

Оценка эффективности и безопасности кабазитаксела в комбинации с преднизолоном у пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы, ранее получавших химиотерапию доцетакселом в повседневной клинической практике Результаты российского многоцентрового проспективного исследования

Б.Я. Алексеев, И.М. Шевчук

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России;
Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 3;
кафедра онкологии Медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств»;
Россия, 125080 Москва, Волоколамское шоссе, 11

Контакты: Ирина Мусаевна Шевчук imshevchuk@mail.ru

Введение. Кабазитаксел — таксан следующего поколения, который продемонстрировал клиническую противоопухолевую эффективность у пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы (мКРРПЖ) после прогрессирования на фоне терапии доцетакселом и абиратероном или энзалутамидом.

Цель исследования — оценка безопасности и эффективности кабазитаксела (25 мг/м² каждые 3 нед) в комбинации с преднизолоном у пациентов с мКРРПЖ в рутинной практике в рамках российского проспективного мультицентрового наблюдательного исследования.

Материалы и методы. С 19.09.2016 по 27.12.2019 пациенты получили комбинацию кабазитаксел + преднизолон максимально 10 циклов терапии, или до прогрессирования заболевания, или до неприемлемой токсичности, или до решения больного прекратить лечение. Во время лечения зафиксированы нежелательные явления (НЯ), включая те, которые потребовали использование гранулоцитарных колониестимулирующих факторов. Проанализированы ответ по уровню простатического специфического антигена, объективный ответ опухоли (RECIST), выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость. Длительность лечения сопровождалась периодом наблюдения 82,0 (36,0–117,0) нед.

Результаты. В исследование были включены и пролечены 104 пациента с гистологически верифицированной аденокарциномой. Все пациенты были европеоидной расы с медианой возраста 66 (46,0–86,0) лет, индекса массы тела 26,8 (18,7–43,3) кг/м². Большинство пациентов (57/104; 54,8 %) имели 1 балл по шкале ECOG. На момент постановки первичного диагноза рака предстательной железы у 63/104 (60,6 %) пациентов был выявлен метастатический опухолевый процесс. Медиана длительности терапии составила 14,5 (0,1–39,0) нед, количества циклов лечения кабазитакселом — 5; 30 (28,8 %) пациентов получили 10 курсов лечения. Гранулоцитарные колониестимулирующие факторы получили 52 (50,0 %) пациента (31 — с профилактической, 21 — с лечебной целью).

У 102/104 (98,08 %) пациентов было зарегистрировано хотя бы одно связанное с лечением НЯ; у 21/104 (20,19 %) — НЯ ≥ III степени, у 12/104 (11,54 %) — серьезное НЯ. В большинстве случаев НЯ разрешились, только у 9 пациентов с НЯ лечение было отменено. Наиболее часто регистрировавшиеся НЯ относились к нарушениям со стороны желудочно-кишечного тракта — у 46/104 (44,23 %) пациентов, в основном тошнота (n = 40); нарушения со стороны крови и лимфатической системы отмечены у 44 (42,31 %) пациентов, в основном лейкопения (n = 22), анемия (n = 15), нейтропения (n = 11); общие расстройства и нарушения в месте введения — у 22 (21,15 %) пациентов, в основном астения (n = 21). НЯ ≥ III степени тяжести были связаны с нарушением со стороны крови и лимфатической системы — у 11 (10,58 %) пациентов, включая 1 случай фебрильной нейтропении; общие расстройства и нарушения в месте введения зарегистрированы у 6 (5,77 %) пациентов, в основном астения; нарушения со стороны сердца — у 2 (1,92 %). У 23/31 (74,19 %) пациентов уровень простатического специфического антигена снизился более чем на 50 % относительно исходного значения. Объективный ответ опухоли выявлен у 29 (27,9 %) пациентов, полный ответ — у 7 (6,7 %), частичный ответ — у 22 (21,2 %). Лечение завершено в запланированном объеме у 41/104 (39,4 %) пациента, 61/104 (58,7 %) больной достиг визита окончания периода последующего наблюдения (последний визит последнего пациента (ПВПП)). Медиана общей выживаемости к ПВПП не была достигнута из-за низкого числа событий. Выживаемость без прогрессирования к концу исследования составила 6,29 (5,1–10,45) мес, к ПВПП — 10,13 (5,55–19,27) мес. Во время периода исследования и периода последующего наблюдения не зарегистрировано летальных исходов, связанных с лечением кабазитакселом.

Заключение. Это проспективное многоцентровое национальное наблюдательное неинтервенционное исследование, проведенное у пациентов с мКРРПЖ в России, подтверждает, что кабазитаксел является эффективной терапевтической опцией с управляемым профилем безопасности.

Ключевые слова: метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы, химиотерапия, кабазитаксел, нежелательное явление

Для цитирования: Алексеев Б.Я., Шевчук И.М. Оценка эффективности и безопасности кабазитаксела в комбинации с преднизолоном у пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы, ранее получавших химиотерапию доцетакселом в повседневной клинической практике. Результаты российского многоцентрового проспективного исследования. *Онкоурология* 2020;16(1):66–77.

DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-1-66-77



Evaluation of the efficacy and safety of cabazitaxel in combination with prednisone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer who have previously received docetaxel chemotherapy in daily clinical practice.

Results of a Russian multicenter prospective study

B. Ya. Alekseev, I. M. Shevchuk

National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 3rd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;
Department of Oncology Medical Institute of Continuing Education, Moscow State University of Food Production; 11 Volokolamskoe
Shosse, Moscow 125080, Russia

Background. Cabazitaxel is a next-generation taxane that has demonstrated clinical antitumor efficacy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) progressing with docetaxel and abiraterone or enzalutamide.

Objective. This prospective multicenter observational study evaluates the safety and efficacy of cabazitaxel (25 mg/m² every 3 weeks) in combination with prednisolone in patients with mCRPC in daily practice in Russia.

Materials and methods. From September 19, 2016 to December 27, 2019, 104 patients received cabazitaxel plus prednisone for a maximum of 10 cycles or disease progression, or unacceptable toxicity, or patient request to stop treatment. Adverse events occurring during treatment, including use of granulocytic colony stimulating factors, were collected. Prostate specific antigen response, objective tumor response (RECIST), progression-free survival and overall survival were analyzed. Treatment period was followed by a follow-up period of 82.0 (36.0–117.0) weeks.

