

CP-235495

# Неметастатический КРРПЖ. Современный выбор терапии.

Skin cells at 20x magnification

# Критерии диагноза кастрационно-резистентного рака предстательной железы

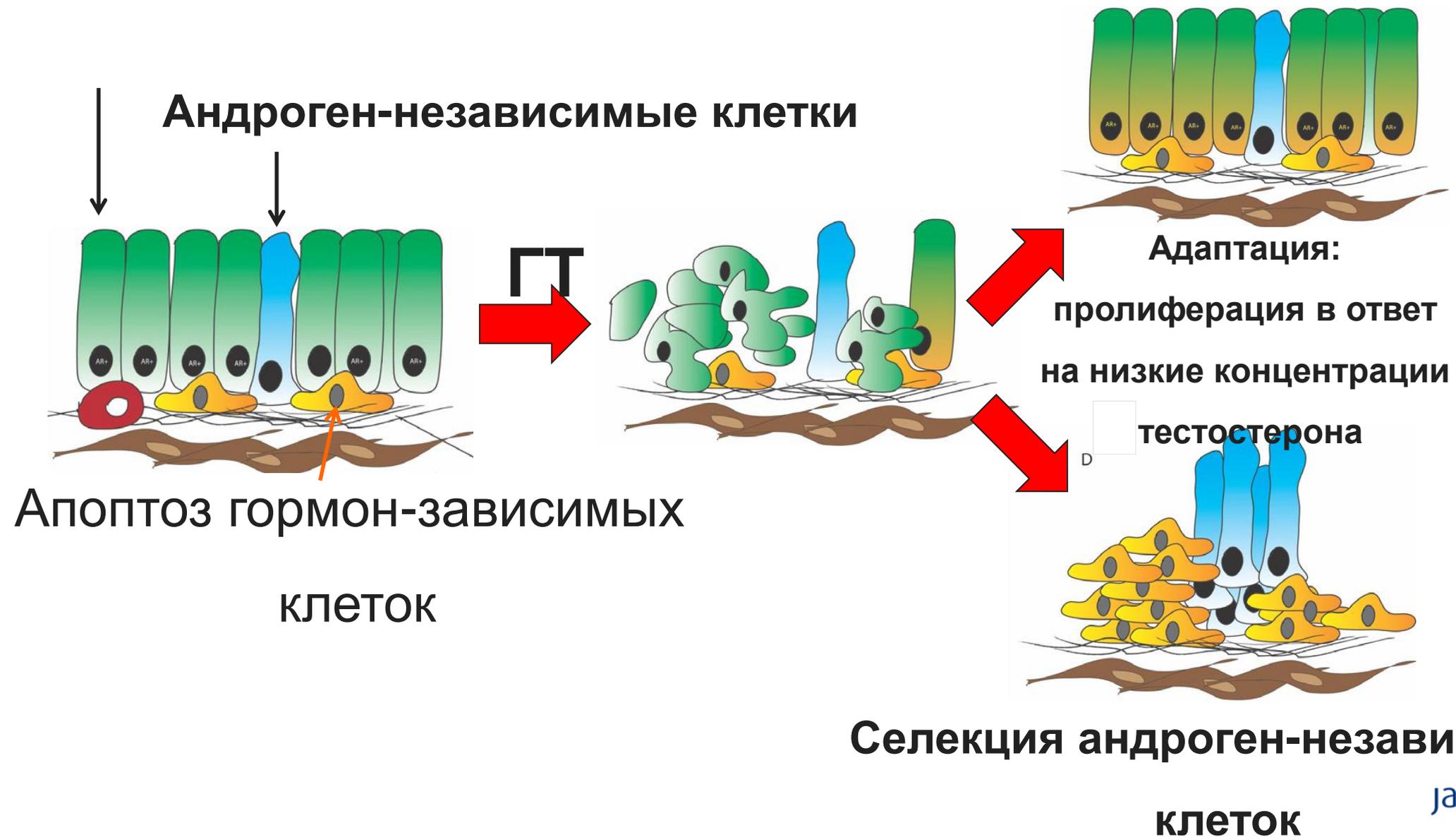
**Биохимическое ИЛИ/И радиологическое прогрессирование на фоне кастрационного уровня тестостерона (< 50 нг/дл или < 1,7 нмоль/л)**

