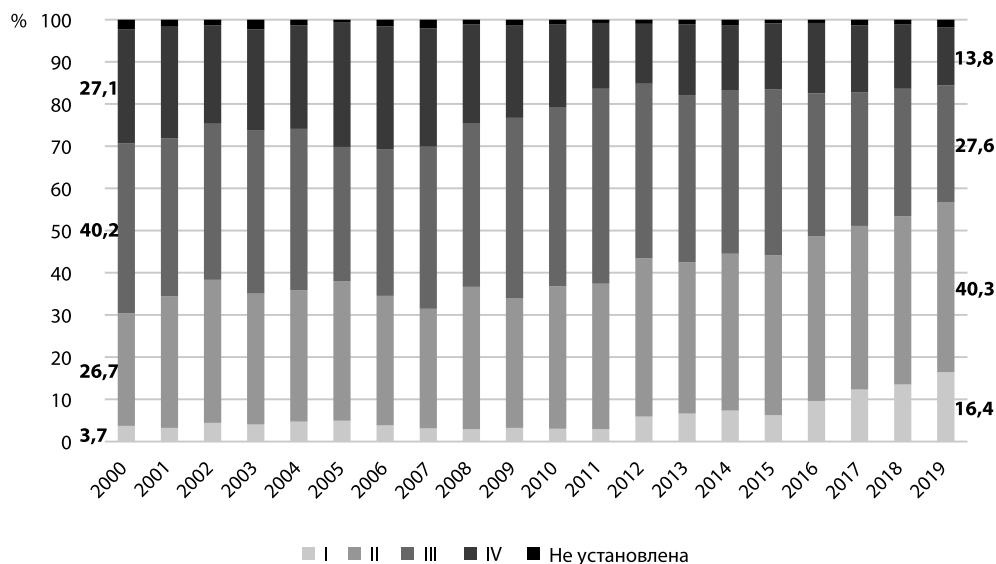


Рис. 5. Распределение впервые выявленных случаев заболевания РПЖ по стадиям (%), 2000–2019 гг.
Fig. 5. Distribution of newly diagnosed cases of BPH by stage (%), 2000–2019

Частота диагностики РПЖ в IV стадии (рис. 5) среди всех мужчин Республики Беларусь за исследуемый период сократилась с 27,1% (2000 г.) до 13,8% (2019 г.).

Частота диагностики РПЖ с распространенностью M_1 за период исследования находилась в пределах от 10,4% до 23,9% (табл. 1). Местнораспространенный процесс выявляется почти в 80,0% новых случаев заболевания. В то же время частота диагностики злокачественных новообразований с распространенностью M_1 среди мужчин сельской местности (17,4%) статистически значимо выше, чем среди городских (13,8%) жителей ($p < 0,01$).

Важно отметить, что более 80% вновь выявленных случаев заболевания злокачественными новообразованиями предстательной железы диагностируются с распространенностью M_0 среди мужчин в возрасте 40–69 лет и более чем в 75% случаев – среди мужчин старших возрастных групп (70 лет и старше).

В 2019 г. от злокачественных новообразований предстательной железы умерло 920 пациентов: 690 жителей городов и 230 сельских жителей.

Анализ грубых интенсивных показателей смертности за период 2000–2019 гг. не выявил выраженной тенденции. Так, смертность от РПЖ в 2000 г. составляла 14,1 на 100 000 мужского населения, в 2019 г. – 22,0.

Отношение смертности к заболеваемости РПЖ (на основе стандартизованных оценок) сократилось с 57,9% в 2000 г. до 19,5% в 2019 г. За период исследования показатель одногодичной летальности сократился в 4,4 раза: с 23,5% в 2000 г. до 5,4% в 2019 г.

Анализ отдаленных результатов лечения пациентов, страдающих злокачественными новообразованиями предстательной железы, был проведен на основе показателей пятилетней кумулятивной скорректированной выживаемости.

