

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И.М.СЕЧЕНОВА
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)**

На правах рукописи

Кондрашина Анна Викторовна

**ЛЕЧЕНИЕ КАСТРАЦИОННО-РЕФРАКТЕРНОГО РАКА
ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

14.01.23 урология

**Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук, профессор Рапопорт Л.М.

Научный консультант:

Доктор медицинских наук, профессор Алексеев Б.Я.

Москва – 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	3
ГЛАВА 1. Медикаментозная терапия кастрационно-рефрактерного рака предстательной железы. Обзор литературы	9
ГЛАВА 2. Материалы и методы исследования	37
2.1 Общая характеристика клинического материала	37
2.2 Методы обследования больных мКРРПЖ	41
2.3 Методы лечения и критерии оценки его эффективности у больных мКРРПЖ	43
2.4 Методы оценки нежелательных явлений и способы их коррекции при лечении больных мКРРПЖ	49
2.5 Методы статистической обработки материала	52
ГЛАВА 3. Ближайшие результаты лечения больных мКРРПЖ.....	53
3.1 Эффективность и токсичность схем лекарственного лечения с использованием доцетаксела и абиратерона ацетата.....	53
3.1.1 Эффективность схем лекарственного лечения с использованием доцетаксела и абиратерона ацетата.....	53
3.1.2 Нежелательные явления терапии доцетакселом и абиратероном ацетатом.....	64
ГЛАВА 4. Отдаленные результаты лечения больных мКРРПЖ	70
4.1 Факторы прогноза при мКРРПЖ	71
4.1.1 Факторы прогноза ОВ больных мКРРПЖ	71
4.1.2 Факторы выживаемости без прогрессирования при различных схемах терапии.....	89
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	91
ВЫВОДЫ	99
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	101
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	102
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	104

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Увеличение продолжительности жизни больных, получающих специфическую гормональную терапию, привело к появлению больных, рефрактерных к проводимой терапии. Несмотря на сохраняющиеся кастрационные уровни тестостерона на фоне различных вариантов кастрации, со временем происходит как биохимическое, так и клиническое прогрессирование опухолевого процесса – формирование кастрационной рефрактерности опухоли к проводимому лечению. Кастрационная рефрактерность – это закономерный исход проведения гормональной терапии, которая развивается в среднем через 24–36 месяцев после начала гормонального лечения. Анализ литературы по данной теме показывает, что в связи с возросшей доступностью и увеличением эффективности лекарственной терапии рака предстательной железы с каждым годом возрастает число пациентов, у которых развивается кастрационная рефрактерность – состояние, характеризующееся прогрессированием онкологического процесса на фоне адекватно проводимой гормональной терапии. Данное состояние зачастую ассоциировано с резким снижением общей выживаемости больных в сравнении с больными с кастрационно-чувствительным раком предстательной железы [139; 142].

Долгое время данная категория больных вынуждена была получать симптоматическую терапию ввиду отсутствия эффективных лекарственных препаратов, достоверно увеличивающих общую выживаемость [118].

В связи с появлением первого эффективного химиопрепарата из группы таксанов – доцетаксела с 2004 г. началась новая эра в лечении больных с кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы. За последние 13 лет в мире появилось еще несколько препаратов для лечения данной группы больных, что позволило существенно улучшить качество их жизни и ее продолжительность.

На сегодняшний день в связи с увеличением продолжительности жизни и доступности лекарственной терапии возрастает количество больных, требующих принципиально иной терапии.

В настоящий момент по поводу лечения метастатического кастрационно-рефрактерного рака предстательной железы (мКРРПЖ) в нашей стране

опубликовано 3 диссертационные работы. Недостатком этих работ является отсутствие сравнения эффективности схем терапии на основе разных препаратов в качестве терапии первой линии или же отсутствие сравнения всех препаратов, доступных пациентам в настоящее время [1; 2; 3].

Проведенный поиск показал, что тема является актуальной ввиду необходимости разработки эффективных схем лечения на основе современных лекарственных препаратов, что позволит существенно улучшить качество и увеличить продолжительность жизни больных с кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы.

Цель исследования

1. Улучшить результаты лечения больных мКРРПЖ с использованием современных схем на основе доцетаксела и абиратерона ацетата.

Задачи исследования

1. Изучить влияние назначения абиратерона в качестве терапии первой или второй линии на выживаемость без прогрессирования.

2. Изучить влияние назначения доцетаксела в качестве терапии первой или второй линии на выживаемость без прогрессирования.

3. Изучить влияние различных схем лечения мКРРПЖ (доцетаксел-абиратерон и абиратерон-доцетаксел) на общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования.

4. Оценить частоту побочных эффектов в зависимости от схемы лечения.

5. Выявить факторы неблагоприятного прогноза общей выживаемости.

6. Выявить факторы неблагоприятного прогноза выживаемости пациентов без прогрессирования.

Научная новизна

Впервые в нашей стране проведено сравнение двух схем лекарственной терапии кастрационно-рефрактерного рака предстательной железы (абиратерона ацетат-доцетаксел и доцетаксел-абиратерона ацетат), оценена эффективность каждой схемы. Проведена оценка отдаленных результатов лечения больных и

определены факторы прогноза выживаемости без прогрессирования, а также общей выживаемости.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая и практическая значимость работы заключается в проведении сравнения эффективности и токсичности двух лекарственных схем на основе доцетаксела и абиратерона, выявлены факторы неблагоприятного прогноза выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости у пациентов с кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы как целом в популяции, так и при применении различных схем.

Сформулированы практические рекомендации, позволяющие улучшить результаты лечения больных с кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы, которые можно использовать в рутинной клинической практике.

Методология и методы исследования

На основе 83 историй болезни и амбулаторных карт пациентов с кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы была составлена база данных. База данных составлялась с помощью созданного кодификатора, позволившего стандартизировать информацию о больных, и внести ее в электронные таблицы EXCEL. Анализ результатов исследования проводился с применением стандартных статистических методов и с использованием статистической программы “SPSS 24.0 for Windows”. Оценка результатов лечения больных проводилась на 01.03.2017. Анализ кривых выживаемости проводился с помощью метода Kaplan-Meier, кривые выживаемости сравнивались при помощи метода log-rank. Медиана времени до соответствующего события рассчитывалась с двусторонними 95% доверительными интервалами (ДИ). Достоверность различия средних для типа распределения, отличного от нормального, и для малых выборок оценивалась с помощью непараметрических критериев – медианного, Mann-Whitney U-test. При помощи критерия χ^2 сравнивались больные, характеристики опухоли и распространенность заболевания, а также достоверность различий частот в изучаемых признаках, производился расчет точного критерия Фишера для малых выборок. Линейная связь оценивалась посредством применения коэффициента

корреляции рангов Spearman и критерия корреляции Пирсона. Модель Cox использовалась для выявления значимых для выживаемости факторов. Достоверными считались различия с вероятностью не менее 95% ($p < 0,05$).

Личный вклад автора

Автор провел аналитический обзор зарубежной и отечественной литературы, посвященной теме исследования, разработан дизайн исследования, подобрана, кодифицирована и проанализирована первичная медицинская документация, проведена статистическая обработка, анализ и интерпретация результатов, полученных в ходе исследования, сформулированы выводы и практические рекомендации.

Положения, выносимые на защиту

1. При применении абиратерона ацетата в качестве терапии первой линии медиана до прогрессирования составила 10,6 месяцев. При применении абиратерона ацетата в качестве терапии второй линии медиана до прогрессирования составила 13,3 месяца ($p > 0,05$).

2. При применении доцетаксела в качестве терапии первой линии медиана до прогрессирования составила 6,4 месяца. При применении доцетаксела в качестве терапии второй линии медиана до прогрессирования составила 5,2 месяца ($p < 0,05$).

