

Химиотерапия 2-й линии у больных кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы. От клинических исследований к практике

Б.Я. Алексеев¹, К.М. Ньюшко², А.Д. Каприн¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 3;

²Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 3

Контакты: Кирилл Михайлович Ньюшко kirandja@yandex.ru

Рак предстательной железы (РПЖ) является одной из наиболее актуальных проблем современной онкологии, что связано с высокими показателями заболеваемости данной патологией во всем мире. Ежегодно в мире регистрируют более 1 100 000 новых случаев РПЖ. Основным методом лечения больных местно-распространенным и/или метастатическим РПЖ – гормональная терапия. Путем андрогенной депривации удается достичь стабилизации заболевания более чем у 90 % пациентов, но среднее время до прогрессирования после проведенной гормональной терапии у больных метастатическим РПЖ составляет около 2 лет. Пациенты, у которых наблюдается прогрессирование опухолевого процесса на фоне сохраняющегося кастрационного уровня тестостерона, переходят в стадию так называемого кастрационно-резистентного РПЖ (КРРПЖ). Распространенный КРРПЖ – не только прогностически неблагоприятное заболевание, но также оно существенно ухудшает качество жизни больных. Когорта больных КРРПЖ является крайне гетерогенной и включает пациентов как с наличием благоприятных факторов прогноза, так и с фульминантным течением заболевания. К неблагоприятным факторам прогноза у больных метастатическим КРРПЖ относят короткий период ответа на инициальную гормональную терапию (<12 мес), наличие болевого синдрома, а также наличие висцеральных метастазов. Химиотерапия таксанами остается одним из стандартных методов лечения у больных метастатическим КРРПЖ с наличием неблагоприятных прогностических факторов.

В статье представлен обзор исследований, посвященных изучению эффективности различных доз и режимов химиотерапии 2-й линии с применением препарата кабазитаксел у больных метастатическим КРРПЖ, а также разбор клинических случаев использования данного препарата в реальной клинической практике.

Ключевые слова: кастрационно-резистентный рак предстательной железы, химиотерапия, кабазитаксел, доцетаксел, исследование PROSELICA, исследование FIRSTANA, клинический случай

Для цитирования: Алексеев Б.Я., Ньюшко К.М., Каприн А.Д. Химиотерапия 2-й линии у больных кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы. От клинических исследований к практике. Онкоурология 2019;15(1):84–91.

DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-1-84-91

Second line chemotherapy in patients with castration-refractory prostate cancer. From clinical studies to practice

B. Ya. Alekseev¹, K. M. Nyushko², A. D. Kaprin¹

¹National Medical Research Center of Radiology, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

²P.A. Herten Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Center of Radiology, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia

Prostate cancer (PC) is one of the most pressing problems of modern oncology due to high worldwide morbidity for this pathology. Annually, more than 1,100,000 new cases of PC are diagnosed worldwide. The main treatment method for patients with locally advanced and/or metastatic PC is hormone therapy. Androgen deprivation allows to achieve disease stabilization in more than 90 % of patients, but mean time to progression after hormone therapy in patients with metastatic PC is about 2 years. Patients with cancer progression and preserved castration level of testosterone transition to the stage of so-called castration-resistant prostate cancer (CRPC). Advanced CRPC not only has poor prognosis, it also significantly decreases quality of life of the patients. CRPC patient cohort is extremely heterogeneous and included patients both with factors of favorable prognosis and fulminant course of the disease. Unfavorable prognostic factors for patients with metastatic CRPC are short response time for initial hormone therapy (<12 months), presence of pain syndrome as well as presence of visceral metastases. Taxane chemotherapy remains one of the standard treatment methods in patients with metastatic CRPC and unfavorable prognostic factors.

The article presents a review of studies dedicated to the effectiveness of various doses and regimens of 2nd line chemotherapy using cabazitaxel in patients with metastatic CRPC as well as analysis of clinical cases of using this drug in real-life clinical practice.

Key words: castration-resistant prostate cancer, chemotherapy, cabazitaxel, docetaxel, PROSELICA trial, FIRSTANA trial, clinical case

For citation: Alekseev B. Ya., Nyushko K. M., Kaprin A. D. Second line chemotherapy in patients with castration-refractory prostate cancer. From clinical studies to practice. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2019;15(1):84–91.