Таблица 1
Динамика частоты выявления злокачественных новообразований предстательной железы с распространенностью опухолевого процесса M0/M1 за 2000–2019 гг.
Table 1
Dynamics of prostatic malignancies with M0/M1 tumour prevalence from 2000 to 2019

Годы	Частота диагностики, %					
	Городское население		Сельское население		Все население	
	M0	M1	M0	M1	M0	M1
2000	66,9	21,4	65,9	20,8	66,5	21,1
2001	67,8	21,2	63,6	22,2	66,3	21,6
2002	67,1	20,2	69,0	18,7	67,8	19,6
2003	67,7	21,1	71,3	17,7	69,0	19,9
2004	71,2	19,3	67,5	21,2	69,9	20,0
2005	68,3	22,2	69,3	23,0	68,6	22,5
2006	67,0	22,4	64,9	24,5	66,3	23,1
2007	67,7	22,3	62,7	27,0	66,1	23,9
2008	70,9	18,9	66,6	22,5	69,7	20,0
2009	74,4	17,9	70,2	20,5	73,1	18,7
2010	77,0	15,1	74,0	14,7	76,1	15,0
2011	82,2	11,4	78,0	14,3	81,2	12,1
2012	82,7	10,1	74,1	13,2	80,7	10,9
2013	79,8	13,3	76,1	14,6	78,9	13,6
2014	80,8	10,6	72,7	16,7	79,1	11,9
2015	81,3	10,6	75,4	15,9	80,1	11,7
2016	81,4	11,7	76,5	14,8	80,4	12,4
2017	81,2	11,1	74,8	15,0	79,8	11,9
Всего	77,8	13,8	72,3	17,4	76,4	14,7



Рис. 6. Отношение смертности к заболеваемости РПЖ (на основе стандартизованных оценок)
Fig. 6. Ratio of mortality to incidence of BPH (based on standardised estimates)



Выживаемость в когорте пациентов с I стадией РПЖ в 2019 г. составила $96,5 \pm 0,7\%$, II – $93,1 \pm 0,4\%$, III – $78,3 \pm 0,8\%$, IV – $31,9 \pm 1,4\%$.

Таким образом, РПЖ является актуальной проблемой современной онкологии в Республике Беларусь. Часть прироста заболеваемости объясняется влиянием изменений в возрастной структуре (постарением населения), а часть – другими причинами, в значительной мере обусловленными успехами диагностики в выявлении скрыто протекающих форм рака. Исходя из этого следует прогнозировать, что внедрение в широкую практику программ и инструментов активного скрининга окажет еще более значительное влияние на рост частоты выявления локальных форм РПЖ.

Особой группой пациентов с РПЖ является категория пациентов с нмКРРПЖ, у которых после проведенного лечения (медикаментозного и/или хирургического) развивается андрогенная депривация, ведущая к развитию кастрационной резистентности (повышение уровня ПСА без признаков метастазов на фоне АДТ). По данным мировых исследований, отмечается увеличение доли таких пациентов. Выделение данной категории мужчин позволит увеличить продолжительность и качество их жизни за счет применения современных вариантов лечения, предотвращающих развитие метастазов в кости.

За период 2011–2020 гг. у 4841 пациента был диагностирован нмКРРПЖ, по данным БКР. Средний возраст пациентов составил $70,2 \pm 10,9$ года, медиана – 71,0 года (от 42 до 92 лет).

В морфологическом заключении, по данным БКР, сумма Глисона и гистопатологическая группа дифференцировки были указаны у 2064 пациентов (42,6%).

По TNM-классификации (8-е издание): T1N0M0 – у 141 пациента (2,9%), T2N0M0 – у 1646 (34,0%), T3N0M0 – у 3054 (63,1%).