3. Последовательность лечения доцетаксел-абиратерон увеличивает выживаемость без прогрессирования по сравнению со схемой абиратерон-доцетаксел (медиана ОВ 25,9 месяцев против 19,9 месяцев, $p = 0,002$) и общую выживаемость пациентов по сравнению с последовательностью абиратерон-доцетаксел (медиана ОВ 30,4 месяца против 26,3 месяцев $p = 0,01$).

4. Схемы лечения обладают сопоставимой частотой побочных эффектов. Наиболее клинически значимым осложнением является развитие нейтропении, встречавшееся у 26,5% больных на фоне применения доцетаксела, в то время как для абиратерона основными побочными эффектами были явления минералкортикоидной токсичности – гипокалиемия, отечность, повышение артериального давления.

5. Факторами неблагоприятного прогноза ОВ больных мКРРПЖ являются наличие метастатического поражения регионарных лимфатических узлов в сочетании с метастатическим поражением костей, наличие выраженного болевого синдрома, требующего применения наркотических анальгетиков, статус по шкале ECOG 1-2, длительность предшествующей гормональной терапии менее 18 месяцев, уровень гемоглобина менее 120 г/л, уровень ЩФ перед началом лечения выше 1,5 ВГН (180 Ед/л), повышение уровня ЩФ во время лечения выше ВГН (120 Ед/л), уровень ЛДГ перед началом лечения выше 2 ВГН (500 Ед/л), уровень ПСА на момент установления кастрационной рефрактерности выше 30 нг/мл; уровень ПСА перед началом терапии 2 линии выше 90 нг/мл; надир ПСА на фоне терапии 1 и 2 линии выше 28 нг/мл и 60 нг/мл соответственно ($p < 0,05$);

6. Факторами, достоверно влияющие на уменьшение выживаемости без прогрессирования, являются наличие метастазов в регионарные лимфоузлы в сочетании с метастатическим поражением костей, статус по шкале ECOG 1-2, длительность гормональной терапии менее 18 месяцев, ПСА на момент установления кастрационной рефрактерности более 30 нг/мл, уровень гемоглобина менее 110 г/л, уровень ЩФ и ЛДГ выше верхней границы нормы, снижение ПСА менее чем на 50% во время терапии 1 и 2 линии, ПСА перед терапией 2 линии больше 90 нг/мл, надир на фоне терапии 1 линии более 28 нг/мл, на фоне терапии 2 линии – более 60 нг/мл ($p < 0,05$).

Степень достоверности и апробация результатов

В работе проведен ретроспективный анализ клинического материала при помощи современных методов статистической обработки в соответствии с целями и задачами диссертационной работы. Достоверность результатов выполненной работы обусловлена достаточным размером выборки. Заключение, выводы и практические рекомендации подкреплены статистически достоверными результатами и наглядно иллюстрированы таблицами и диаграммами. Полученные результаты коррелируют с данными мировой литературы.

Результаты исследования применяются на практике в урологической клинике ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет).

Апробация диссертации состоялась на совместной научной конференции кафедры урологии лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), состоявшейся 26 декабря 2017 года (протокол № 4 от «26» декабря 2017 г.).

По теме диссертационной работы опубликованы следующие печатные работы.

1. А.В. Кондрашина. Первый опыт применения абиратерона ацетата (Зитига) у пациентов с кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы. Медицинский вестник Башкортостана. – 2015. Т. 10, № 3. – С. 149-152.

2. А.В. Кондрашина, Л.М. Рапопорт, Е.А. Безруков. Некоторые аспекты лечения кастрационно-рефрактерного рака простаты. Тезисы XV конгресса Российского Общества Урологов. – 2015. – С. 335.

3. Л.М. Рапопорт, Е.А. Безруков, А.В. Кондрашина. Первый опыт применения абиратерона ацетата у пациентов с кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы. Андрология и генитальная хирургия. – 2015. – Т. 16, № 3. – С. 40-43.

4. Л.М. Рапопорт, Е.А. Безруков, А.В. Кондрашина. Применение абиратерона ацетата совместно с трипторелином у больных кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы. Урология. – 2016. № 1. – С. 58-61.

5. Кондрашина А. В., Рапопорт Л. М., Безруков Е. А. и др. Сравнение эффективности различных схем лечения с применением абиратерона ацетата и доцетаксела у пациентов с кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы. Андрология и генитальная хирургия. – 2018;19(1):57–60.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 122 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов и практических рекомендаций. Список цитируемой литературы включает 147 источников, среди которых 135 зарубежных и 12 отечественных. Диссертация иллюстрирована 29 рисунками и 18 таблицами.

ГЛАВА 1. МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ КАСТРАЦИОННО-РЕФРАКТЕРНОГО РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

В настоящее время рак предстательной железы (РПЖ) повсеместно остается важной общемировой проблемой. Согласно статистике в 2012 г. зарегистрировано около 1,1 млн новых случаев РПЖ во всем мире, при этом высока выявляемость данной патологии в развитых странах, а в структуре смертности от рака РПЖ удерживает 5 место [136].

Так, в США зарегистрировано 220800 новых случаев рака предстательной железы в 2015 г. и 27540 случаев смерти от данной патологии [119].

В Российской Федерации в 2014 году зарегистрировано 36493 новых случаев рака предстательной железы. Распространенность рака предстательной железы с 2004 г. увеличилась с 38,4 случаев на 100 000 населения до 116,4 на 100 000 населения. Удельный вес рака предстательной железы среди других онкологических заболеваний у мужчин в России составил 5,2% и занял 4 место среди всех злокачественных новообразований в 2014 г. Согласно статистическим данным за период с 2004 г. по 2014 гг. отмечается положительная динамика в виде уменьшения доли впервые выявленных случаев РПЖ III и IV стадий, что является следствием активной диагностики и скрининга РПЖ, в том числе с использованием простатспецифического антигена (ПСА). В 2014 г. у 29,0% (38,4% в 2004 г.) пациентов с впервые выявленным раком предстательной железы установлена III стадия заболевания, у 16,5% (22,7% в 2004 г.) больных – IV стадия.

В структуре смертности РПЖ находится на 3 месте после рака легких и колоректального рака. В 2015 г. зарегистрировано 11988 случаев смерти от рака предстательной железы [12]. Несмотря на положительную тенденцию в виде снижения летальности в течение 1 года с момента установки диагноза с 19,9 % до 9,7% за 10 лет (2004 г. – 2014 г.), смертность больных от рака предстательной железы остается высокой [10].

У лиц моложе 40 лет рак предстательной железы диагностируется крайне редко и отличается неблагоприятным течением; основной контингент заболевших – лица 50-70 лет. Мужчины старше 80 лет при морфологическом исследовании ткани предстательной железы имеют элементы аденокарциномы, однако часто такие находки носят характер «латентного рака» и не имеют клинического значения [7].

Учитывая общемировую и российскую тенденции к увеличению продолжительности жизни, ожидается продолжение прироста заболеваемости раком предстательной железы.

Увеличение продолжительности жизни больных, получающих специфическую гормональную терапию, привело к появлению больных, рефрактерных к проводимой терапии. Несмотря на сохраняющиеся кастрационные уровни тестостерона на фоне различных вариантов кастрации, со временем происходит как биохимическое, так и клиническое прогрессирование опухолевого процесса – формирование кастрационной рефрактерности опухоли к проводимому лечению. Кастрационная рефрактерность – это закономерный исход проведения гормональной терапии. Она развивается в среднем через 24-36 месяцев после начала гормонального лечения. В настоящее время не сформировано окончательного мнения о причинах развития данного состояния [36; 42; 103].

Ранее считалось, что кастрационная рефрактерность – это потеря чувствительности клеток рака предстательной железы к тестостерону. Однако было доказано, что на фоне кастрационных значений сывороточного тестостерона в кастрационно-рефрактерных клетках рака предстательной железы уровень внутриклеточных андрогенов выше, нежели у кастрационно-чувствительных клеток. Аналогичные результаты были получены при сравнении кастрационно-рефрактерных клеток с клетками доброкачественной гиперплазии предстательной железы [83].