Рак предстательной железы (РПЖ) является актуальной проблемой онкоурологии во всем мире по причине сохраняющихся высоких показателей заболеваемости и смертности. Ежегодно в мире диагностируют более 1 100 000 новых случаев данной патологии. В России РПЖ занимает 2-е место в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями у мужского населения, что составляет 14,3 % [1]. В 2017 г. в России зарегистрировано 40 785 новых случаев РПЖ. По темпу ежегодного прироста заболеваемости РПЖ занимает 1-е место среди других онкологических заболеваний у мужчин, стандартизованный показатель заболеваемости составляет 40,47 на 100 тыс. населения. Прирост показателя заболеваемости в России с 2007 по 2017 г. составил 70,61 % [1, 2].

Несмотря на введение в ряде клиник диагностики уровня простатического специфического антигена (ПСА) и увеличение количества случаев первично диагностированного клинически локализованного РПЖ, частота выявления распространенных форм заболевания остается высокой. Так, в 2017 г. IV стадия РПЖ выявлена у 19,1 % больных. У мужчин в возрасте 60–69 лет РПЖ является причиной смерти в 6,2 % случаев, а в возрастной группе >70 лет – в 14–16 %, занимая 2-е место после опухолей трахеи, бронхов и легкого [2]. Таким образом, РПЖ остается одной из наиболее актуальных проблем в онкологии на сегодняшний день.

Гормональная терапия (ГТ) – основной метод лечения у большинства больных местно-распространенным и/или метастатическим РПЖ. Имеющиеся в настоящее время методы андрогенной депривации, включающие медикаментозную (аналоги и антагонисты лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона (ЛГРГ)) или хирургическую (двусторонняя орхизектомия) кастрацию, обеспечивают ответ примерно у 90 % больных в 1-й линии терапии РПЖ [3]. Однако с течением времени у большинства пациентов развивается резистентность к ГТ 1-й линии, проявляющая себя увеличением количества и размеров опухолевых очагов с нарастанием уровня сывороточного ПСА [4], что может быть обусловлено интратуморальным синтезом дигидротестостерона из стероидов-предшественников и рядом других причин [5, 6]. Среднее время до прогрессирования заболевания после проведенной ГТ у больных метастатическим РПЖ составляет около 2 лет [7]. Пациенты, у которых наблюдается прогрессирование опухолевого процесса на фоне сохраняющегося кастрационного уровня тестостерона, переходят в стадию кастрационно-рефрактерного РПЖ

(КРРПЖ). Кроме этого, у ряда пациентов (до 20 %) опухоль изначально не чувствительна к гормональному воздействию. Средняя продолжительность жизни пациентов с метастатическим КРРПЖ составляет около 6–12 мес [8–11].

Доцетаксел был первым лекарственным препаратом, продемонстрировавшим увеличение общей выживаемости (ОВ) у больных метастатическим КРРПЖ [8]. Химиотерапия с использованием таксана нового поколения, препарата кабазитаксел, у больных с прогрессированием на фоне проводимого лечения доцетакселом зарегистрирована и внедрена в клиническую практику в 2010 г. [12]. На основании результатов крупного рандомизированного исследования TROPIC, продемонстрировавшего эффективность химиотерапии 2-й линии с применением препарата кабазитаксел, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) одобрило данный препарат для терапии больных метастатическим КРРПЖ, резистентным к проведению терапии доцетакселом. В настоящее время данный препарат также одобрен в России. В исследовании TROPIC были включены 755 больных метастатическим КРРПЖ, у которых зарегистрировали прогрессирование заболевания на фоне химиотерапии доцетакселом и преднизолоном. В качестве препарата был выбран активный компаратор – митоксантрон. Длительность терапии в обеих группах, согласно протоколу, ограничивалась 10 циклами, что было связано с кардиотоксичным эффектом митоксантрона.

Анализ результатов исследования продемонстрировал достоверное увеличение показателей выживаемости в подгруппе больных, получавших терапию кабазитакселом. ОВ больных в группе кабазитаксела и преднизолона составила 15,1 мес, в группе митоксантрона и преднизолона – 12,7 мес ($p < 0,0001$). Медиана выживаемости без признаков прогрессирования составила 2,8 и 1,4 мес соответственно ($p < 0,0001$), а риск смерти от РПЖ в группе кабазитаксела был на 30 % ниже, чем в группе митоксантрона ($p < 0,0001$). Основными побочными эффектами проводимого лечения являлись нейтропения, которая несколько чаще наблюдалась в группе больных, получавших терапию кабазитакселом [12].