Рис. 7. Распределение пациентов в зависимости от полученного лечения, %
Fig. 7. Distribution of patients according to treatment received, %

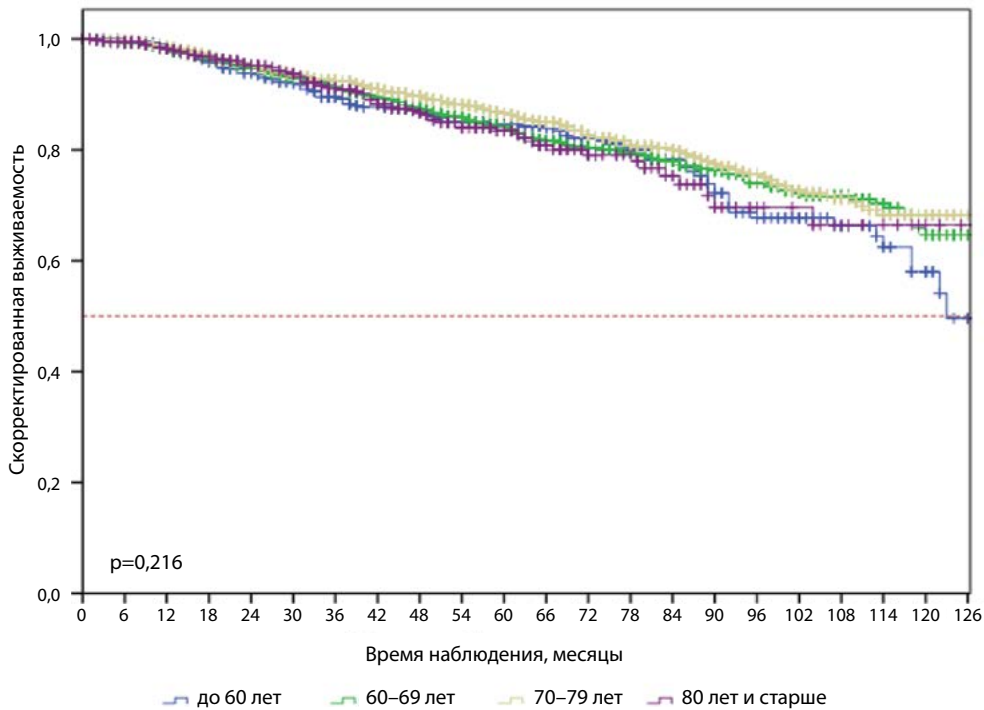


Рис. 8. Анализ скорректированной выживаемости
Fig. 8. Adjusted survival analysis

Наиболее часто пациенты данной категории в качестве начального лечения получали хирургическое в сочетании с лучевой терапией – 39,5%. Только хирургическое лечение получили 30,7% пациентов, при этом у 1308 (27,0%) из них была выполнена только орхиэктомия, а у 177 (3,7%) лиц, кроме хирургической кастрации, была проведена радикальная простатэктомия (рис. 3).

Таблица 2
Скорректированная выживаемость пациентов в зависимости от группы гистопатологической дифференцировки опухоли
Table 2
Adjusted patient survival depending on histopathological tumour differentiation group

Группа дифференцировки	Скорректированная выживаемость, %±s.e			Медиана, мес. (ДИ %)
	3-летняя	5-летняя	10-летняя	
1	97,0±0,6	93,2±1,0	76,4±4,1	–
2	94,1±1,3	89,5±2,0	68,1±8,3	–
3	94,4±1,6	87,6±2,8	55,9±23,0	–
4	89,3±1,7	79,6±2,5	51,7±7,9	129
5	79,3±3,0	67,6±3,8	38,0±8,6	98 (80,2÷115,8)

Данные, накопленные в БКР, позволяют определить потенциальную целевую популяцию пациентов для применения терапии, а также оценить результаты ее применения.

В Республике Беларусь отмечается продолжающийся рост заболеваемости РПЖ, сохраняется значимое превышение уровней заболеваемости городских жителей над сельскими, снижение частоты диагностики РПЖ в поздних стадиях, что говорит об актуальности проблемы РПЖ в современной онкоурологии. С использованием данных БКР выделена группа пациентов с нмКРРПЖ, у которых после проведенной андрогенной депривации (медикаментозной и/или хирургической) развивается каstrationная резистентность, характеризующаяся повышением уровня ПСА без признаков наличия метастазов. Значимая доля таких пациентов нуждается в персонализированном подходе, что в свою очередь позволит увеличить продолжительность и качество жизни таких пациентов.

«Евразийский онкологический журнал», 2023, том 11, № 2