Исходя из современных представлений, критериями развития кастрационной рефрактерности являются:

кастрационный уровень тестостерона сыворотки (менее 1,7 нмоль/л или 50 нг/дл) [44];

три последовательных повышения уровня ПСА с интервалом определения не менее 7 дней при приросте маркера более 50% от надира и при минимальном значении в 2 нг/мл или же прогрессирование по данным радиологического исследования. Оценку проводят по критериям RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours – критерии ответа солидных опухолей) и PCWG2 (Prostate Cancer Working Group – Рабочая группа по раку предстательной железы 2), согласно которым прогрессирование заболевания – появление двух и более новых очагов или же увеличение в размерах уже имеющихся очагов не менее чем на 20% [43];

при проведении максимальной андрогенной блокады антиандрогены отменяют минимум на 4 недели при приеме бикалутамида и минимум на 6 недель при приеме флутамида из-за вероятности развития синдрома отмены и снижения ПСА примерно у трети больных [41; 67; 109; 113; 133].

Некоторое время назад была определенная путаница в терминах кастрационно-рефрактерный рак предстательной железы и гормонально-рефрактерный рак предстательной железы. В среднем у 10-15% пациентов диагностируются первичный гормонально-нечувствительный (гормонально-рефрактерный) рак предстательной железы. Чаще всего морфологически он представлен низкодифференцированными нейроэндокринными клетками, не дающими повышения уровня ПСА, а также являющимися андрогеннезависимыми. Поскольку данные клетки имеют низкую дифференцировку, при морфологическом исследовании не всегда представляется возможным отличить их от низкодифференцированных гормонально-чувствительных клеток. Обычно пациенты с первичным гормонально-нечувствительным раком либо исходно не отвечают на проводимую гормональную терапию, либо после крайне короткого первичного ответа у них диагностируется прогрессирование заболевания. Средняя продолжительность жизни этих пациентов в среднем составляет около 12 месяцев [6; 11].

Говоря о кастрационной рефрактерности, большая часть исследователей делит причины развития кастрационной рефрактерности на связанные с андрогенными рецепторами и не связанные с ними. К причинам, не связанным с андрогенными рецепторами, относят изменения клеточного пула в сторону гормон-нечувствительных клеток, а также изменения синтеза ингибиторов апоптоза, протоонкогенов и других молекул, имеющих проонкогенное и антионкогенное действие. К причинам, связанным с андрогенами, относят гиперчувствительность и гиперэкспрессию андрогенных рецепторов, появление мутантных андрогенных рецепторов, способных активироваться в отсутствие андрогенов, а также активироваться антиандрогенами. Так же в эту группу можно отнести наличие интракринного синтеза тестостерона клетками самого рака предстательной железы.

В качестве возможной причины развития кастрационной рефрактерности рака простаты рассматривается неоднородность клеточной популяции, а именно: существование гормонально-зависимого пула клеток, чей рост и развитие происходит только в присутствии андрогенов, гормонально-чувствительных клеток, которые не погибают в отсутствие андрогенов, но резко тормозят свой рост, и гормонально-независимого пула клеток, чья пролиферация осуществляется вне зависимости от уровня андрогенных гормонов. Во время проведения гормональной терапии происходит активное подавление пула гормонально-зависимых клеток, угнетение гормонально-чувствительных клеток и отсутствует воздействие на гормонально-независимые клетки, что приводит, в конечном итоге, к прогрессированию заболевания за счет интенсивного роста гормонально-независимых клеток [34; 63].

Так же немаловажным фактором в понимании патогенеза развития кастрационной рефрактерности является наличие молекулярного дефекта, при котором клетки рака предстательной железы перестают индуцировать апоптоз, несмотря на их стимулирование[30]. Наибольшее внимание в настоящее время сфокусировано на генах, благодаря которым секретируются белки-антагонисты: протоонкогене bcl-2 и антионкогене p53.

Протоонкоген bcl-2 запускает синтез белка с аналогичным именем, чей основной эффект заключается в подавлении апоптоза за счет контроля проницаемости митохондриальной мембраны. При развитии повышенной экспрессии данного белка происходит угнетение апоптоза опухолевых клеток, что способствует развитию не только кастрационной рефрактерности, но и химиорефрактерности [5]. В ходе проведения как клинических, так и экспериментальных исследований было выявлено, что у 25% больных, ранее не получавших гормональную терапию, отмечена гиперэкспрессия данного белка, в то время как гиперэкспрессия bcl-2 встречалась уже у 65% пациентов с установленной кастрационной рефрактерностью [52].

Антионкоген p53 получил название страж генома за счет синтеза белка p53. Это фактор, влияющий на транскрипцию и, как следствие, регулирующий клеточный цикл. Обычно данный белок находится в неактивном состоянии, и лишь наличие повреждений в ДНК способно перевести его в активное состояние. Будучи активным, белок начинает транскрипцию группы генов, результатом чего становится прекращение клеточного цикла и остановка репликации ДНК, что в конечном итоге приводит к запуску апоптоза [73]. Мутации гена, кодирующего данный белок, обнаруживаются примерно в 50% опухолевых клеток [59]. В случае развития некоторых мутаций, к примеру, затрагивающих ДНК-связывающий домен, секретируется мутантный p53, который может инактивировать работу нормального p53, а в случае некоторых мутаций – приобретать дополнительные онкогенные свойства. В 1998 г. при исследовании 17 больных с доказанной кастрационной рефрактерностью и костными метастазами было выявлено, что у 80% больных имеется повышенное содержание мутированного p53 [81]. В 1999 г. представлены результаты исследования, в котором изучали клетки кастрационно-рефрактерного рака предстательной железы, полученные у 30 больных, с клетками рака предстательной железы у этих же больных до проведения гормональных манипуляций. Исследование показало, что лишь 17% больных до начала гормональной терапии имели клетки с мутацией p53, в то время как после

развития кастрационной рефрактерности уже 40% больных имели те или иные мутации белка p53 [69].

Отдельно стоит отметить антионкобелок PTEN, регулирующий PI3K/АКТ/mTOR-сигнальный путь. Данный белок контролирует пролиферацию клеток, в том числе опухолевых, и их внедрение в соседние ткани посредством катализации отщепления фосфатной группы [124]. Отмечено, что мутации могут подвергаться абсолютно все домены гена, кодирующего данный белок, что в конечном итоге приводит к синтезу неактивного белка и активации данного пути, приводящего к синтезу молекул, активирующих андрогенные рецепторы при отсутствии или при низком уровне андрогенов [6; 141].

В 2005 г. была изучена возможность так называемой химеризации генов, регулируемых андрогенами, например TMPRSS2, с онкогенами из семейства ETC, в частности ETC4. При патологическом процессе происходит соединение нетранслируемого экзона 5I области гена TMPRSS2 с экзоном генов семейства ETC и последующая делеция участков соединенных генов, в результате чего исчезают участки, которые в норме прекращают транскрипцию, что может приводить к слабоконтролируемому и агрессивному росту клеток ткани рака предстательной железы, в том числе кастрационно-рефрактерных [135]. В настоящее время проведены исследования по вопросам химеризации TMPRSS2, включавших себя различные группы пациентов, однако пока не выявлено четкой взаимосвязи между данным патологическим процессом и развитием кастрационной рефрактерности [114].

В качестве другой причины развития рефрактерности рассматривается генетическая мутация андрогенных рецепторов, реализуемая двумя путями. Первый путь предполагает появление мутантных рецепторов, активирующихся нетипичными для андрогенных рецепторов молекулами. При наличии в LNCaP-клетках (Lymph node Cancer of the Prostate – культура клеток аденокарциномы простаты, на которой проводятся эксперименты по изучению мутаций) точечной мутации гена, кодирующего формирование андрогенного рецептора, например, замена треонина на аланин в кодоне 877 (мутация T877A), происходит

формирование мутантных андрогенных рецепторов, на которые флутамид оказывает не ингибирующее, а стимулирующее действие [107]. Вероятно, именно наличием клеток с данной мутацией можно объяснить положительный клинический эффект при отмене или замене антиандрогенов во время проведения максимальной андрогенной блокады примерно у 30% пациентов [41; 67; 103; 109; 113; 133].