С учетом риска развития нейтропении у больных при проведении химиотерапии кабазитакселом Европейская организация по исследованию и лечению рака и Американское общество клинических онкологов разработали рекомендации, согласно которым риск развития нейтропенических осложнений следует

оценивать у каждого больного, которому планируется цитотоксическая химиотерапия. Кроме этого, рекомендовано проводить профилактическое назначение колониестимулирующих факторов роста у всех больных с наличием высокого риска развития нейтропнических осложнений. Среди наиболее важных факторов риска развития данных осложнений выделяют возраст больных >65 лет, наличие эпизодов нейтропнии в анамнезе, предшествующую лучевую терапию, а также статус по шкале ECOG >2. Таким образом, у больных с наличием ≥ 1 фактора риска рекомендуется назначение профилактической стимуляции костного мозга лейкоцитарными колониестимулирующими факторами [13, 14].

Возможность снижения риска развития нейтропнии на фоне терапии кабазитакселом за счет уменьшения дозы препарата изучалась в рандомизированном исследовании PROSELICA. PROSELICA – многоцентровое, открытое исследование III фазы, проведенное в рамках выполнения пострегистрационных обязательств перед FDA. В исследовании проводилось сравнение эффективности и безопасности кабазитаксела в дозах 25 и 20 мг/м² в комбинации с преднизолоном у больных метастатическим КРПЖ с прогрессирующим заболеванием на фоне терапии доцетакселом.

Целью исследования было показать, что доза 20 мг/м² является эффективной и ее эффективность составляет «как минимум 50 % от эффективности дозы 25 мг/м², установленной на основании показателя ОБ по сравнению с митоксантроном, по данным исследования TROPIC». Дизайн этого исследования не подразумевал подтверждения значимых различий в показателях выживаемости больных в 2 группах терапии [15].

В исследование были включены 1200 больных метастатическим КРПЖ, которых рандомизировали в 2 группы (1:1): пациенты 1-й группы ($n = 602$) получали терапию кабазитакселом в дозе 25 мг/м², 2-й ($n = 598$) – в дозе 20 мг/м².

Первичная конечная точка исследования PROSELICA – на основании показателя ОБ продемонстрировать сопоставимую эффективность лечения кабазитакселом в комбинации с преднизолоном в дозе 25 или 20 мг/м² у больных метастатическим КРПЖ с прогрессирующим заболеванием после терапии доцетакселом. Вторичные конечные точки исследования включали оценку безопасности, выживаемости без прогрессирования, времени до роста уровня ПСА, времени до прогрессирования по болевому синдрому, объективного ответа опухоли, ответа со стороны уровня ПСА, уменьшения выраженности болевых ощущений и качества жизни. Для обеспечения сопоставимости данных по безопасности с данными исследования TROPIC число курсов терапии в исследовании PROSELICA было ограничено 10. Использование

гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) допускалось в терапевтических или профилактических целях на усмотрение исследователя. В рамках 1 цикла пациенты не получали Г-КСФ в профилактических целях, что обеспечивало возможность оценки частоты развития гематологической токсичности. Применение Г-КСФ разрешалось после регистрации нейтропнии. Пациенты в обеих группах были сопоставимы между собой по основным характеристикам. Медиана числа курсов терапии кабазитакселом в дозе 20 мг/м² составила 6, в дозе 25 мг/м² – 7.

Между 2 исследуемыми группами не выявлено статистически значимых различий по показателю ОБ (13,4 мес (12,19–14,88 мес) в группе кабазитаксела в дозе 20 мг/м² и 14,5 мес (13,47–15,28 мес) в группе кабазитаксела в дозе 25 мг/м²; отношение рисков (ОР) 1,024 (20 мг/м² по сравнению с 25 мг/м²)).

Ранее терапию абиратероном или энзалутамидом по поводу метастатического КРПЖ получали 25 % пациентов, включенных в исследование PROSELICA. У данной группы пациентов по результатам подгруппового анализа наблюдалась тенденция к увеличению показателя ОБ при терапии кабазитакселом в дозе 25 мг/м² по сравнению с дозой 20 мг/м² (ОР (20 мг/м² по сравнению с 25 мг/м²) 1,17; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,92–1,49). Кроме этого, тренд в пользу большей эффективности дозы 25 мг/м² по данным дополнительных анализов ОБ также был отмечен для пациентов с высоким базовым уровнем лактатдегидрогеназы (>500 МЕ/л; ОР 1,256; 95 % ДИ 0,991–1,591) и пациентов с вновь выявленными костными метастазами на момент первичного прогрессирования (ОР 1,233; 95 % ДИ 0,965–1,574). Для подтверждения данных необходимо проведение контролируемого рандомизированного исследования.