**Биохимическое прогрессирование: повышение уровня ПСА сыворотки крови в трёх последовательных измерениях, проведенных с интервалом не менее 1 недели, приводящее к 50% увеличению минимального значения ПСА**

**Радиологическое прогрессирование: появление двух и более новых очагов при сцинтиграфии или увеличение (появление новых) мягкотканых метастазов по критериям RECIST**

# 2 теории развития резистентности к кастрационной терапии: адаптация или селекция

## Андроген-зависимые клетки



# Механизмы развития резистентности к кастрации

## AP – зависимые механизмы

- амплификация AP-генов
- гиперэкспрессия AP-протеинов
- мутации AP-генов
- модуляция AP-корегуляторов
- гиперэкспрессия коактиваторов AP-рецепторов
- снижение активности ко-репрессоров ( $\beta$ -arrestin 2)
- **внегонадный синтез андрогенов**  
**(надпочечники, клетки РПЖ)**

## AP – независимые механизмы

- лиганд-независимый путь активации (IGF1, MAP-киназы, IGF-1)
- нарушения функции онкогенов (*bcl-2*, *p53*)
- генов опухолевой супрессии (*pTEN*)

**Основная причина – нарушение передачи сигнала в цепи  
«андрогены – андрогенные рецепторы (AP)».**

**Сколько больных с МО КРРПЖ????**

- **Зависит от качества обследования**

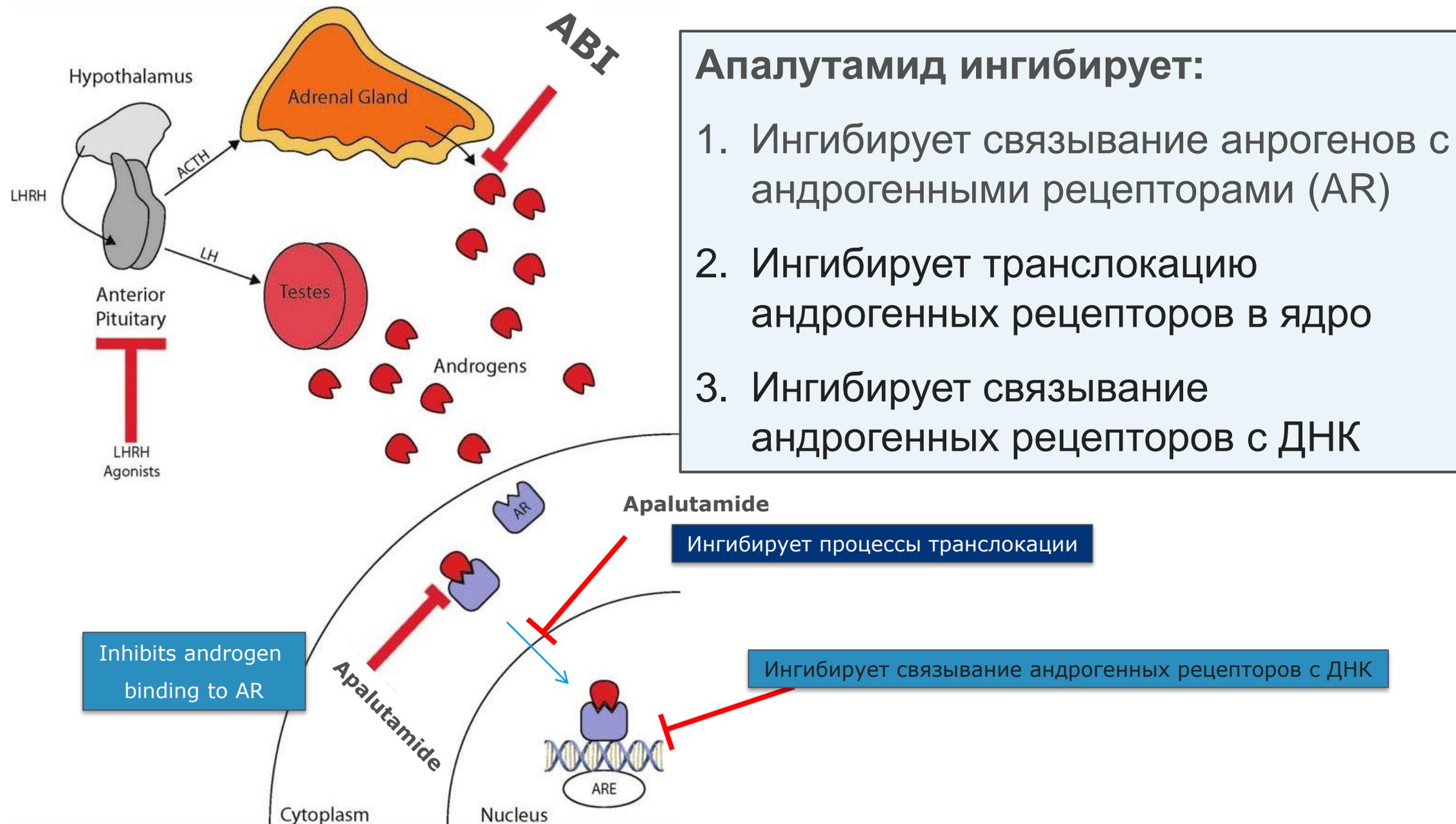
# Какое место в течении РПЖ занимает нМКРРПЖ?