При мутации лиганд-связывающего домена андрогенного рецептора транскрипционная активность андрогенного рецептора на фоне наличия дегидротестостерона не изменялась, однако резко увеличивалась в присутствии прогестерона, кортизола или эстрадиола, что, в свою очередь, позволяло опухолевой клетке делиться в условиях низкого сывороточного уровня тестостерона [129].

Второй путь генетической мутации андрогенных рецепторов приводит к повышенной амплификации андрогенных рецепторов, что повышает чувствительность рецепторов к низким уровням сывороточного тестостерона, так называемый путь гиперчувствительности рецепторов. При исследовании клеток рака предстательной железы, имеющих признаки кастрационной рефрактерности, была выявлена повышенная амплификация андрогенных рецепторов у 30-80% процентов клеток [76]. При исследовании кастрационно-чувствительных клеток повышенная амплификация практически не выявлялась [31]. При исследовании клеточного состава метастазов примерно 20% кастрационно-рефрактерных метастазов также имела избыточную амплификацию андрогенных рецепторов.

Следующим механизмом развития кастрационной рефрактерности является мутация в гене, кодирующем фермент 5-альфа-редуктаза, ответственный за превращение тестостерона в дегидротестостерон. Данная мутация зачастую встречается у афроамериканцев и заключается в замене валина на лейцин в кодоне 89, что приводит к более высоким уровням дегидротестостерона на фоне сохраняющегося низкого уровня сывороточного тестостерона. Обычно данная мутация ассоциируется с ранним и крайне агрессивным развитием рака предстательной железы [79].

Говоря о причинах развития кастрационной рефрактерности, большое внимание современные исследователи уделяют интракринному синтезу андрогенов клетками рака предстательной железы. Было показано, что, несмотря на низкий уровень сывороточного тестостерона, в кастрационно-рефрактерных клетках рака предстательной железы обнаруживаются высокие уровни андрогенов, как самого тестостерона, так и дигидротестостерона [93]. Исследования, проведенные с использованием LNCaP-клеток, а также меченых молекул уксусной кислоты, показали, что источником и предшественником тестостерона является не только холестерин, но и уксусная кислота и прогестерон. При этом было продемонстрировано, что кастрационно-рефрактерные клетки содержат все необходимые ферменты, позволяющие превращать уксусную кислоту в дигидротестостерон, а также использовать прогестерон для синтеза дигидротестостерона через несколько промежуточных стероидных молекул, тем самым позволяя клетке самоактивироваться на фоне кастрационных уровней тестостерона [77].

Скорее всего, кастрационная рефрактерность рака предстательной железы к проводимой терапии обусловлена сочетанием причин, и для окончательного понимания сути процесса необходимо продолжать исследования.

За последние 10 лет произошел существенный прорыв в медикаментозной терапии кастрационно-рефрактерного рака предстательной железы. До 2004 г. пациенты с кастрационной рефрактерностью получали в основном симптоматическую терапию, потому как рак предстательной железы обладает низкой чувствительностью к существовавшим на тот момент препаратам [118]. Описано некоторое количество схем химиотерапии, включавших в себя препараты платины, темозоламид, митоксантрон, эстрамустин, доксорубицин, паклитаксел, триметрексат, этопозид, мелфалан, ифосфамид, винорельбин, флоксуридин, 5-фторурацил, гемцитабин, и другие, однако их клиническая эффективность оставалась крайне низкой, не превышая в среднем по частоте ответа 10-20%, а медиана выживаемости этих больных составляла около 12 месяцев [26; 40; 62; 82; 101; 116; 122; 139; 142; 143]. В 2004 г. произошел прорыв

в лечении данной группы пациентов, когда был зарегистрирован первый эффективный препарат для лечения больных с кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы – доцетаксел. В последующем проводилась активная разработка новых препаратов для лечения больных с мКРРПЖ, что привело к появлению еще 5 новых препаратов по состоянию на 2016 г. – кабазитаксела, абиратерона ацетата, сипулицела-Т, радия-223 и энзалутамида.

На сегодняшний день в Российской Федерации для лечения пациентов с кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы зарегистрировано четыре препарата: абиратерона ацетат, доцетаксел, кабазитаксел, энзалутамид. Последний был зарегистрирован в середине 2016 г.

В 1996 г. в Канаде на 161 пациенте было проведено многоцентровое исследование по изучению эффекта митоксантрона в сочетании с преднизолоном по сравнению с монотерапией преднизолоном у больных с кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы [90]. Данное исследование продемонстрировало увеличение качества жизни у пациентов в группе митоксантрона с выраженным снижением болевого синдрома и/или уменьшение потребления анальгетиков на фоне сохраняющегося уровня болевого синдрома. В исследовании не было отмечено увеличения общей выживаемости при применении митоксантрона совместно с преднизолоном при сравнении с монотерапией преднизолоном [132].

Первым препаратом, показавшим свою терапевтическую эффективность у пациентов с мКРРПЖ по сравнению с митоксантоном, стал химиотерапевтический препарат доцетаксел – цитостатическое вещество из группы таксанов, получаемое из иглы тиса европейского путем химического синтеза. Механизм действия доцетаксела заключается в связывании последнего со свободным тубулином, что приводит к стабилизации микротрубочек и нарушению их распада [70]. Таким образом, стабильность микротрубочек приводит к потере их нормальной функции, что нарушает митоз и интерфазу опухолевых клеток. Дополнительным механизмом действия доцетаксела может

являться влияние на гены-регуляторы апоптоза – ослабление экспрессии bcl-2 и bcl-x [98; 126].

В 2004 г. были опубликованы результаты первого исследования, посвященного эффективности доцетаксела при мКРРПЖ, под названием TAX-327 [130]. В исследовании приняли участие 1006 пациентов с мКРРПЖ из 24 стран. Больные были рандомизированы в три группы для получения доцетаксела в дозировке 75 мг/м^2 1 раз в 21 день, доцетаксела 30 мг/м^2 1 раз в неделю в течение 5 недель с последующим недельным перерывом и митоксантрона 12 мг/м^2 1 раз в 3 недели соответственно. Для групп с периодичностью введения 1 раз в 3 недели было запланировано 10 циклов, а для группы с еженедельным введением доцетаксела – 5 шестинедельных циклов. Терапия в каждой группе была дополнена двукратным ежедневным приемом 5 мг преднизолона. Первичной конечной точкой исследования являлась общая выживаемость, в качестве вторичных конечных точек были выбраны снижение уровня сывороточного ПСА на 50% и более, частота объективного ответа опухоли, уменьшение болевого синдрома и улучшение качества жизни. Данное исследование продемонстрировало достоверное увеличение общей выживаемости для групп, получавших доцетаксел, в сравнении с группой митоксантрона (18,9 месяцев для 1 группы, 17,4 месяца для второй группы и 16,5 месяцев для группы митоксантрона). Вторичные конечные точки исследования так же были достигнуты и демонстрировали для групп доцетаксела ПСА-ответ у 45% пациентов в сравнении с 32% в группе митоксантрона, а так же уменьшение болевого синдрома у 35% пациентов по сравнению с 22% пациентов соответственно[25].

Побочные эффекты наиболее часто встречались в группах, получавших доцетаксел, нежели митоксантрон, хотя более высокая кардиотоксичность была характера для группы митоксантрона. Самыми распространенными побочными эффектами являлись гематологическая токсичность, тошнота, рвота, усталость, алопеция, диарея, сенсорная нейропатия, стоматит и периферические отеки, при этом серьезные побочные эффекты развились у 26% пациентов, получавших

доцетаксел 1 раз в 3 недели, у 29% пациентов при еженедельном введении доцетаксела и у 20% пациентов, получавших митоксантрон [130].