Results. 104 patients with histologically proven adenocarcinoma were enrolled and treated. All were Caucasian with a median age of 66 (range 46.0–86.0) years and a median BMI-Score of 26.8 (18.7–43.3) kg/m². Most patients (57/104, 54.8 %) were ECOG 1. At the time of prostate cancer diagnosis, 63/104 (60.6 %) patients had metastatic disease. The median duration of therapy was 14.5 (0.1–39.0) weeks and the median number of cycles cabazitaxel was 5; 30 (28.8 %) patients received 10 cycles of treatment. Granulocytic colony stimulating factors was received by 52 (50.0 %) patients (prophylactic, n = 31; curative, n = 21).

Overall, 102/104 (98.08 %) patients reported at least one treatment emergent adverse event (TEAE), 21/104 (20.19 %) grade ≥III TEAEs and 12/104 (11.54 %) serious adverse events. Most TEAEs resolved but 9/104 patients discontinued treatment due to TEAE. Most common TEAEs were related to gastrointestinal system disorders (46/104 (44.23 %) patients, mainly nausea n = 40); blood and lymphatic system disorders (44 (42.31 %) patients, mainly leukopenia n = 22, anemia n = 15, neutropenia n = 11) and general disorders/administration site conditions (22 (21.15 %) patients; mainly asthenia n = 21). Main grade ≥III adverse events were related to blood and lymphatic system disorders (11 (10.58 %), including one case of febrile neutropenia), general disorders/administration site conditions (6 (5.77 %), mainly asthenia) and cardiac disorders in 2 (1.92 %) patients. A prostate specific antigen decline of at least 50 % was observed in 23 out of 31 patients with evaluable prostate specific antigen measurements. The objective tumor response was observed in 29 (27.9 %) patients, including 7 (6,7 %) with complete response and 22 (21.2 %) with partial response. Treatment was completed as initially planned in 41/104 (39.4 %) patients, and 61/104 (58.7 %) reached the last follow-up visit. At the last follow-up visit, median overall survival was not reached due to a low number of events. Median progression-free survival at the end of treatment visit was 6.29 (5.1–10.45) months and reached 10.13 (5.55–19.27) months at the last follow-up visit. There was no reported death related to treatment of cabazitaxel during the period of treatment and follow-up period.

Conclusion. This prospective, multi-center, national observational, non-interventional register conducted in patients with mCRPC in Russian Federation suggests that cabazitaxel is effective with a manageable safety profile.

Key words: metastatic castration-resistant prostate cancer, chemotherapy, cabazitaxel, adverse event

For citation: Alekseev B. Ya., Shevchuk I. M. Evaluation of the efficacy and safety of cabazitaxel in combination with prednisone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer who have previously received docetaxel chemotherapy in daily clinical practice. Results of a Russian multicenter prospective study. *Onkourologiya* = *Cancer Urology* 2020;16(1):66–77. (In Russ.).

Введение

Кабазитаксел — препарат таксанового ряда, который продемонстрировал клиническую противоопухолевую эффективность у больных метастатическим

кастрационно-резистентным раком предстательной железы (мКРРПЖ) после прогрессирования на фоне терапии доцетакселом. Европейская ассоциация урологов и Американское общество клинической

онкологии (ASCO) рекомендуют применение кабазитаксела в качестве 2-й линии химиотерапии у данной категории пациентов с удовлетворительным соматическим статусом в случае прогрессирования заболевания после использования доцетаксела [1, 2]. Так, в исследовании TROPIC сравнивали эффективность терапии митоксантроном + преднизолоном со схемой кабазитаксел + преднизолон у 755 мужчин с мКРРПЖ, прогрессирующим на фоне терапии доцетакселом. Общая выживаемость (ОВ) была достоверно выше в группе больных, получавших кабазитаксел (медиана ОВ составила 15,1 мес против 12,7 мес) [3]. Однако препарат продемонстрировал высокую токсичность: у 82 % больных отмечались нежелательные явления (НЯ) в виде нейтропении III степени и выше и у 47 % — в виде диареи до III степени. Эти побочные эффекты могут быть успешно управляемы и даже предотвращены.

После того как кабазитаксел был зарегистрирован для лечения больных КРРПЖ, получавших химиотерапию доцетакселом, инициированы исследования, посвященные изучению эффективности и безопасности препарата в реальной клинической практике. В исследовании CUP, которое проводилось в нескольких клиниках Германии и включало 111 больных, использовались активная профилактика и лечение гематологических осложнений терапии кабазитакселом согласно рекомендациям ASCO. Частота регистрации НЯ III–IV степеней тяжести в данном исследовании оказалась существенно меньше, чем в протоколе TROPIC. Отмену лечения кабазитакселом наблюдали только у 8 % больных, что свидетельствует о целесообразности активного профилактического и лечебного применения колониестимулирующих факторов (КСФ) [4].

Цель исследования — оценка безопасности кабазитаксела (в комбинации с преднизолоном), частоты биохимической эффективности (ответ по уровню простатического специфического антигена (ПСА)), объективного ответа, времени до прогрессирования заболевания согласно оценке врача, частоты использования гранулоцитарных КСФ (Г-КСФ), показателей ОВ и выживаемости без прогрессирования (ВБП) у больных мКРРПЖ в рамках российского проспективного мультицентрового наблюдательного исследования.

Материалы и методы

С 19.09.2016 по 27.12.2019 комбинацию кабазитаксел + преднизолон получали 104 пациента по поводу мКРРПЖ до прогрессирования заболевания, или до непереносимой токсичности, или до решения больного прекратить лечение.

Рекомендуемая доза кабазитаксела составляла 25 мг/м², ее применяли в виде 1-часовой внутривенной инфузии каждые 3 нед в комбинации с ежедневным

пероральным приемом преднизона (или преднизолон) в дозе 10 мг в течение всего периода лечения кабазитакселом.

Не менее чем за 30 мин перед каждым применением кабазитаксела требовалось проведение премедикации для снижения риска и тяжести реакции гиперчувствительности следующими внутривенными препаратами:

- антигистаминным препаратом (дексхлорфенирамин 5 мг, или дифенгидрамин 25 мг, или другой препарат в эквивалентной дозе);
- кортикостероидом (дексаметазон 8 мг или другой препарат в эквивалентной дозе);
- антагонистом H₂-рецепторов (ранитидин или другой препарат в эквивалентной дозе).

Рекомендовалась профилактика противорвотными средствами, которые можно было при необходимости использовать перорально или внутривенно. Если требовалось, рекомендовалось применение Г-КСФ.

Запланированные визиты проводили каждые 3 нед с последующим применением кабазитаксела. Пациенты находились под наблюдением в течение до 10 циклов лечения комбинацией кабазитаксел + преднизолон в период исследования и могли продолжить терапию вне рамок исследования после «визита окончания исследования» в соответствии с решением врача/пациента.