## Обследование пациентов с нмКРРПЖ

- Стандартное инструментальное обследование при ПСА более 2 нг/мл (радиоизотопное скенирование скелета, КТ, МРТ)
- При отсутствии метастазов обследование повторяется при ПСА  $\geq 5$  нг/мл
- Повторное обследование при удвоении ПСА

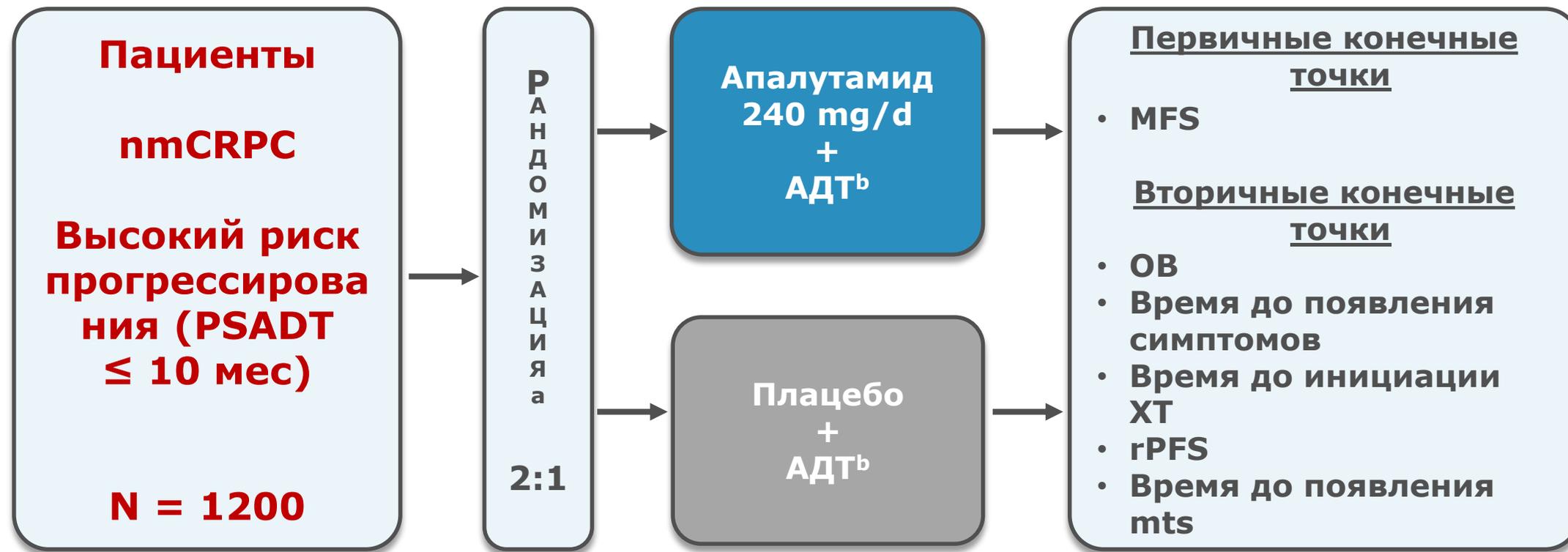
# 8 Апалутамид. Механизм действия на AR



Апалутамид ингибирует:

1. Ингибирует связывание андрогенов с андрогенными рецепторами (AR)
2. Ингибирует транслокацию андрогенных рецепторов в ядро
3. Ингибирует связывание андрогенных рецепторов с ДНК

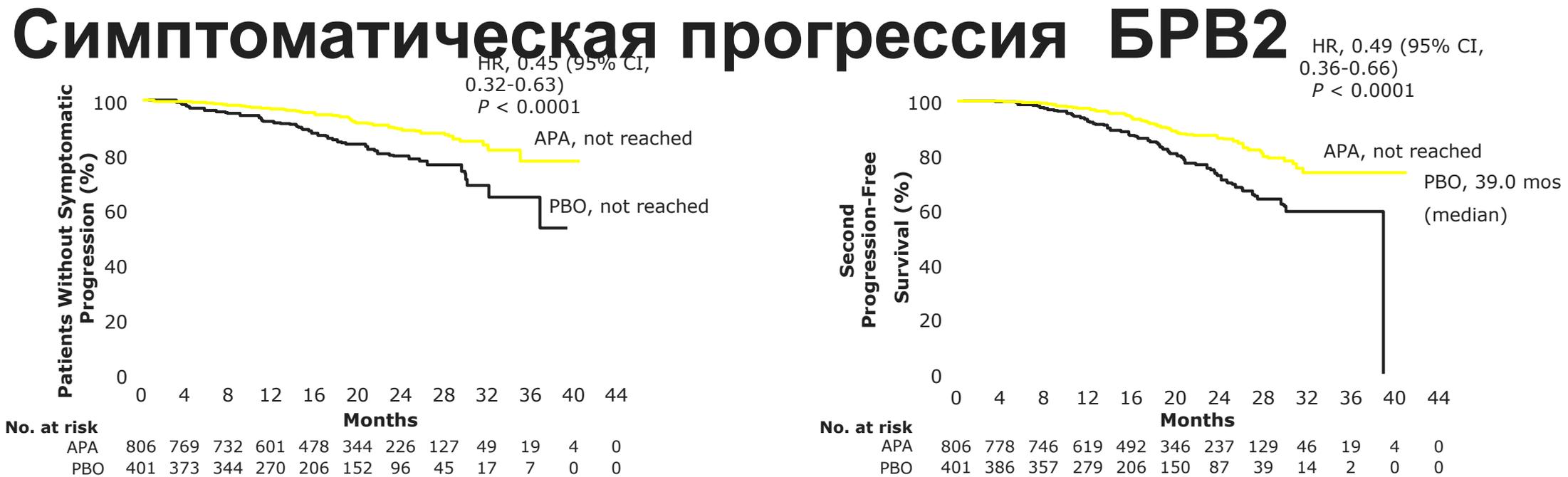
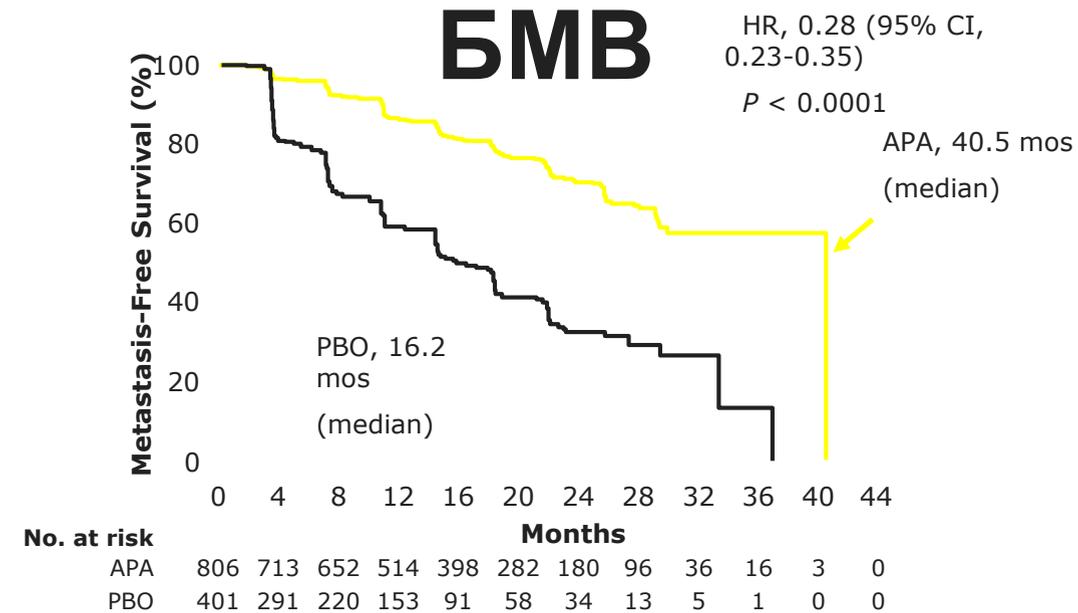
# SPARTAN: Мультицентровое, рандомизированное, двойное-слепое, плацебо-контролируемое исследование с применением препарата апалутамид у пациентов с неметастатическим КРРПЖ (nmCRPC) высокого риска