Практически одновременно с результатами TAX-327 были опубликованы результаты исследования SWOG-99-1, многоцентрового рандомизированного исследования, включавшего в себя 674 пациента с мКРРПЖ, рандомизированных в две группы для получения доцетаксела совместно с эстрамустином или митоксантрона совместно с преднизолоном [95]. Первый цикл введения препаратов предполагал прием 280 мг эстрамустина в течение 5 дней с введением доцетаксела 60 мг/м^2 во 2 день или ведение митоксантрона в дозировке 12 мг/м^2 в 1 день совместно с 5 мг преднизолона дважды в день. Циклы повторялись через 21 день, при отсутствии нежелательных явлений 3-4 степени во время первого цикла происходило увеличение дозы доцетаксела до 70 мг/м^2 , а митоксантрона – до 14 мг/м^2 . Протокол предполагал проведение терапии до прогрессирования заболевания, или до развития неприемлемых побочных явлений, или до 12 циклов. Первичной конечной точкой исследования являлась общая выживаемость, в качестве вторичных точек были выбраны время до прогрессирования, уровень объективного и ПСА-ответа, а также частота побочных эффектов. Данное исследование продемонстрировало, что в группе доцетаксела медиана выживаемости составила 17,5 месяцев против 15,6 месяцев для группы митоксантрона, а смертность была ниже на 20% в группе доцетаксела. Снижение уровня ПСА было зарегистрировано у половины пациентов, получавших доцетаксел, по сравнению с 27% пациентов на митоксантроне. В данном исследовании не было продемонстрировано различий в отношении уменьшения болевого синдрома. В группе доцетаксела чаще встречались побочные явления, такие как кардиотоксичность, тошнота и рвота, гематологическая токсичность. Несмотря на то, что эстрамустин помимо собственной противоопухолевой активности усиливает действие препаратов, влияющих на микротрубочки [71; 110], его совместное применение с доцетакселом в настоящий момент не рекомендовано из-за более выраженной токсичности при незначительном усилении положительного эффекта [44; 86].

Таким образом, по результатам проведенных клинических исследований, доцетаксел был зарегистрирован в качестве препарата для лечения больных с мКРРПЖ в дозировке 75 мг/м^2 1 раз в 3 недели.

Опыт полихимиотерапии для других онкологических нозологий диктовал необходимость сравнения эффективности доцетаксела в сочетании с другими химиотерапевтическими препаратами. Однако результаты проведенных исследований продемонстрировали, что комбинации на основе доцетаксела с такими препаратами, как бевацизумаб [66], дазатиниб [16], леналидомид [96], кальцитриол [112], астразентан [17], зиботентан [47] и афлиберцепт [131], не привели к увеличению общей выживаемости [15].

Далее в течение нескольких лет не было заявлено ни об одном новом препарате с доказанной эффективностью в плане увеличения общей выживаемости, который можно применять для больных с мКРРПЖ после терапии доцетакселом. Подобные больные вынуждены были получать терапию митоксантроном или симптоматическую терапию [4].

В 2009 г. было завершено исследование TROPIC – рандомизированное исследование, посвященное препарату из группы таксанов – кабазитакселу, проведенное в 146 центрах и включавшее в себя 755 пациентов из 26 стран. Критерием включения пациентов в исследование являлось наличие доказанной кастрационной рефрактерности и минимум 3 курса предшествующей терапии доцетакселом с целью оценки эффективности кабазитаксела у больных с прогрессированием на фоне доцетаксела. Кабазитаксел, как и доцетаксел, препарат из группы таксанов, получаемый полусинтетическим путем из иглы европейского тиса. Основным механизмом действия аналогичен доцетакселу – связывание с тубулином и стабилизация микротрубочек, что приводит к нарушению митотического цикла опухолевых клеток. Однако ввиду меньшего сродства с белками множественной лекарственной устойчивости и с Р-гликопротеином, кабазитаксел эффективен в отношении клеток, резистентных к доцетакселу [115; 146]. Наличие дополнительных метильных групп делает препарат проницаемым для гематоэнцефалического барьера, что позволяет

проводить химиотерапию пациентам с метастатическим поражением головного мозга [91]. В данном исследовании пациенты были рандомизированы в две группы для получения 10 мг преднизолона и кабазитаксела в дозировке 25 мг/м² или же митоксантрона в дозировке 12 мг/м². Протокол предполагал проведение не более 10 циклов введения препаратов. Первичной конечной точкой являлась общая выживаемость, в качестве вторичных точек были выбраны время до клинического прогрессирования и прогрессирования по ПСА, объективный ответ опухоли на терапию (уменьшение в размерах визуализируемых метастазов), ответ по ПСА, а также время до прогрессирования болевого синдрома. Исследование продемонстрировало увеличение общей выживаемости в группе кабазитаксела (15,1 месяцев против 12,7 месяцев для митоксантрона), что демонстрирует 30% снижение риска смерти для группы кабазитаксела. Время до прогрессирования процесса в группе митоксантрона составило 1,4 месяца, аналогичный показатель для кабазитаксела – 2,8 месяца, время для прогрессирования по ПСА в среднем составило 3,1 месяц против 6,4 месяцев. В среднем у 14,4% пациентов, получавших кабазитаксел, был зарегистрирован объективный ответ опухоли на терапию, у 39,2% отмечено снижение уровня ПСА на 50% и более, аналогичные показатели для группы митоксантрона – 4,4% и 17,8%.

Серьезные побочные эффекты были зарегистрированы у 39% пациентов, получавших кабазитаксел, и у 20,75% пациентов, получавших митоксантрон, 94,34% и 87% соответственно отмечали нежелательные явления любой степени выраженности.

Наиболее частым побочным явлением являлась гематологическая токсичность, при этом токсичность 3-4 степени (лейкопения, тромбоцитопения и анемия) развилась у 13,5% пациентов, получавших кабазитаксел, и у 2,16% пациентов, получавших митоксантрон. Следует отметить тот факт, что пациенты с серьезной сопутствующей патологией, влияющей на гемопоэз, и пациенты с предшествующей лучевой терапией в исследование не включались. Наиболее частым негематологическим осложнением 3-4 степени являлась диарея, зарегистрированная у 2,43% пациентов, получавших терапию кабазитакселом.

Аналогичного осложнения в группе митоксантрона отмечено не было. Наиболее частой причиной прекращения терапии являлась смерть пациента, практически 5% пациентов в группе кабазитаксела умерли в течение 1 месяца с момента последнего введения препарата, а у пациентов старшей возрастной группы (65 и более лет) часто наблюдалась смерть, не связанная с прогрессированием онкологического заболевания, а также осложнения 3-4 степени (особенно гематологические), что ставило под сомнения безопасность применения данного препарата у пожилых больных [38].

Таким образом, для предотвращения серьезных побочных явлений необходимо проводить тщательный отбор пациентов, верно выбирать поддерживающую терапию (использовать колониестимулирующие факторы (КСФ) у пациентов с фебрильной нейтропенией в анамнезе или после предшествующего курса химиотерапии, а также у пациентов с недавно проведенной лучевой терапией [44; 60; 86], проводить антибиотикотерапию препаратами широкого спектра даже в отсутствие явного септического очага), а также вовремя редуцировать дозу препарата [51].

На сегодняшний день кабазитаксел зарегистрирован в качестве препарата второй линии химиотерапии в дозировке 25 мг/м².

В настоящий момент активно исследование по сравнению двух дозировок кабазитаксела (20 мг/м² и 25 мг/м²) с доцетакселом в дозировке 75 мг/м² у пациентов с мКРРПЖ, не получавшим ранее химиотерапии – FIRSTANA (ClinicalTrials.gov, NCT01308567). Первичной конечной точкой выбрана общая выживаемость, а исследователи планируют продемонстрировать эффективность кабазитаксела в качестве препарата первой линии химиотерапии. Исследование PROSELICA (ClinicalTrials.gov, NCT01308580), посвященное сравнению эффективности и безопасности двух дозировок кабазитаксела (20 мг/м² и 25 мг/м²) в настоящий момент завершено, однако его результаты пока еще не опубликованы.