Критериями включения в исследование явились:

- возраст ≥18 лет;
- общее состояние пациентов ≤2 баллов по шкале ECOG;
- гистологически диагностированный рак предстательной железы (аденокарцинома);
- мКРРПЖ;
- предшествующее лечение доцетакселом;
- получение от пациента информированного согласия на участие в исследовании;
- решение врача назначить пациенту кабазитаксел.

Критерием исключения стало участие в слепом клиническом исследовании.

Поскольку примерно у 96 % пациентов, получающих кабазитаксел, отмечаются НЯ любой степени тяжести (согласно результатам исследования TROPIC), использовалась предполагаемая распространенность, равная 0,04. При желаемом уровне прецизионности 0,04 и 95 % уровне достоверности потребовался размер выборки в 93 пациента, получавших лечение кабазитакселом, чтобы описать характер НЯ во время применения препарата. С учетом 10 % уровня отсева в исследование требовалось набрать 104 пациента.

Информацию обо всех НЯ, сообщенных пациентами, выявленных при опросе исследователем, обнаруженных при физикальном обследовании или любым другим путем, собирали, регистрировали на странице «Нежелательные явления» в индивидуальной регистрационной карте и наблюдали соответствующим

образом. НЯ определялось как любой нежелательный признак, симптом или медицинское состояние, возникшее после начала применения исследуемого препарата (или лечения), даже если НЯ не было признано связанным с исследуемым препаратом (или лечением). Исследуемые препараты (или лечение) включали препараты (или лечение), которые подвергались оценке.

Медицинские состояния/заболевания, имевшиеся до начала исследуемого лечения, считались НЯ, если они ухудшались после начала исследуемого лечения (любых процедур, указанных в протоколе). Данные о НЯ, возникших после применения, собирали на следующем визите, но их нужно было включать в анализ в цикле, после которого возникло НЯ.

Период сбора информации о НЯ начинался после подписания информированного согласия и продолжался до 30 дней после получения пациентом последней дозы исследуемого лечения.

Из-за наблюдательного типа данного регистрового исследования все использовавшиеся для анализа статистические методы были описательными и применялись в научных целях, включая критерии достоверности и доверительные интервалы. Предварительно не было определено поддающихся оценке показателей или статистической гипотезы для ограничения риска получения ложноположительных результатов из-за возможной высокой вариабельности и различия в данных. Проведен краткий анализ всех непрерывных переменных с использованием следующих параметров: n (размер выборки пациентов), среднее значение, стандартное отклонение, медиана, 25-й и 75-й процентиля, минимум и максимум. Для категориальных переменных представлены частоты и проценты (на основании имеющегося размера выборки).

Для переменных, обозначенных как бинарные, по методу Клоппера–Пирсона рассчитаны точные 95 % доверительные интервалы в соответствующих случаях. Для категориальных переменных с более чем 2 категориями рассчитаны 95 % доверительные интервалы с использованием метода Гудмана. Кроме этого, применяли метод Каплана–Майера для описания данных с возможным цензурированием (уровень выживаемости и частота прогрессирования заболевания у пациента).

В кратком обзоре результатов непрерывные и квазинепрерывные переменные представлены в виде среднего арифметического $\pm$ стандартное отклонение (медиана, диапазон). Дихотомические и категориальные переменные показаны в виде числа пациентов (n)/общего числа пациентов (n) (процента от общего числа пациентов).

Результаты

Все 104 пациента, включенные в исследование, были европеоидной расы с медианой возраста 66 (46,0–

86,0) лет, массы тела 81 (51,0–128,0) кг, индекса массы тела 26,8 (18,7–43,3) кг/м² и роста 173 (154,0–190,0) см. Большинство пациентов (57/104; 54,8 %) имели 1 балл по шкале ECOG. Краткий обзор демографических данных представлен в табл. 1.

На момент постановки первичного диагноза рака предстательной железы у 63/104 (60,6 %) пациентов была выявлена IV стадия онкологического заболевания. Медиана времени с момента постановки диагноза рака предстательной железы до включения в регистр составила 157 (64–699) нед. У всех пациентов была гистологически верифицированная аденокарцинома. Нейроэндокринный компонент диагностирован у 1/104 (1 %) пациента. Медиана суммы баллов по шкале Глисона составила 8 (2–10); 7 баллов по шкале Глисона имели 27/92 (29,3 %) пациентов, 8 баллов – 19/92 (20,7 %), 9 баллов – 22/92 (23,9 %). Характеристика опухолевого процесса на момент постановки первичного диагноза представлена в табл. 2.

Среди всех пациентов, включенных в анализ ($n = 104$), 72 (69,2 %) больным проведена фармакологическая кастрация, 20 (19,2 %) – хирургическая кастрация, 12 (11,5 %) – сначала фармакологическая, потом хирургическая кастрация.

Медиана времени с момента постановки диагноза мКРРПЖ до включения в исследование составила 52 (2–563) нед. На исходном уровне у 32 (30,8 %) из 104 пациентов были какие-либо симптомы заболевания, у 69 (66,3 %) – умеренные симптомы, у 3 (2,9 %) – тяжелые симптомы. Уровень интенсивности боли оценивали по визуальной аналоговой шкале. У 35 (33,7 %) из 104 пациентов оценка боли по визуальной аналоговой шкале была определена как «0», у 24 (23,1 %) – как «1», у 11 (10,6 %) – как «2». Применение анальгетиков не требовалось 54 (51,9 %) из 104 больных, 31 (29,8 %) пациент использовал неопиоидные анальгетики нерегулярно. Медиана времени с момента диагностирования последнего прогрессирования до включения в исследование составила 14,5 (2–380) дней. Прогрессирование определяли по нескольким параметрам: повышение уровня ПСА (99/104; 95,2 %), клинические признаки прогрессирования – ухудшение симптомов и онкологическая боль (40/104, 38,5 %), рентгенологическое прогрессирование (72/104, 69,2 %). Характеристика прогрессирования заболевания до исходного визита и локализация метастазов указаны в табл. 3, 4.