Статистически значимых различий между группами кабазитаксела в дозах 20 и 25 мг/м² также не обнаружено для выживаемости без прогрессирования (2,9 и 3,5 мес соответственно; ОР 1,099; 95 % ДИ 0,974–1,240), объективного ответа опухоли (18,5 и 23,4 % соответственно; $p = 0,1924$), доли пациентов, у которых отмечено снижение болевого синдрома (34,7 и 37,3 % соответственно; $p = 0,4785$), времени до прогрессирования по критериям RECIST (9,0 и 9,3 мес соответственно; ОР 1,096; 95 % ДИ 0,902–1,331), времени до усиления болевого синдрома (6,2 и 6,4 мес соответственно; ОР 1,046; 95 % ДИ 0,874–1,251) и общего качества жизни на основании результатов функциональной оценки терапии рака для пациентов с РПЖ (по данным вопросника FACT-P). Несмотря на тот факт, что в исследовании не было отмечено статистически достоверного различия между группами, численные данные свидетельствовали в пользу дозы 25 мг/м².

Кроме этого, в группе кабазитаксела в дозе 25 мг/м² наблюдались достоверно более выраженный ответ со стороны уровня ПСА по сравнению с группой кабазитаксела в дозе 20 мг/м² (42,9 % против 29,5 %; $p < 0,0001$), а также большая продолжительность времени до ПСА-прогрессирования (6,8 мес против 5,7 мес; ОР 1,195; 95 % ДИ 1,025–1,393).

Нежелательные явления III–IV степеней тяжести были зарегистрированы у 39,7 % больных в группе кабазитаксела в дозе 20 мг/м² и у 54,5 % пациентов в группе 25 мг/м². У 21,3 % пациентов в группе 20 мг/м² и у 48,6 % больных в группе 25 мг/м² была выявлена нейтропения IV степени. Сепсис развился у 2,2 и 6,1 % пациентов соответственно [15]. Таким образом, в исследовании PROSELICA показано, что применение кабазитаксела в дозе 20 мг/м² ассоциировано с более низкой частотой развития нежелательных явлений III и IV степеней тяжести.

В другом исследовании III фазы FIRSTANA изучалась эффективность кабазитаксела в дозе 25 или 20 мг/м² в комбинации с преднизолоном по сравнению с доцетакселом в дозе 75 мг/м² с преднизолоном у ранее не получавших терапию больных метастатическим КРРПЖ. Первичной конечной точкой исследования FIRSTANA было продемонстрировать превосходство кабазитаксела в дозе 25 мг/м² (группа А) или 20 мг/м² (группа В) в сочетании с преднизолоном над доцетакселом в сочетании с преднизолоном (группа С) по показателю ОВ. Вторичные конечные точки данного исследования включали безопасность, эффективность (безрецидивную выживаемость), время до прогрессии опухоли, ответ опухоли, ответ по показателю концентрации ПСА, ответ по выраженности подавления боли, время до возникновения костных осложнений и качество жизни больных. Исследование не продемонстрировало преимуществ назначения кабазитаксела у больных метастатическим КРРПЖ, ранее не получавших химиотерапию. Тем не менее исследование FIRSTANA позволило подтвердить результаты протокола PROSELICA относительно профиля безопасности кабазитаксела в дозе 20 мг/м². У пациентов, получавших меньшую дозу, реже наблюдались нежелательные явления III–IV степеней тяжести, возникшие во время лечения (41,2 % против 60,1 %), фебрильная нейтропения (2,4 % против 12,0 %) и нейтропенические инфекционные осложнения (1,4 % против 5,9 %). Сопутствующее введение Г-КСФ чаще назначалось в группе терапии кабазитакселом в дозе 25 мг/м² (52,4 %) по сравнению с группой доцетаксела (34,6 %) и кабазитаксела в дозе 20 мг/м² (21,4 %) [16].

Таким образом, химиотерапия при лечении больных метастатическим КРРПЖ остается востребованной опцией, чья эффективность и безопасность подтверждены в многочисленных рандомизированных клинических исследованиях.

Ниже мы представляем несколько клинических случаев терапии препаратом кабазитаксел в реальной клинической практике.

Клинический случай 1

Больной К., 61 года, пенсионер. Из анамнеза известно, что в сентябре 2004 г. при обследовании по месту жительства отмечено повышение уровня ПСА до 57 нг/мл. В октябре 2004 г. выполнена биопсия предстательной железы. При гистологическом исследовании верифицирована аденокарцинома, сумма баллов по шкале Глисона 7 (4 + 3). Для дальнейшего обследования и лечения больной обратился в МНИОИ им. П.А. Герцена.