<sup>a</sup>Stratification factors: PSA doubling time (PSADT) ( $\leq 6$  vs  $> 6$  months), baseline use of bone-sparing agents for osteoporosis, and presence of locoregional disease. <sup>b</sup>Continuous ADT (GnRHa or surgical castration) was mandatory to maintain castrate concentrations of testosterone ( $< 50$  ng/dL).

Exploratory biomarkers predictive of apalutamide response and resistance (eg, AR<sup>F876L</sup>) will also be studied.

# SPARTAN: Первичные конечные точки исследования

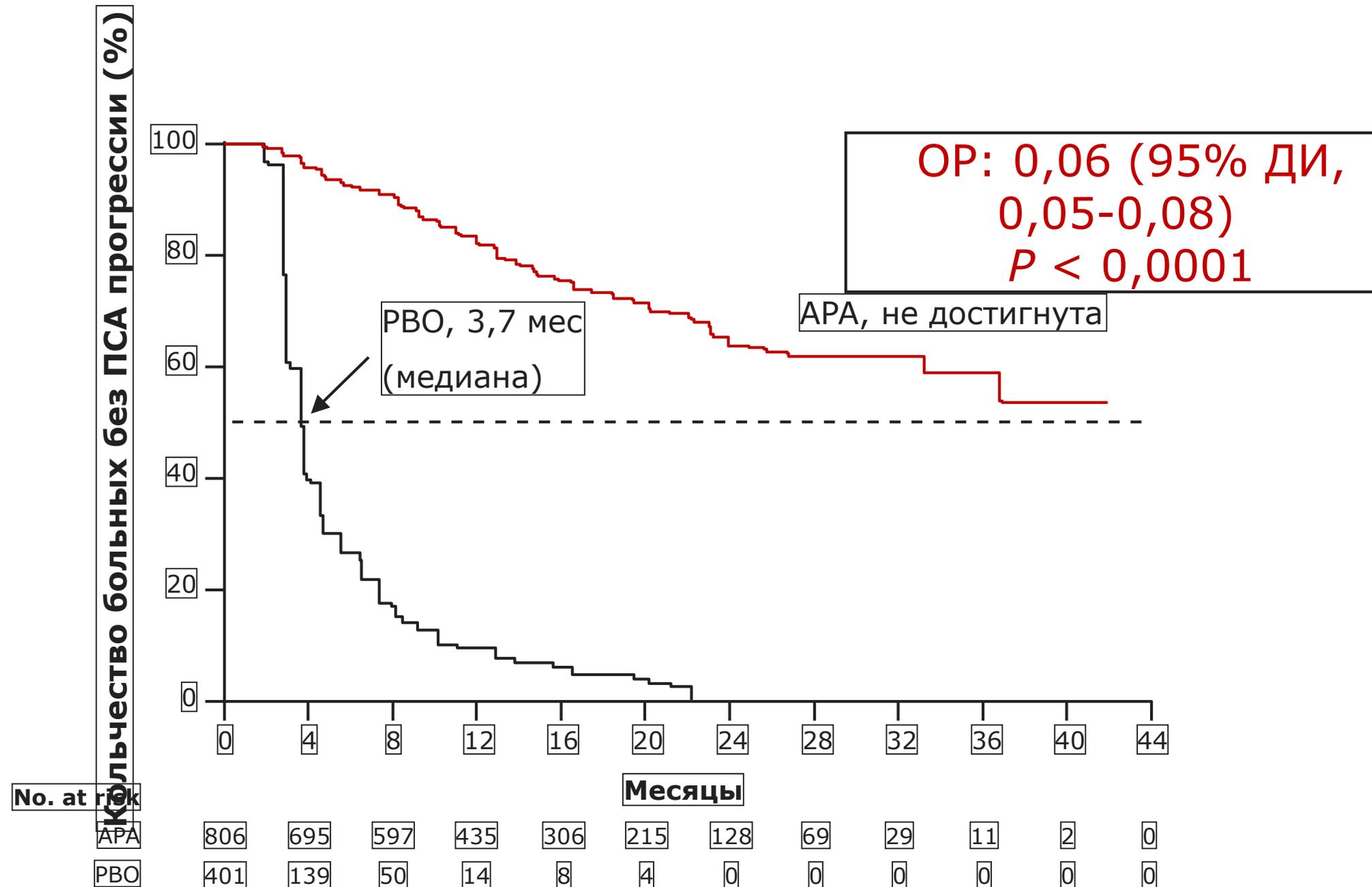


# Характеристики больных

	<b>АРА (n = 806)</b>	<b>РВО (n = 401)</b>
<b>Медиана возраста, годы</b>	<b>74,0</b>	<b>74,0</b>
<b>Медиана времени от установления диагноза до рандомизации, лет</b>	<b>7,95</b>	<b>7,85</b>
<b>Медиана ПСА (нг/мл)</b>	<b>7,78</b>	<b>7,96</b>
<b>Медиана времени удвоения ПСА (PSADT), мес</b>	<b>4,40</b>	<b>4,50</b>
<b>Использование ОМА, %</b>		
<b>Да</b>	<b>10</b>	<b>10</b>
<b>Нет</b>	<b>90</b>	<b>90</b>
<b>Состояние ЛУ, %</b>		
<b>N0</b>	<b>84</b>	<b>84</b>