Перед включением в исследование пациенты получали 6 (1–28) курсов лечения доцетакселом с медианой совокупной дозы 450 (75,0–2100) мг/м², медиана дозы составила 75 мг/м². Лечение доцетакселом 1-й линии получил 71 (68,3 %) из 104 пациентов. У большинства пациентов последний курс завершился за 60 (4,0–3051) дней до включения в исследование. Ответами на лечение доцетакселом были: стабилизация у 24/104 (23,1 %) и прогрессирование у 65/104 (62,5 %)

Таблица 1. Демографические параметры и исходные характеристики включенных в исследование пациентов ($n = 104$)**Table 1.** Demographic and baseline characteristics of patients included in the study ($n = 104$)

Показатель Characteristic	Значение Value
Возраст, лет: Age, years: среднее значение (CO) mean (SD) 95 % ДИ 95 % CI медиана median min–max	67,0 (8,20) 65,4–68,6 66,0 46,0–86,0
Рост, см: Height, cm: среднее значение (CO) mean (SD) 95 % ДИ 95 % CI медиана median min–max	173,8 (7,15) 172,4–175,2 173,0 154,0–190,0
Масса тела, кг: Body weight, kg: среднее значение (CO) mean (SD) 95 % ДИ 95 % CI медиана median min–max	83,7 (14,53) 80,9–86,6 81,0 51,0–128,0
Индекс массы тела, кг/м ² : Body mass index, kg/m ² : среднее значение (CO) mean (SD) 95 % ДИ 95 % CI медиана median min–max	27,7 (4,54) 26,8–28,6 26,8 18,7–43,3
Исходный статус по шкале ECOG, n (%): Initial ECOG performance status, n (%): 0 1 2 3 4	37 (35,6) 57 (54,8) 10 (9,6) 0 0

Примечание. Здесь и в табл. 2–4: CO – стандартное отклонение; ДИ – доверительный интервал.

Note. Here and in the tables 2–4: SD – standard deviation; CI – confidence interval.

пациентов. Основной причиной прекращения лечения доцетакселом явилось клиническое прогрессирование у 68/104 (65,4 %) пациентов. Лечение доцетакселом сопровождалось терапией преднизоном у 79/104 (76,0 %) пациентов. После прекращения лечения

Таблица 2. Характеристика онкологического заболевания на момент постановки первичного диагноза рака предстательной железы ($n = 104$)**Table 2.** Prostate cancer characteristics at the time of the initial diagnosis ($n = 104$)

Показатель Characteristic	Значение Value
Период времени после постановки диагноза, нед Time after diagnosis, weeks среднее значение (CO) mean (SD) 95 % ДИ 95 % CI медиана median min–max	199 (158) 168–230 157 64–699
Стадия опухоли на момент постановки первичного диагноза, n (%): Tumor stage at the time of the initial diagnosis, n (%): I II III IV	0 9 (8,7) 32 (30,8) 63 (60,6)
Стадия Т, n (%): T stage, n (%): T1 T2 T3 T4	1 (1,0) 20 (19,2) 72 (69,2) 11 (10,6)
Стадия N, n (%): N stage, n (%): N0 N1	66 (63,5) 38 (36,5)
Стадия M, n (%): M stage, n (%): M0 M1a M1b M1c	50 (48,1) 23 (22,1) 26 (25,0) 5 (4,8)
Гистологический диагноз (аденокарцинома), n (%): Histological diagnosis (adenocarcinoma), n (%)	104 (100)
Нейроэндокринный компонент, n (%): Neuroendocrine component, n (%): диагностирован diagnosed нет no неизвестно unknown	1 (1,0) 50 (48,1) 53 (51,0)
Сумма баллов по шкале Глисона, n (%): Gleason score, n (%): 6 7 8 9 10 данных не имеется data non available	18 (19,6) 27 (29,3) 19 (20,7) 22 (23,9) 6 (6,5) 12 (11,5)

доцетакселом курс терапии был начат снова у 12/104 (11,5 %) больных.

Лечение гормональными препаратами получали 49 (47,1 %) из 104 пациентов. Из них 21 (42,9 %) больной получал абиратерон, ни один пациент не принимал энзалутамид, 28 (57,1 %) пациентов получали другие гормональные препараты. Согласно имеющимся данным у 37 (75,5 %) из 49 пациентов гормональное лечение было компонентом 1-й линии химиотерапии мКРРПЖ. Кроме терапии доцетакселом 13 (12,5 %) из 104 пациентов получали лечение митоксантроном. Лечение начиналось во временную точку (медиана, диапазон) — 171-й (68,0—845-й) день и заканчивалось за 99 (20—418) дней до включения в исследование. У большинства пациентов это были 2-я и 3-я линии терапии: 6 (46,2 %) и 3 (23,1 %) из 13 пациентов соответственно. Среди 104 пациентов лечение бисфосфонатами было проведено у 69 (66,3 %), лечение Г-КСФ — у 20 (19,2 %) больных.

У 102 (98,08 %) из 104 получивших лечение пациентов было зарегистрировано хотя бы одно связанное с лечением НЯ с их общим количеством 241. Такие НЯ определялись как впервые возникшие или ухудшившиеся на фоне исследуемой терапии. Последующее подробное представление основано на данной выборке НЯ.

Таблица 3. Характеристика прогрессирования заболевания до исходного визита (до включения в исследование) ($n = 104$)

Table 3. Disease progression prior the initial visit (before enrollment in the study) ($n = 104$)

Показатель Characteristic	Значение Value
Период времени с момента последнего прогрессирования до включения в исследование, дни: Time from the last progression to enrollment in the study, days:	
среднее значение (СО) mean (SD)	23,2 (45,50)
95 % ДИ 95 % CI	14,4—32,1
медиана median	14,5
min—max	2,0—380
Тип прогрессирования, n (%)*: Progression type, n (%)*:	
повышение уровня простатического специфического антигена increased level of prostatic specific antigen	99 (95,2)
клинические признаки прогрессирования clinical signs of progression	40 (38,5)
рентгенологическое прогрессирование radiological progression	72 (69,2)

*Возможны различные ответы; процентный показатель определяли на основании числа пациентов в группе.

*Various answers are possible; the percentage was determined based on the number of patients in the group.

Таблица 4. Локализация метастазов на исходном уровне и результаты скинтиграфического исследования

Table 4. Metastases localization at baseline and scintigraphic findings

Показатель Characteristic	Значение Value
Локализация метастазов ($n = 104$), n (%): Metastases localization ($n = 104$), n (%):	
регионарные лимфатические узлы regional lymph nodes	35 (33,7)
кости bones	97 (93,3)
печень liver	2 (1,9)
легкие lungs	4 (3,8)
головной мозг brain	0
другая: метастазы в забрюшинное пространство, лимфаденопатия (брюшные, парааортальные, средостенные лимфатические узлы), плевра, лимфатические узлы, местный рецидив other: metastases in the retroperitoneal space, lymphadenopathy (abdominal, paraaortic, mediastinal lymph nodes), pleura, lymph nodes, local relapse	3 (2,9)
Период времени с момента последнего скинтиграфического исследования до включения в исследование ($n = 88$), дни: Time from the last scintigraphy to enrollment in the study ($n = 88$), days:	
среднее значение (СО) mean (SD)	200 (17,412)
95 % ДИ 95 % CI	113—287
медиана median	54,0
min—max	0—2468
Результаты остеосцинтиграфии ($n = 90$), n (%): Results of bone scintigraphy ($n = 90$), n (%):	
нормальные или небольшие изменения в костях normal or small changes in bones	7 (7,8)
<6 метастазов в кости размером >50 % размера тела позвонка <6 bone metastases sized >50 % of vertebral body	15 (16,7)
от 6 до 20 метастазов в кости 6 to 20 bone metastases	35 (38,9)
>20 метастазов в кости, но менее чем при состоянии «суперскан» >20 bone metastases, but less than in “superscan”	25 (27,8)
состояние «суперскан» или его эквивалент (т. е. поражено более 75 % костной ткани ребер, позвонков и костей таза) “superscan” or its equivalent (i. e. more than 75 % of the bone tissue of the ribs, vertebrae, and pelvic bones is affected)	8 (8,9)
данных не имеется data non available	14
Метастазы располагаются вне таза и спинного мозга ($n = 104$), n (%): Metastases are located outside the pelvis and spinal cord ($n = 104$), n (%):	
да yes	54 (51,9)
нет no	50 (48,1)