По результатам комплексного радиологического обследования, включившего ультразвуковое исследование и магнитно-резонансную томографию органов малого таза, компьютерную томографию органов грудной клетки и брюшной полости, остеосцинтиграфию (ОСГ), установлена клиническая стадия заболевания: РПЖ cT3bN0M0. Больному предложены варианты лечения: радикальная простатэктомия и дистанционная лучевая терапия. Больной отдал предпочтение лучевому методу терапии.

В октябре 2004 г. была назначена ГТ в режиме максимальной андрогенной блокады (МАБ). С декабря 2004 г. по январь 2005 г. пациенту выполнена дистанционная лучевая терапия с суммарной очаговой дозой 74 Гр, ГТ в режиме МАБ продолжена. Надир ПСА в марте 2015 г. составил 1,2 нг/мл. ГТ в режиме МАБ продолжена до ноября 2007 г. После этого больной находился под динамическим наблюдением.

При обследовании в январе 2009 г. отмечено прогрессирование заболевания – метастатическое поражение костей, рост уровня ПСА с 1,2 до 15,0 нг/мл. По данным ОСГ определялись 4 очага в костях (ребра, подвздошная кость справа, правая плечевая кость, позвоночник). В январе 2009 г. больному возобновлена ГТ в режиме МАБ, отмечен объективный ответ – стабилизация заболевания по данным ОСГ, уровень ПСА снизился до 4,5 нг/мл.

В ноябре 2011 г. зарегистрирован рост уровня ПСА до 125 нг/мл, установлена кастрационная рефрактерность заболевания, антиандрогены отменены в марте 2012 г., при этом уровень ПСА составлял 210,7 нг/мл.

С 05.04.2012 начата химиотерапия препаратом доцетаксел в дозе 75 мг/м² 1 раз в 21 день + преднизолон в дозе 10 мг/сут в сочетании с терапией бисфосфонатами. У больного отмечен частичный ответ по уровню ПСА на фоне проводимой терапии: уровень ПСА от 13.04.2013 составил 337,0 нг/мл, от 17.05.2012 – 157,8 нг/мл, от 05.07.2012 – 138,3 нг/мл, от 16.08.2012 – 112,1 нг/мл. По данным ОСГ зарегистрированы стабилизация заболевания, отсутствие новых очагов. После 8-го курса химиотерапии доцетакселом у пациента отмечено прогрессирование по уровню ПСА (04.10.2012

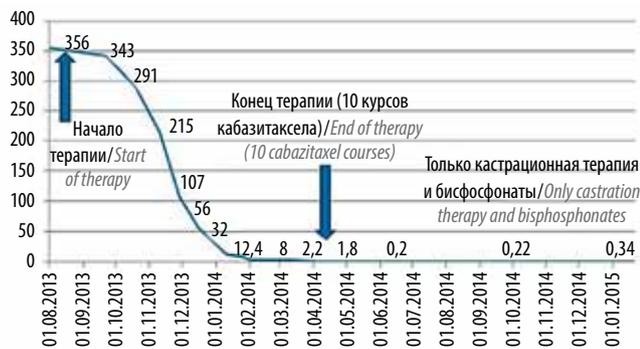


Рис. 1. Динамика уровня простатического специфического антигена у больного К. на фоне терапии кабазитакселом

Fig. 1. Prostate-specific antigen level dynamics in patient K. during cabazitaxel therapy

зарегистрирован рост уровня ПСА до 268,9 нг/мл). Терапия доцетакселом отменена в октябре 2012 г.

С ноября 2012 г. по март 2013 г. больной получил 5 курсов терапии препаратом абиратерон в дозе 1000 мг/сут в комбинации с преднизолоном в дозе 10 мг/сут в рамках международного протокола клинического исследования. На фоне терапии абиратероном уровень ПСА снизился до 153,2 нг/мл. При обследовании в феврале и марте у пациента отмечен рост уровня ПСА в 3 последовательных измерениях до 356 нг/мл, появились новые очаги в костях. Терапия абиратероном отменена по причине зарегистрированного прогрессирования заболевания. Больной продолжал получать терапию аналогами ЛГРГ и бисфосфонатами на протяжении всего периода терапии.