Синтез тестостерона из холестерина начинается с отщепления от последнего боковой цепи с образованием прегненолона. Далее процесс может

идти двумя путями: из прегненолона посредством цепи превращений образуется предшественник тестостерона – дегидроэпиандростерон, который в дальнейшем превратится в тестостерон, или из прегненолона образуется прогестерон, который в дальнейшем через андростендион превратится в тестостерон. Фермент 17 α -гидроксилаза/C17,20-лиаза (CYP17/ цитохром P450 17 α) катализирует превращение прегненолона и прогестерона в дегидроэпиандростерон и андростендион соответственно посредством 17 α -гидроксилирования и разрыва связи C17,20 [9]. Первым препаратом, который ингибировал CYP17, являлся кетоконазол, который ранее применялся для терапии рака предстательной железы. Однако он обладал достаточно высокой токсичностью и являлся достаточно слабым ингибитором CYP17 [127]. В институте исследований рака в Лондоне создали молекулу, структурно похожую на прегненолон, но имеющую свойство необратимо связываться с CYP17 – абиратерон. Абиратерон ацетат – гормональный препарат, направленный на снижение уровня тестостерона ниже посткастрационных значений. Для увеличения биодоступности молекулы при пероральном приеме ее синтезировали в виде ацетата. В *in vitro* сравнительных исследованиях действие абиратерона ацетата оказалось сильнее действия кетоконазола в 10-30 раз [128].

В 2011 г. были опубликованы результаты III фазы исследования COU-AA-301 о применении абиратерона, проводившееся на базе 147 центров в 13 странах у пациентов с метастатическим кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы, имеющих в анамнезе химиотерапию препаратами группы таксанов. В данное исследование было включено 1195 пациентов, разделенных в соотношении 2:1. Первая группа получала абиратерон в дозировке 1000 мг в сутки, вторая группа получала плацебо. Обе группы получали 10 мг преднизолона. Основной конечной точкой являлась общая выживаемость, вторичные конечные точки включали в себя время до прогрессирования по ПСА, время до радиологического прогрессирования, а также скорость ПСА-ответа на терапию.

Данное исследование продемонстрировало, что абиратерон имеет достоверное преимущество в общей выживаемости в 14,8 месяцев против 10,9 месяцев. В исследовании были достигнуты и запланированные вторичные конечные точки, такие как время без радиологического прогрессирования (5,6 месяцев против 3,6 месяцев), время до прогрессирования по ПСА (10,2 месяцев против 6,6 месяцев) и частота ответа ПСА (29% против 6%) [48].

Блокирование фермента СYP17 компенсаторно сопровождается усиленным синтезом минералкортикоидов, что обуславливает основные побочные эффекты в виде гипокалиемии, артериальной гипертензии, задержки жидкости. Другими важными побочными эффектами являлись гепатотоксичность и сердечно-сосудистые осложнения. Гепатотоксичность, как нежелательное побочное явление, наблюдалась у 10% пациентов в группе пациентов, получавших абиратерон, и у 8% пациентов в группе плацебо. Повышение АЛТ наблюдалось у 3% и 1 % пациентов соответственно. Частота сердечно-сосудистых осложнений была несколько выше в группе абиратерона по сравнению с группой плацебо (13% против 11% соответственно). Тем не менее, показатели смертности, связанные с сердечно-сосудистыми осложнениями, были низкими и сбалансированными в двух группах (около 1% пациентов в каждой группе). Кроме того, смертность от инфаркта миокарда была зарегистрирована лишь у одного человека в каждой группе [37].

В 2013 г. стали доступны результаты III фазы исследования COU-AA-302 о применении абиратерона, проводившееся на базе 166 исследовательских центров в 12 странах мира у пациентов с метастатическим кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы, не имевших в анамнезе химиотерапии препаратами группы таксанов, так называемых химио-наивных пациентов. В данное исследование было включено 1088 пациентов, разделенных в соотношении 1:1. Первая группа получала абиратерон в дозировке 1000 мг в сутки, вторая группа получала плацебо. Обе группы получали 10 мг преднизолона. Основными конечными точками являлись общая выживаемость с момента рандомизации до смерти по любой причине и время

до радиологического прогрессирования. Вторичными конечными точками являлись время, прошедшее от начала исследования до возникновения необходимости применения анальгетиков-опиатов, время до начала цитотоксической химиотерапии, время до снижения статуса согласно шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group – Восточная объединенная группа онкологов), время до прогрессирования по ПСА, уровень ПСА-ответа (снижение $\geq 50\%$ уровня ПСА от исходного уровня), процент пациентов с объективным ответом по критериям RECIST [105].

Абиратерон достоверно снижал риск смерти по сравнению с плацебо на 21%; медиана общей выживаемости с момента регистрации метастатического кастрационно-рефрактерного рака предстательной железы составила 35,3 месяцев против 30,1 месяца в группе плацебо. Медиана выживаемости без прогрессирования у пациентов, получавших плацебо, была ниже в 2 раза, чем в группе абиратерона (8,3 месяца против 16,5 месяцев). Кроме того, абиратерон значительно отдалает время до необходимости назначения химиотерапии (25,2 месяца против 16,8 месяцев). Абиратерон отдалает время усиления болевого синдрома в среднем на 26,7 месяцев по сравнению с 18,4 месяцами для плацебо. Было показано, что при применении абиратерона на 18% уменьшается риск снижения статуса по шкале ECOG, а медиана времени до прогрессирования ПСА составила 11,1 месяцев в группе абиратерона и 5,6 месяца у плацебо. У 62% пациентов было отмечено снижение уровня ПСА на 50% и более. У 36% пациентов, получавших абиратерон, имелись признаки объективного ответа по критериям RECIST по сравнению с 16% пациентов, получавших плацебо [102; 106].

Как и в первом исследовании, оценивалась частота развития различных побочных эффектов. Гепатотоксичность наблюдалась у 18% пациентов в группе абиратерона и 11% в группе плацебо. Наиболее часто сообщалось о повышении аспаратаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ). АЛТ увеличивался у 12% наблюдаемых в группе пациентов, получавших абиратерон, и у 5% в группе плацебо. Показатели повышения АСТ были сопоставимы с АЛТ и

составляли 11% пациентов и 5% пациентов соответственно. Критерий «Hu's law» (используется для обозначения случая, когда при использовании лекарственного средства отмечается более чем трехкратное повышение уровня АЛТ в сочетании с двукратным и более повышением уровня общего билирубина, является индикатором тяжелого лекарственного поражения печени) применялся по отношению ко всем пациентам с метастатическим кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы. Только два пациента были идентифицированы как потенциально имевшие данный критерий. У 19% пациентов из группы абиратерона ацетата были зарегистрированы сердечно-сосудистые осложнения в противовес 16% пациентов из группы плацебо. Данными осложнениями являлись: аритмии у 14% против 12%; ишемическая болезнь сердца у 4% по сравнению с 3%; иные сердечно-сосудистые осложнения, случившиеся у 3% пациентов в каждой группе лечения, а также сердечная недостаточность, развившаяся у 2,0% в группе пациентов, получавших абиратерон, по сравнению с 0,4% пациентов из группы плацебо. Следовательно, абиратерон следует использовать с осторожностью у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе [102; 106].

Таким образом, с учетом данных двух крупных рандомизированных исследований, абиратерон ацетат был рекомендован в качестве терапии как первой, так и второй линии у кастрационно-рефрактерных пациентов.