Таблица 5. Зарегистрированные нежелательные явления (n = 104)

Table 5. Reported adverse events (n = 104)

Нежелательные явления Adverse events	n (%)	Количество нежелатель- ных явлений Number of adverse events
Любые Any	102 (98,08)	241
Несерьезные Not serious	95 (91,35)	223
Любые ≥III степени тяжести Adverse events of grade ≥III	21 (20,19)	25
Серьезные Serious	12 (11,54)	18
Приведшие к отмене лечения Led to therapy withdrawal	9 (8,65)	17
Приведшие к смерти Led to death	4 (3,85)	4

У 12/104 (11,54 %) пациентов в общей сложности 18 кодированных событий, относящихся к НЯ, были задокументированы как серьезные, 223 НЯ, не относящихся к серьезным, выявлены у 95/104 (91,35 %) пациентов. Описание НЯ представлено в табл. 5.

Все НЯ кодировали в соответствии с терминологией словаря MedDRA (табл. 6, 7). Таблица с НЯ по системно-органным классам (СОК) представлена для всех пациентов, и показаны соответствующие предпочтительные термины, зарегистрированные минимум у 10 % включенных пациентов вместе с соответствующим количеством отдельных НЯ.

Наиболее часто регистрировавшиеся (у более 10 % пациентов) НЯ относились к следующим СОК: нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта — у 46 (44,23 %) из 104 пациентов, нарушения со стороны крови и лимфатической системы — у 44 (42,31 %), общие расстройства и нарушения в месте введения — у 24 (23,08 %). Зарегистрированные НЯ III и более степени тяжести были связаны со следующими СОК: нарушения со стороны крови и лимфатической системы — у 11 (10,58 %) пациентов, общие расстройства и нарушения в месте введения — у 6 (5,77 %), нарушения со стороны сердца — у 2 (1,92 %).

Среди всех пациентов наиболее часто регистрировавшимися (т.е. минимум у 10 пациентов) отдельными НЯ были тошнота у 40 (38,46 %), лейкопения — у 22 (21,15 %), анемия — у 15 (14,42 %), нейтропения — у 11 (10,58 %) и астения — у 21 (20,19 %) пациента. У 50 (48,08 %) из 104 пациентов НЯ были зарегистрированы во время 1-го курса лечения, у 54 (51,92 %) — во время 2-го курса.

Таблица 6. Распределение нежелательных явлений по системно-органному классу (n = 104)

Table 6. Distribution of adverse events by system organ class (n = 104)

Системно-органный класс System organ class	Нежелательные явления, n (%) Adverse events, n (%)	
	любые any	≥III степени тяжести* grade ≥III*
Любые Any	102 (98,08)	21 (20,19)
Нарушения со стороны желудочно- кишечного тракта Gastrointestinal disorders	46 (44,23)	1 (0,96)
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы Blood and the lymphatic system disorders	44 (42,31)	11 (10,58)
Общие расстройства и нарушения в месте введения General disorders and administration site conditions	24 (23,08)	6 (5,77)
Лабораторные и инструментальные данные Investigations	4 (3,85)	—
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей Renal and urinary disorders	4 (3,85)	1 (0,96)
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей Skin and subcutaneous tissue disorders	4 (3,85)	2 (1,92)
Нарушения со стороны сердца Cardiac disorders	3 (2,88)	2 (1,92)
Инфекционные и паразитарные заболевания Infections and infestations	3 (2,88)	1 (0,96)
Нарушения со стороны скелетно- мышечной и соединительной ткани Musculoskeletal, connective tissue and bone disorders	2 (1,92)	—
Нарушения со стороны нервной системы Nervous system disorders	2 (1,92)	—
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные Ear and labyrinth disorders	1 (0,96)	—
Нарушения со стороны обмена веществ и питания Metabolism and nutrition disorders	1 (0,96)	—
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (0,96)	—
Нарушения со стороны сосудов Vascular disorders	1 (0,96)	—

*Также включены в общий анализ нежелательных явлений («Любые»).

*Also included in general analysis of adverse events ("Any").

Таблица 7. Распределение нежелательных явлений по системно-органному классу и предпочтительному термину ($n = 104$)

Table 7. Distribution of adverse events by system organ class and preferred term ($n = 104$)

Нежелательное явление по системно-органному классу и предпочтительному термину Adverse event by system organ class and preferred term	n (%)
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта <i>Gastrointestinal disorders</i>	
Тошнота Nausea	40 (38,46)
Рвота Vomit	6 (5,77)
Диарея Diarrhea	3 (2,88)
Боль в животе Abdominal pain	2 (1,92)
Запор Constipation	1 (0,96)
Желудочное кровотечение Stomach bleeding	1 (0,96)
Ректальное кровотечение Rectal bleeding	1 (0,96)
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы <i>Blood and the lymphatic system disorders</i>	
Лейкопения Leukopenia	22 (21,15)
Анемия Anemia	15 (14,42)
Нейтропения Neutropenia	11 (10,58)
Тромбоцитопения Thrombocytopenia	8 (7,69)
Общие расстройства и нарушения в месте введения <i>General disorders and administration site conditions</i>	
Астения Asthenia	21 (20,19)
Смерть Death	1 (0,96)
Прогрессирование заболевания Disease progression	1 (0,96)
Фебрильная нейтропения Febrile neutropenia	1 (0,96)
Боль Pain	1 (0,96)

Распределение НЯ в зависимости от курса лечения представлено в табл. 8.