С учетом прогрессирования заболевания на фоне терапии абиратероном 16 августа 2013 г. пациенту назначена химиотерапия препаратом кабазитаксел в дозе 25 мг/м² 1 раз в 21 день + преднизолон в дозе 10 мг/сут в рамках протокола международного клинического исследования, продолжена кастрационная терапия аналогами ЛГРГ и бисфосфонатами. На фоне терапии отмечались нежелательные явления нейтропении и нейropaтии I–II степеней выраженности согласно классификации СТС-АЕ, в связи с чем проводилась соответствующая корригирующая терапия. У больного 05 января 2014 г. зарегистрирована фибрильная нейтропения: лихорадка до 38,5 °С, снижение абсолютного содержания нейтрофилов до 0,4 × 10⁹/л, по поводу чего пациент был госпитализирован в стационар, проводилась корригирующая терапия (инфузионная, антибактериальная, Г-КСФ). Терапия кабазитакселом была приостановлена, 24 января 2014 г. после купирования явлений нейтропении и нормализации состояния больного она была возобновлена. Доза кабазитаксела снижена до 20 мг/м² 1 раз в 21 день, назначено профилактическое введение Г-КСФ. Всего согласно регламенту международного протокола клинического исследования проведено 10 курсов терапии кабазитакселом. На фоне

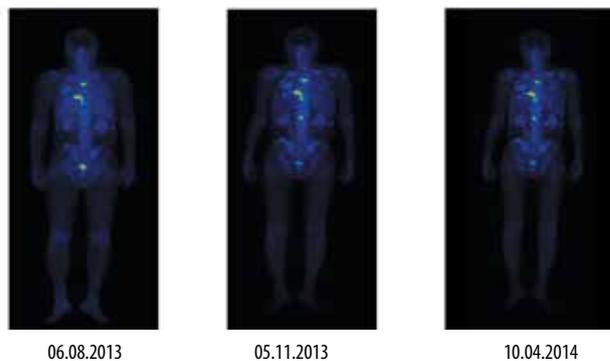


Рис. 2. Остеосцинтиграфия больного К. до начала терапии кабазитакселом и на фоне проводимого лечения данным препаратом

Fig. 2. Bone scintigraphy of patient K. prior to cabazitaxel therapy and during cabazitaxel therapy

чего у пациента уровень ПСА снизился до 0,2 нг/мл. Лечение было прекращено 08.04.2014.

Через 10 мес после отмены терапии, в январе 2015 г., уровень ПСА составил 0,34 нг/мл. Больной продолжал получать кастрационную ГТ аналогами и бисфосфонатами. На фоне проводимой терапии сохранялись явления нейropaтии G2, по поводу чего больной получал корригирующую терапию (нейромедин, поливитамины). На рис. 1 представлена динамика уровня ПСА на фоне проводимой терапии препаратом кабазитаксел в рамках протокола клинического исследования.

На рис. 2 представлены результаты ОСГ до проводимой терапии препаратом кабазитаксел и на ее фоне. У больного отмечалась стабилизация заболевания.

В феврале 2015 г. супруга сообщила о внезапной смерти пациента на фоне общего удовлетворительного состояния. Причина смерти согласно заключению патолого-анатомической экспертизы – обширный инфаркт миокарда. По данным секционного исследования у больного висцеральных метастазов РПЖ не обнаружено.

Клинический случай 2

Больной Р., 73 лет, пенсионер. Из анамнеза известно, что при обследовании по месту жительства в июне 2013 г. отмечено повышение уровня ПСА до 523 нг/мл. Пациенту 24.06.2013 выполнена биопсия предстательной железы. При гистологическом исследовании верифицирована ацинарная аденокарцинома, сумма баллов по шкале Глисона 10 (5 + 5). По данным ОСГ у больного выявлены множественные метастазы в костях. Установлен клинический диагноз: РПЖ IV стадии с Т3bN1M1 (метастазы в костях, лимфатических узлах).

В июне 2013 г. больному назначены ГТ в режиме МАБ, терапия бисфосфонатами. ГТ в режиме МАБ проводили до октября 2013 г., уровень ПСА снизился до 57 нг/мл. В октябре 2013 г. на фоне МАБ отмечен рост уровня ПСА до 224 нг/мл. Больной для дальнейшего обследования и лечения обратился в МНИОИ им. П.А. Герцена. Установлен диагноз КРРПЖ (уровень