Вторым гормональным препаратом для лечения мКРРПЖ является энзалутамид, чей механизм действия аналогичен широко применяемым ингибиторам андрогенных рецепторов, однако в сравнении с бикалутамидом в исследовании AFFIRM было продемонстрировано в четыре раза большее сродство к андрогенным рецепторам. Кроме ингибирования связывания тестостерона с андрогенными рецепторами энзалутамид нарушает активацию транскрипции и транслокацию в ядро андрогенных рецепторов, что усиливает его терапевтический эффект [137]. С целью оценки эффективности данного препарата было проведено рандомизированное плацебо-контролируемое исследование AFFIRM на базе 156 центров в 15 разных странах. Данное исследование включило в себя в 3 фазе 1199 больных мКРРПЖ, ранее получавших химиотерапию

доцетакселом и распределенных в соотношении 2:1 для получения 160 мг энзалутамида или же для получения плацебо. Основной конечной точкой являлась общая выживаемость, вторичными конечными точками являлись уровень ПСА-ответа, время до ПСА-прогрессирования, время до наступления радиологического прогрессирования и процент пациентов с объективным ответом в соответствии с критериями RECIST. Данное исследование продемонстрировало, что энзалутамид достоверно увеличивает общую выживаемость в сравнении с плацебо: 18,4 месяца против 13,6 месяцев. У 54% больных, получавших энзалутамид, было отмечено снижение ПСА более чем на 50% в сравнении с 2% пациентов, получавших плацебо, а также выявлено преимущество в отношении времени до наступления радиологического прогрессирования (8,3 против 3,0 месяца). В соответствии с критериями RECIST у 29% пациентов, получавших энзалутамид, был зарегистрирован объективный ответ в сравнении с 4% пациентов, получавших плацебо. Энзалутамид имеет хороший профиль безопасности, наиболее распространенными побочными эффектами в исследовании являлись приливы, развившиеся у 20% пациентов, боль в мышцах и костях, отмеченная 14% пациентов, а также головная боль, встречающаяся у 12% пациентов [111].

В 2014 г. опубликованы результаты исследования PREVAIL, посвященного применению энзалутамида у больных с мКРППЖ, не получавших ранее химиотерапию доцетакселом. В исследование было включено 1717 пациентов из 207 центров, расположенных в 22 странах. Пациенты распределяли рандомно в соотношении 1:1 для получения 160 мг энзалутамида или же для получения плацебо. Также пациенты были распределены в аналитические подгруппы по признаку метастатического поражения: группа невисцеральных метастазов (только костные и/или метастазы в лимфатические узлы), группа висцеральных метастазов (легкие и/или печень), группа с малым метастатическим объемом поражения костного скелета (менее 4 очагов), группа с массивным костным поражением (более 4 очагов) и группа с поражением только лимфатических узлов. Конечными точками в исследовании являлись общая выживаемость, время

до радиологического прогрессирования, частота ПСА-ответа. Медиана наблюдения различалась от группы к группе от 22,1 месяца до 24,4 месяцев. В исследовании было показано, что для группы невисцеральных метастазов медиана общей выживаемости не была достигнута для энзалутамида в сравнении с 30,2 месяцами для плацебо. В группе висцеральных метастазов ОВ составила 27,8 месяцев для энзалутамида и 22,8 месяца для плацебо. Различий в общей выживаемости для пациентов с малым и обширным поражением костного скелета выявлено не было. В целом для всей группы энзалутамида медианой общей выживаемости являлось 32,4 месяца против 30,2 месяцев у плацебо, медиана времени до радиологического прогрессирования для энзалутамида не была достигнута, хотя для плацебо составила 3,9 месяцев. 78% пациентов отметили ПСА-ответ при приеме энзалутамида, аналогичный показатель для плацебо составил 3% [24; 45]. На основании данных, полученных в результате исследований AFFIRM и PREVAIL, энзалутамид был зарегистрирован для лечения пациентов в США и европейских странах, а с середины 2016 г. – и в Российской Федерации.

Принципиально иным механизмом действия обладает сипулейцел-Т – противоопухолевая вакцина для лечения мКРРПЖ, чью основу составляют аутологичные антиген-презентирующие активированные ex vivo клетки крови пациента. Точный механизм действия вакцины неизвестен. Делаются предположения, что данный препарат стимулирует иммунный ответ Т-клеток посредством воздействия на простатическую кислую фосфатазу, в большом количестве экспрессируемую клетками рака предстательной железы [13]. С целью оценки эффективности препарата было проведено многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование IMPACT с участием 512 больных с доказанным мКРРПЖ [65]. Особенностью включения больных являлось соответствие следующим критериям – высокий статус по шкале ECOG, отсутствие симптомов заболевания и отсутствие отдаленных метастазов. Больных рандомизировали в соотношении 2:1 для получения вакцины или плацебо трехкратно через три дня после лейкофереза каждые две недели. Первичной

конечной точкой исследования являлась общая выживаемость, так же оценивалась медиана времени до прогрессирования и уровень ПСА-ответа. В исследовании было показано, что применение Сипулейцела-Т увеличивает общую выживаемость на 4,1 месяца в сравнении с плацебо (медиана выживаемости 25,8 месяцев для вакцины против 21,7 месяца для плацебо), однако не влияет на выживаемость без прогрессирования, а достоверное снижение ПСА на 50% и более наблюдалось всего лишь у 8 из 311 пациентов, получавших вакцину (2,6%) по сравнению с 2 из 153 пациентов (1,3%) в группе плацебо. Наиболее распространенными зарегистрированными побочными эффектами являлись лихорадка, головная боль, озноб, миалгия, гипертония, потливость и боли в области паха, наблюдавшиеся у 98,8% пациентов, получавших Сипулейцел-Т, и у 96,4% пациентов, получавших плацебо. В настоящий момент препарат зарегистрирован для применения за рубежом и рекомендуется пациентам с бессимптомным мКРРПЖ [44], в РФ препарат к применению до сих пор не разрешен.

В 2013 г. было объявлено о результатах 3 фазы двойного слепого плацебо-контролируемого исследования ALSYMPCA, посвященного радиофармпрепарату дихлорид радия-223 или альфарадин и включившего в себя 921 больного с симптомными множественными костными метастазами и доказанным мКРРПЖ. Механизм действия препарата основан на селективном связывании альфа-частиц с областями повышенного метаболизма костной ткани в костных метастазах и со вновь сформированной костной стромой с последующим цитотоксическим влиянием посредством разрыва двухцепочечной ДНК [27; 58]. Больные в исследовании были рандомизированы для получения препарата из расчета 50 кБк/кг и плацебо в соотношении 2:1. Курс рассчитан на 6 внутривенных введений с периодичностью 1 раз в 28 дней. Особенностью включения больных в исследование являлось отсутствие висцеральных метастазов и размер метастазов в лимфатических узлы не более 3 см. Первичной конечной точкой являлась общая выживаемость, вторичными точками – время до первого костного события, время до роста ПСА, время до радиологического прогрессирования. Результаты

исследования продемонстрировали увеличение общей выживаемости для пациентов, получавших радий (общая выживаемость в группе альфарадина составила 14 месяцев по сравнению с 11,2 месяцами в группе плацебо), а также удлинение времени до развития костных событий в сравнении с плацебо (15,6 месяца против 9,8 месяца соответственно) [92]. В исследовании не было отмечено преимуществ для радия в отношении времени до роста ПСА и времени до радиологического прогрессирования. Препарат имеет хороший профиль токсичности, наиболее часто регистрируемым побочным явлением являлась миелотоксичность. У 31% больных была отмечена анемия, тромбоцитопения и нейтропения развились соответственно у 12% и 5% больных. В группе плацебо аналогичные побочные явления были зарегистрированы у 31%, 6% и 1% больных соответственно. Негематологическими побочными эффектами являлись боль в костях, тошнота, рвота, слабость, при этом в группе плацебо суммарное количество зарегистрированных эффектов было выше, нежели в группе радия [54]. В настоящий момент препарат так же не зарегистрирован для применения в Российской Федерации.