Анализ распределения НЯ по взаимосвязи с применением кабазитаксела показал, что несвязанными были 27 НЯ у 17 (16,35 %) пациентов, связанными —

214 НЯ у 92 (88,46 %) больных. У 94 (90,38 %) пациентов лечение кабазитакселем не меняли, в 95 (91,35 %) случаях НЯ были несерьезными. Так, тошнота была связана с лечением кабазитакселем у 39 (37,50 %) из 104 пациентов, лейкопения — у 22 (21,15 %), анемия — у 14 (13,46 %), нейтропения — у 11 (10,58 %) и астения — у 17 (16,35 %). Диарея была зарегистрирована у 3 (2,88 %) из 104 пациентов. В большинстве случаев НЯ разрешились.

Наиболее часто регистрировавшиеся серьезные НЯ относились к следующим СОК: нарушения со стороны сердца — у 3 (2,88 %), общие расстройства и нарушения в месте введения — у 3 (2,88 %), нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей — у 3 (2,88 %) пациентов.

Основной причиной отнесения НЯ к категории серьезных была длительная госпитализация (в 7 (6,73 %) случаях) и смерть (в 4 (3,85 %) случаях). У 7 (6,73 %) пациентов серьезные НЯ были зарегистрированы во время 1-го курса лечения кабазитакселем, у 5 (4,81 %) — во время 2-го курса. Анализ распределения пациентов с серьезными НЯ по взаимосвязи с применением кабазитаксела показал, что серьезные НЯ были несвязанными у 9 (8,65 %) пациентов и связанными у 4 (3,85 %) больных. У 7 (6,73 %) пациентов лечение кабазитакселем было прервано, в 3 (2,88 %) случаях его не меняли. В большинстве случаев НЯ разрешились.

Исследование предусматривало проведение 10 курсов лечения кабазитакселем. Все пациенты получили один курс, 9-й и 10-й курсы были проведены у 30 (28,85 %) из 104 больных. Медиана количества циклов кабазитаксела составила 5. Медиана длительности лечения — 14,5 (0,1–39,0) нед. Среди 104 пациентов 12 (11,5 %) и 15 (14,4 %) больных получили 2 и 3 курса соответственно; у 102 (98,02 %) пациентов доза кабазитаксела составила 25 мг/м², у 2 (1,92 %) — 20 мг/м². Во время исследования у 104 пациентов было завершено 611 курсов лечения, в 26 (4,0 %) из них доза была 20 мг/м², в остальных курсах доза соответствовала 25 мг/м². Было зарегистрировано 12 случаев отсрочки инфузии и снижения дозы; 4 случая у 4/98 (4,08 %) пациентов были зарегистрированы во время 2-го курса, 3 случая у 3/85 (3,53 %) пациентов — во время 3-го курса. Основной причиной явилась нейтропения ($n = 2$), в 10 случаях отмечены другие причины: анемия ($n = 3$), макрогематурия ($n = 2$) и административные проблемы. Отсрочка инфузии не была связана с диареей и полинейропатией. В 3 курсах лечения 3 больным потребовалось снижение дозы кабазитаксела до 20 мг/м². В 1 случае дозу повысили до 25 мг/м².

Лечение Г-КСФ получили 52 (50,0 %) пациента, из них 31 больному Г-КСФ был назначен с профилактической целью, оставшимся — с лечебной. Анализ данных 12 пациентов с нейтропенией (11 пациентов

Таблица 8. Распределение нежелательных явлений в зависимости от курса лечения ($n = 104$)**Table 8.** Distribution of adverse events by treatment course ($n = 104$)

Курс лечения Treatment course	Нежелательные явления, n (%) Adverse events, n (%)	
	любые any	$\geq$ III степени тяжести* grade $\geq$ III*
Любой Any	102 (98,08)	21 (20,19)
2-й 2 nd	54 (51,92)	7 (6,73)
1-й 1 st	50 (48,08)	7 (6,73)
3-й 3 rd	34 (32,69)	4 (3,85)
4-й 4 th	17 (16,35)	2 (1,92)
5-й 5 th	10 (9,62)	1 (0,96)
6-й 6 th	9 (8,65)	1 (0,96)
7-й 7 th	5 (4,81)	1 (0,96)
8-й 8 th	4 (3,85)	—
9-й 9 th	3 (2,88)	1 (0,96)

*Также включены в общий анализ нежелательных явлений («Любые»).

*Also included in general analysis of adverse events ("Any").

с нейтропенией и 1 пациент с фебрильной нейтропенией) показал, что 8/12 (66,6 %) больных получали лечение Г-КСФ. Одному из них Г-КСФ был назначен для профилактики, другим — для лечения. На исходном уровне 13 пациентов регулярно принимали анальгетики (опиоидные и неопиоидные), к концу периода наблюдения у 3/13 (23,07 %) больных анальгетики были отменены.

Во время исследования анализировали эффект анальгетиков. Согласно оценке по шкале Всемирной организации здравоохранения среди 104 больных 54 (51,9 %) пациентам на исходном уровне не требовались анальгетики, 31 (29,8 %) больной нерегулярно принимал неопиоидные анальгетики, 17 (16,3 %) пациентам требовались неопиоидные анальгетики регулярно и 2 (1,9 %) пациента нерегулярно принимали опиоидные анальгетики. К концу исследования анализ провели у 86 живых пациентов, из них в 73 (84,8 %) случаях статус не изменился, у 13 (13,12 %) больных отмечен анальгетический эффект.

Таблица 9. Частота объективного ответа на лечение кабазитакселом ($n = 104$)**Table 9.** Frequency of objective response to therapy with cabazitaxel ($n = 104$)

Ответ Response	n (%)
Полный Full	7 (6,7)
Частичный Partial	22 (21,2)
Объективный (полный + частичный) Objective (full + partial)	29 (27,9)
Неизвестен или не может быть указан Unknown or cannot be specified	12 (11,5)
Стабилизация заболевания Disease stabilization	22 (21,2)
Прогрессирование заболевания Disease progression	41 (39,4)
Прогрессирование к концу последующего наблюдения Progression by the end of follow-up	61 (58,7)

Проведен анализ эффективности кабазитаксела. Среди 104 пациентов объективный ответ зафиксирован у 29 (27,9 %), полный ответ — у 7 (6,7 %) и частичный ответ — у 22 (21,2 %). К окончанию исследования прогрессирование выявлено в 41 (39,4 %) случае, к концу последующего наблюдения (последний визит последнего пациента) — в 61 (58,7 %) (табл. 9).

Начиная с визита 5 уровень ПСА постоянно снижался. Уровень маркера изменился (среднее арифметическое изменение $\pm$ стандартное отклонение, медиана) на $-61,55 \pm 58,70$ ($-73,03$) % относительно исходного значения к концу исследования. На визите 10 уровень ПСА оценили у 31 пациента, из них у 23 (74,19 %) уровень маркера снизился более чем на 50 % относительно исходного значения.