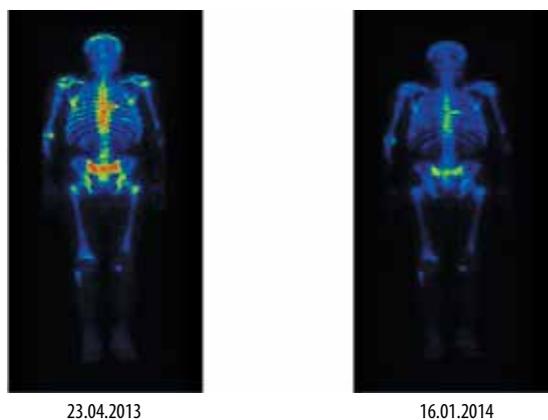


Рис. 3. Остеосцинтиграфия больного Р. до начала терапии кабазитакселом и на фоне проводимого лечения данным препаратом
Fig. 3. Bone scintigraphy of patient R. prior to cabazitaxel therapy and during cabazitaxel therapy

тестостерона 24 нг/дл). В октябре 2013 г. отменены антиандрогены.

В январе 2014 г. по поводу КРПЖ назначена химиотерапия доцетакселом в дозе 75 мг/м² внутривенно капельно каждый 21 день в комбинации с преднизолоном в дозе 10 мг/сут ежедневно. С января по апрель больному было проведено 4 курса химиотерапии доцетакселом в стандартной дозе. Уровень ПСА снизился с 213 до 92 нг/мл в марте 2014 г. С марта по апрель 2014 г. у пациента отмечены рост уровня ПСА в 3 последовательных измерениях до 224 нг/мл, появление болевого синдрома. Терапия доцетакселом прекращена в апреле 2014 г. по причине прогрессирования заболевания.

В апреле 2014 г. пациенту была начата терапия препаратом кабазитаксел в дозе 25 мг/м² в комбинации с преднизолоном в дозе 10 мг/сут. На фоне терапии у больного отмечены положительная динамика по уровню ПСА, снижение выраженности болевого синдрома, стабилизация костных очагов. На фоне терапии наблюдались выраженная гематологическая токсичность

(снижение уровней тромбоцитов до 76×10 тыс/л, нейтрофилов $<1 \times 10$ тыс/л), диарея до 6 раз в сутки. Больной получал корригирующую терапию с эффектом. Тем не менее после 5-го курса терапии кабазитакселом у пациента возникли выраженные явления гематологической токсичности (нейтропения, тромбоцитопения III степени). В связи с этим проводилась терапия, направленная на коррекцию гематологической токсичности и устранение симптомов энтерита (нейпоген, трансфузия тромбоконцентрата, имодиум), интервалы между курсами были увеличены до 4 нед. В августе 2014 г. по причине сохраняющейся тромбоцитопении и нейтропении терапия препаратом кабазитаксел была прекращена. Всего с апреля по август 2014 г. больному было проведено 5 курсов терапии кабазитакселом. Уровень ПСА после отмены кабазитаксела составил 60,8 нг/мл, наблюдалась стабильная картина по костным очагам (рис. 3).

В октябре 2014 г. больному назначена терапия препаратом абиратерон в дозе 1000 мг/сут в комбинации с преднизолоном в дозе 10 мг/сут. Проведено 3 курса терапии абиратероном. Уровень ПСА в январе 2015 г. составил 2,2 нг/мл. С июня 2015 г. на фоне проводимой терапии абиратероном отмечены рост уровня ПСА до 45,6 нг/мл, появление болевого синдрома в костях. Терапия абиратероном отменена в июле 2015 г.

С учетом прогрессирования заболевания, наличия болевого синдрома, относительно удовлетворительного соматического статуса пациента и нормализации показателей крови возобновлена терапия препаратом кабазитаксел на фоне проведения профилактического введения Г-КСФ в августе 2015 г. при уровне ПСА 122 нг/мл. Пациенту было проведено 4 курса терапии кабазитакселом. До декабря 2015 г. отмечалась стабилизация заболевания, болевой синдром редуцировал, уровень ПСА снизился до 56 нг/мл. В январе 2016 г. наблюдались прогрессирование заболевания, рост уровня ПСА до 87,5 нг/мл. Терапия кабазитакселом отменена.



Рис. 4. Динамика уровня простатического специфического антигена у больного Р. на фоне проводимого лекарственного лечения
Fig. 4. Dynamics of prostate-specific antigen level in patient R. during drug treatment

С учетом неудовлетворительного состояния пациента (статус по шкале ECOG 3), выраженной слабости было рекомендовано проведение симптоматической терапии. Динамика уровня ПСА на фоне терапии отражена на рис. 4.

В марте 2016 г. больной умер от прогрессирования заболевания.