<b>N1</b>	<b>17</b>	<b>16</b>
<b>Предшествующая терапия, %</b>		
<b>ДЛТ</b>	<b>77</b>	<b>77</b>
<b>аЛГРГ или антагонисты</b>	<b>97</b>	<b>97</b>
<b>Антиандрогены 1 генерации</b>	<b>73</b>	<b>72</b>

# Результаты: Время до ПСА прогрессии

94% Снижение риска ПСА-прогрессирования в когорте апалутамида



# Выводы из исследования

- **У больных не метастатическим КРРПЖ короткое время удвоения ПСА ассоциировано с:**

Увеличенным риском появления метастазов и смерти от РПЖ

Повышенным риском симптоматической прогрессии

Коротким периодом ПСА-БРВ

- **Терапия апалутамидом у больных не метастатическим КРРПЖ:**

Достоверному снижению уровня ПСА:  $\geq 50\%$  у 93% больных

Снижению ПСА  $< 0,2$  нг/мл у 40% больных, и  $\leq 0,02$  нг/мл у 13% больных

Быстрому снижению уровня ПСА с медианой времени достижения надира 6 мес

- **Более выраженное снижение уровня ПСА при терапии апалутамидом было ассоциировано с улучшением:**

БМВ

Времени до симптоматической прогрессии

ПСА-БРВ

Janssen  Oncology

PHARMACEUTICAL COMPANIES OF *Johnson & Johnson*