После завершения участия в исследовании 45 из 51 прошедших оценку пациентов продолжали получать лечение препаратом. Среди 104 пациентов 23 больных продолжили лечение абиратероном, 4 (3,85 %) — энзалутамидом, 3 (2,88 %) — митоксантроном.

К концу исследования 4/104 (4,8 %) пациента умерли, анализ последующего наблюдения показал, что 38/104 (36,5 %) больных погибли к последнему визиту последнего пациента. Медиана ОВ к концу исследования составила 46 (38–87) нед (10,67 (8,58–20,10) мес). ОВ к последнему визиту последнего пациента представлена на рис. 1 (среднее арифметическое $\pm$ стандартное отклонение) и составила $85,86 \pm 4,10$ нед ($19,82 \pm 0,95$ мес), медиана ОВ не была достигнута из-за низкого количества событий.

Медиана ВБП к концу исследования составила 27 (22–45) нед (6,29 (5,10–10,45) мес). ВБП к последнему визиту последнего пациента показана на рис. 2, медиана составила 44 (24–84) нед (10,13 (5,55–19,27) мес).

Обсуждение

Больным раком предстательной железы требуется андрогенная депривация посредством фармакологической или хирургической кастрации [5–7]. Примерно у 80 % пациентов с метастатическим раком предстательной железы отмечается резистентность к гормональному лечению после 24–36 мес его применения, и им нужно проводить лечение кастрационно-резистентной стадии заболевания. Химиотерапия таксанами (доцетакселом в 1-й, кабацитакселом во 2-й линии) является одним из возможных вариантов лечения наряду с препаратами, имеющими антигормональный механизм действия (абиратерон, энзалутамид), и радионуклидной терапией (радий-223). Согласно результатам исследования CARD кабацитаксел – более эффективный вариант лечения больных мКРПЖ с быстрым прогрессированием (менее 12 мес) на фоне антиандрогенной терапии после или до применения доцетаксела, чем другой антиандрогенный препарат [8].

В рамках данного исследования изучали безопасность и эффективность терапии кабацитакселом в комбинации с преднизолоном в условиях реальной клинической практики в России. В исследование включили 104 больных мКРПЖ, получавших ранее доцетаксел. Медиана длительности терапии составила 14,5 (0,1–39,0) нед, медиана количества циклов лечения кабацитакселом – 5, 30 (28,8 %) пациентов получили 10 курсов лечения.

Объективный ответ выявлен у 29 (27,9 %) пациентов, полный ответ – у 7 (6,7 %), частичный ответ – у 22 (21,2 %). К окончанию исследования прогрессирование зарегистрировано у 41 (39,4 %) пациента, к концу последующего наблюдения (последний визит последнего пациента) – у 61 (58,7 %). Время до прогрессирования (по рентгенологическим критериям) в течение периода наблюдения составило $18,48 \pm 0,75$ мес. У 13/86 (13,12 %) пациентов отмечен анальгетический эффект. Медиана ВБП составила 27 (22–45) нед, или 6,29 (5,10–10,45) мес, медиана ОВ – 46 (38–87) нед, или 10,67 (8,58–20,10) мес. По сравнению с результатами TROPIC в данном регистровом исследовании продемонстрирован больший положительный эффект в отношении ВБП, но меньшая ОВ больных.

Анализ НЯ в настоящем регистровом исследовании показал, что у 102 (98,08 %) из 104 получивших лечение пациентов было зарегистрировано хотя бы одно связанное с лечением НЯ с их общим количеством 241. У 12/104 (11,54 %) пациентов в общей сложности 18 кодированных событий, относящихся к НЯ, были задокументированы как серьезные, таким обра-

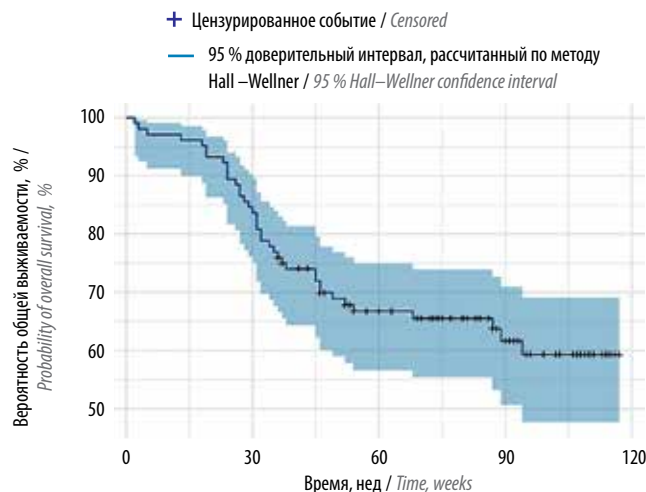


Рис. 1. Общая выживаемость к последнему визиту последнего пациента
Fig. 1. Overall survival by the last visit of the last patient

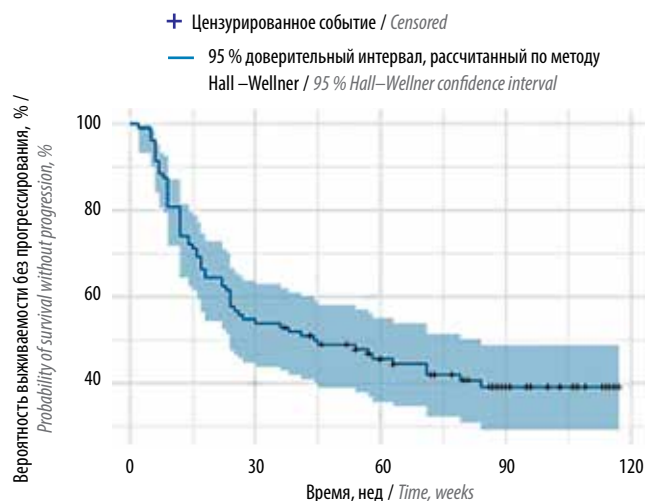


Рис. 2. Выживаемость без прогрессирования к последнему визиту последнего пациента
Fig. 2. Progression-free survival to the last visit of the last patient

зом, 223 НЯ были несерьезными у 95/104 (91,35 %) пациентов. Лечение Г-КСФ получили 52 (50,0 %) пациента, из них 31 больному Г-КСФ был назначен для профилактики, 21 (20,2 %) – с лечебной целью. Анализ данных 12 пациентов с нейтропенией (11 пациентов с нейтропенией и 1 пациент с фебрильной нейтропенией) показал, что 8/12 (66,6 %) пациентов получали лечение Г-КСФ, одному из них Г-КСФ был назначен для профилактики, другим – для лечения.