Таким образом, результаты крупных рандомизированных исследований демонстрируют высокую эффективность и безопасность химиотерапии 2-й линии

с применением препарата кабазитаксел у больных метастатическим КРРПЖ. В реальной клинической практике кабазитаксел является эффективным методом терапии, а возникающие побочные эффекты лечения успешно корригируются при своевременном их выявлении. Даже в случае временной отмены терапии при возникновении явлений токсичности возврат к данной опции лекарственного лечения также возможен у ряда пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Jemal A., Bray F., Center M.M. et al. Global cancer statistics 2008. CA Cancer J Clin 2011;61(2):69–90. DOI: 10.3322/caac.20107. PMID: 21296855.
- Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. Под ред. А.Д. Каприн, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. 236 с. [State of oncological care in Russia in 2017. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMIRTS” Minzdrava Rossii, 2018. 236 p. (In Russ.)].
- Lam J.S., Leppert J.T., Vemulapalli S.N. et al. Secondary hormonal therapy for advanced prostate cancer. J Urol 2006;175(1):27–34. DOI: 10.1016/S0022-5347(05)00034-0. PMID: 16406864.
- Holzbeierlein J., Lal P., LaTulippe E. et al. Gene expression analysis of human prostate carcinoma during hormonal therapy identifies androgenresponsive genes and mechanisms of therapy resistance. Am J Pathol 2004;164(1):217–27. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)63112-4. PMID: 14695335.
- Montgomery R.B., Mostaghel E.A., Vessella R. et al. Maintenance of intratumoral androgens in metastatic prostate cancer: a mechanism for castration-resistant tumor growth. Cancer Res 2008;68(11):4447–54. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-0249. PMID: 18519708.
- Titus M.A., Schell M.J., Lih F.B. et al. Testosterone and dihydrotestosterone tissue levels in recurrent prostate cancer. Clin Cancer Res 2005;11(13):4653–7. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-05-0525. PMID: 16000557.
- Scher H.I., Sawyers C.L. Biology of progressive, castration-resistant prostate cancer: directed therapies targeting the androgen-receptor signaling axis. J Clin Oncol 2005;23(32):8253–61. DOI: 10.1200/JCO.2005.03.4777. PMID: 16278481.
- Tannock I.F., de Wit R., Berry W.R. et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. N Engl J Med 2004;351(15):1502–12. DOI: 10.1056/NEJMoa040720. PMID: 15470213.
- Garnick M.B. Prostate cancer: screening, diagnosis, and management. Ann Intern Med 1993;118(10):804–18. PMID: 7682387.
- EAU Guidelines 2016 edn. Pp. 132–133.
- Матвеев В.Б., Бабаев Э.Р. Факторы прогноза выживаемости больных распространенным раком предстательной железы, получающих гормонотерапию. Онкоурология 2011;(2):78–83. [Matveev V.B., Babaev E.R. Predictors of survival in disseminated prostate cancer patients receiving hormonal therapy. Onkourologiya = Cancer Urology 2011;(2):78–83. (In Russ.)].
- 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. PMID: 20888992.
- Aapro M.S., Bohlius J., Cameron D.A. et al. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. Eur J Cancer 2011;47(1):8–32. DOI: 10.1016/j.ejca.2010.10.013. PMID: 21095116.
- Smith T.J., Khatcheressian J., Lyman G.H. et al. 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. J Clin Oncol 2006;24(19):3187–205. DOI: 10.1200/JCO.2006.06.4451. PMID: 16682719.
- de Bono J., Hardy-Bessard A.C., Kim C.S. Phase III non-inferiority study of cabazitaxel 20 mg/m² versus cabazitaxel 25 mg/m² in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer previously treated with docetaxel (PROSELICA). ASCO Annual Meeting, 2016.
- www.clinicalTrials.gov. NCT01308567.

Вклад авторов

Б.Я. Алексеев: разработка дизайна исследования;
К.М. Нюшко: написание текста рукописи;
А.Д. Каприн: обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

B. Ya. Alekseev: developing the research design;
K. M. Nyushko: article writing;
A. D. Kaprin: reviewing of publications of the article's theme.

ORCID авторов/ORCID of authors

Б.Я. Алексеев/B. Ya. Alekseev: <https://orcid.org/0000-0002-1353-2271>
К.М. Нюшко/K. M. Nyushko: <https://orcid.org/0000-0002-4171-6211>
А.Д. Каприн/A. D. Kaprin: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.

Информированное согласие. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.
Informed consent. All patients gave written informed consent to participate in the study.