В исследовании TROPIC анализ НЯ показал, что у 361 (97 %) из 371 получавшего лечение пациента было хотя бы одно НЯ. Наиболее часто регистрировавшимися НЯ III или более степени тяжести в группе кабацитаксела были нейтропения и фебрильная нейтропения, выявленные у 303 (82,0 %) и 28 (7,5 %) пациентов соответственно; наиболее распространенным

негематологическим НЯ III степени тяжести стала диарея в 23 (6 %) случаях [3]. Последние опубликованные результаты изучения кабазитаксела на основании международного опыта применения в условиях клинической практики у пациентов с мКРПЖ среди 1432 пациентов, получавших кабазитаксел в 41 стране в период с 2010 по 2014 г. (медиана циклов лечения — 6 (1–49)), показали, что наиболее частыми НЯ, возникшими после начала лечения и возможно связанными с ним, были диарея (33,3 %), повышенная утомляемость (25,4 %) и анемия (23,7 %); наиболее частыми возможно связанными с лечением НЯ III–IV степеней — нейтропения (18,7 %) и фебрильная нейтропения (6,9 %) [9].

В данном регистровом исследовании анализировали НЯ, связанные с лечением кабазитакселом. Были зарегистрированы 214 связанных с терапией НЯ у 92 (88,46 %) пациентов. Среди 104 пациентов наиболее часто регистрировавшимися (т. е. минимум у 10 пациентов) отдельными НЯ были тошнота — у 39 (37,50 %), лейкопения — у 22 (21,15 %), анемия — у 14 (13,46 %), нейтропения — у 11 (10,58 %) и астения — у 17 (16,35 %) пациентов.

Наиболее часто регистрировавшимися (более чем у 1 пациента) НЯ III степени тяжести были лейкопения у 3 (2,88 %) пациентов, анемия — у 2 (1,92 %), нейтропения — у 5 (4,81 %), астения — у 2 (1,92 %), алоpecia — у 2 (1,92 %). НЯ IV степени тяжести были нейтропения у 1 (0,96 %) пациента, фебрильная нейтропения — у 1 (0,96 %), флегмона — у 1 (0,96 %).

Таким образом, частота таких НЯ, как нейтропения, лейкопения и диарея, была меньше, и они были легче, чем в исследовании TROPIC, что можно объяснить профилактикой и своевременным назначением Г-КСФ. Однако показана похожая частота астении, связанной с терапией кабазитакселом, которая была зарегистрирована у 16,35 % пациентов.

Заключение

В настоящем проспективном многоцентровом национальном наблюдательном неинтервенционном регистровом исследовании у пациентов с диагностированным мКРПЖ, получавших кабазитаксел, были продемонстрированы приемлемый уровень НЯ и удовлетворительный ответ на лечение в условиях повседневной клинической практики в России.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. EAU Prostate Cancer Guideline 2020.
2. ASCO Prostate Cancer Guideline 2020.
3. de Bono J.S., Oudard S., Ozguroglu M. et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010;376(9747):1147–54. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61389-X.
4. Heidenreich A., Scholz H.J., Rothenhofer S. et al. Cabazitaxel plus prednisone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel: results from the German compassionate-use programme. *Eur Urol* 2013;63(6):977–82. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.08.058.
5. Hussain M., Wolf M., Marshall E. et al. Effects of continued androgen-deprivation therapy and other prognostic factors on response and survival in phase II chemotherapy trials for hormone-refractory prostate cancer: a Southwest Oncology Group report. *J Clin Oncol* 1994;12(9):1868–75. DOI: 10.1200/JCO.1994.12.9.1868.
6. Taylor C.D., Elson P., Trump D.L. Importance of continued testicular suppression in hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 1993;11(11):2167–72. DOI: 10.1200/JCO.1993.11.11.2167.
7. Рак предстательной железы. Клинические рекомендации Ассоциации онкологов России 2020 г. Доступно по: https://oncology-association.ru/files/clinical-guidelines-2020/rak_predstatelnoj_zhelezy.pdf. [Prostate cancer. Clinical recommendations of the Russian Oncology Association, 2020. Available at: https://oncology-association.ru/files/clinical-guidelines-2020/rak_predstatelnoj_zhelezy.pdf. (In Russ.)].
8. de Wit R., de Bono J., Sternberg C.N. et al. Cabazitaxel versus abiraterone or enzalutamide in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2019;381(26):2506–18. DOI: 10.1056/NEJMoa1911206.
9. Malik Z., Heidenreich A., Bracarda S. et al. Real-world experience with cabazitaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a final, pooled analysis of the compassionate use programme and early access programme. *Oncotarget* 2019;10(41):4161–8. DOI: 10.18632/oncotarget.27031.

Благодарность. Авторы выражают признательность О.А. Комаровой, В.Р. Шадури, Ю.В. Иванову, В.Е. Шикиной, А.С. Мочаловой, О.В. Романчук, А.В. Пильщикову, А.С. Семкову, М.В. Шорину, Р.М. Исмакову, И.С. Миташок, И.И. Андреяшкиной, Л.Н. Петровой, Н.В. Левченко, В.Н. Тимину, Е.О. Клещеву, М.М. Фаель, М.С. Суетиной за оказанную помощь при проведении данного исследования.

Acknowledgment. Authors express special thanks to O.A. Komarova, V.R. Shaduri, Yu.V. Ivanov, V.E. Shikina, A.S. Mochalova, O.V. Romanchuk, A.V. Pilshchikov, A.S. Semkov, M.V. Shorin, R.M. Ismakov, I.S. Mitashok, I.I. Andreyashkina, L.N. Petrova, N.V. Levchenko, V.N. Timin, E.O. Kleshchev, M.M. Fael, M.S. Suetina for the assistance in performing this study.

Вклад авторов

Б.Я. Алексеев: разработка дизайна статьи, анализ полученных данных, написание текста рукописи;
И.М. Шевчук: обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи.

Authors' contributions

B. Ya. Alekseev: developing the research design, analysis of the obtained data, article writing;
I. M. Shevchuk: reviewing of publications of the article's theme, article writing.

ORCID авторов/ORCID of authors

Б.Я. Алексеев/B. Ya. Alekseev: <https://orcid.org/0000-0002-3398-4128>

И.М. Шевчук/I. M. Shevchuk: <https://orcid.org/0000-0002-6877-0437>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование выполнено при поддержке компании Санофи.

Financing. Financial support for this study was provided by Sanofi.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен независимым междисциплинарным комитетом по этической экспертизе клинических исследований.

Протокол заседания № 14 от 26.08.2016.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the Independent Interdisciplinary Committee for the Ethical Expertise of Clinical Research. Protocol No. 14 dated 26.08.2016.

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

Статья поступила: 05.02.2020. **Принята к публикации:** 31.03.2020.

Article submitted: 05.02.2020. **Accepted for publication:** 31.03.2020.