Таким образом, с 2004 г. появился большой спектр лекарственных препаратов для лечения больных с кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы. Остается открытым вопрос о целесообразности продолжения проведения андроген-депривационной терапии после развития кастрационной рефрактерности. По данным двух ретроспективных исследований продолжение андроген-депривационной терапии у пациентов с доказанной кастрационной рефрактерностью является независимым фактором увеличения общей выживаемости [61; 134]. Несмотря на то, что разница в общей выживаемости была невыраженной, польза от продолжения андроген-депривационной терапии превышает возможный вред от проводимой гормональной терапии. Другим аргументом в пользу продолжения кастрации у данной группы пациентов является установление факта сохранения чувствительности опухоли к андрогенам [24], и продолжение кастрационной терапии минимизирует лиганды андрогенных рецепторов. Немаловажным

является тот факт, что все протоколы клинических исследований по препаратам для лечения кастрационно-рефрактерного рака простаты проходили при продолжающейся андроген-депривационной терапии, поэтому результаты данных исследований могут быть достоверны лишь у пациентов, которым продолжают проводить кастрационную терапию. При применении абиратерона ацетата отмечено компенсаторное увеличение уровня лютеинизирующего гормона из-за уменьшения продукции андрогенов, которое нивелировало лечебный эффект абиратерона [88], поэтому больным, получающим абиратерон, рекомендовано продолжать кастрационную терапию агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона (ЛГРГ) или же провести хирургическую кастрацию.

Таким образом, в настоящее время российские и зарубежные авторы рекомендуют продолжать проводимую андроген-депривационную терапию любым способом вне зависимости от вида планируемой терапии кастрационной рефрактерности [8; 22; 44; 60; 86].

Появление препаратов для лечения кастрационно-рефрактерного рака позволило продлить жизнь данной категории больных в среднем еще на 2-3 года [125]. До сих пор остается дискуссионным вопрос об оптимальной последовательности назначения препаратов, особенно у пожилых и соматически ослабленных пациентов, а пациентов со статусом по ECOG 2 и больше, а также у пациентов с агрессивным течением болезни – с первично обширным метастатическим поражением, с наличием висцеральных метастазов, с низкой дифференцировкой опухоли (балл по Глиссону 8 и выше) [23]. Существует мнение, что для лечения малосимптомных и асимптомных пациентов с хорошим общесоматическим статусом наиболее предпочтительным является применение более «мягких» гормональных препаратов в качестве терапии первой линии, в то время как лечение больных с агрессивным симптомным раком предстательной железы следует начинать с химиотерапии [86]. При ретроспективном изучении результатов исследований, посвященных абиратерону, было показано, что пациенты со статусом по ECOG 2 и более достоверно хуже реагировали на

терапию – у данных пациентов реже регистрировался ПСА-ответ (45% против 32%; $p = 0,003$), уменьшалось время до прогрессирования по ПСА (5,2 месяцев против 4,1 месяцев; $p = 0,023$) и длительность терапии (7,4 месяцев против 4,5 месяцев; $p < 0,001$), а также снижалась общая выживаемость (20,0 месяцев против 9,1 месяцев; $p < 0,001$) [20].

Для выбора оптимальной тактики у каждого отдельно взятого пациента было предложено несколько прогностических моделей, учитывавших исходные характеристики пациентов. На основе исследования TAX327 было выявлено несколько параметров, оказывавших независимое влияние на течение заболевания: статус по шкале Карновского, наличие метастазов в печень, количество метастазов, тип прогрессирования, время удвоения ПСА, степень злокачественности опухоли, а также исходные уровни гемоглобина, ПСА и щелочной фосфатазы [19]. В 2014 г. предложена иная прогностическая модель, основанная на современных концепциях лечения мКРРПЖ и включавшая в себя 1050 больных с мКРРПЖ с предшествующей химиотерапией доцетакселом, получавших лечение в рамках 3 фазы исследования препаратов, не показавших увеличения общей выживаемости, что позволило практически полностью исключить лекарственное влияние и оценить исходные параметры больных. В качестве прогностических факторов данное исследование определило статус по ECOG, локализацию метастазов, необходимость использования наркотических анальгетиков, а также исходные уровни гемоглобина, альбумина, щелочной фосфатазы и ПСА. Данное исследование продемонстрировало, что для пациентов низкого риска медиана общей выживаемости составляет 30 месяцев, а для пациентов высокого риска – всего 17 месяцев [56].

Много вопросов вызывает такой прогностический фактор, как степень дифференцировки опухоли. Исследования 3 фазы абиратерона демонстрировали, что исходная дифференцировка опухоли не влияет на общую выживаемость и на выживаемость без прогрессирования при применении абиратерона [46], однако наблюдательное исследование во Франции на основе 381 пациента показало, что дифференцировка более 8 баллов является независимым фактором отсутствия

ПСА-ответа у пациента [21]. Исследования TAX327 и TROPIC, посвященные доцетакселу и кабазитакселу соответственно, продемонстрировали, что дифференцировка опухоли 7 баллов и выше не оказывает влияние на общую выживаемость при применении таксанов и достоверно увеличивает последнюю по сравнению с митоксантроном [15; 146]. Однако Буонерба с соавторами в своем исследовании, включавшем в себя 47 больных, получавших терапию кабазитакселом, показал, что применение данного препарата у пациентов с дифференцировкой опухоли по Глисону 8 баллов и выше приводит лишь к увеличению выживаемости без прогрессирования, никак не влияя на общую выживаемость [28].

Наличие висцеральных метастазов обычно ассоциировано с плохим прогнозом и сочетается с наличием симптомов заболевания, однако по данным исследований не является предиктором плохого ответа на терапию. Зачастую больные на этапе установления кастрационной рефрактерности не имеют висцеральных метастазов, однако по данным разных источников за 3 месяца до смерти примерно две трети больных имеют метастатическое поражение внутренних органов. По данным Пезаро, исследовавшим 359 больных с кастрационно-рефрактерным раком простаты, с момента выявления висцеральных метастазов медиана общей выживаемости составила 7,1 месяц, при этом для мужчин, имеющих висцеральные метастазы и шесть и более костных метастазов, медиана ОВ составила 6,1 месяц, а для мужчин с висцеральным поражением, но без поражения костной ткани, ОВ составила 18,2 месяца, что позволяет выделять объем метастатического поражения как важный фактор прогноза [97; 117]. Анализ эффективности абиратерона и кабазитаксела у больных с висцеральными метастазами после проведенной химиотерапии доцетакселом показал достоверное увеличение общей выживаемости [53]. В настоящий момент не имеется сведений об эффективности абиратерона и кабазитаксела у больных с висцеральными метастазами без предшествующей химиотерапии доцетакселом, поскольку в исследовании абиратерона COU-AA-302 не включались больные с

висцеральными метастазами, а исследование кабазитаксела, как химиотерапии первой линии, не проводилось до сих пор. Стоит отметить тот факт, что у 59% больных появление висцеральных метастазов не сопровождается повышением уровня ПСА, что ставит под сомнение значимость данного маркера в оценке общей выживаемости [35]. Более 20 лет назад было предложено использовать ПСА в качестве маркера эффективности терапии у больных с мКРРПЖ, однако исследователи до сих пор не могут прийти к единому мнению по поводу прогностической значимости самого ПСА, а также скорости снижения и прироста его на фоне проводимой терапии. В исследованиях TAX 327 и SWOG 9916 было показано, что снижение ПСА на 30% и более в течение первых трех месяцев терапии ассоциировано с увеличением общей выживаемости, в то время как лишь снижение ПСА на 50% и более исследователи рассматривают как независимый фактор повышения общей выживаемости [19; 121]. При этом имеются данные о том, что при применении абиратерона [29], а также доцетаксела [87] и кабазитаксела [14] возможен феномен «вспышки» аналогичный феномену «вспышки», который наблюдается на фоне начала терапии агонистами ЛГРГ. Исследователи при анализе общей выживаемости у пациентов с феноменом «вспышки» не нашли достоверных различий в общей выживаемости, и отметили, что феномен вспышки можно расценивать, как ответ опухоли на лечение, и что прирост ПСА в течение первых трех месяцев терапии не должен являться причиной прекращения терапии [29; 89].

Для оценки эффективности проводимой терапии необходимо использовать все имеющиеся возможности для оценки объективного ответа и не торопиться с отменой терапии. В 2012 г. на примере 229 пациентов было продемонстрировано, что в первые 12 недель от начала терапии помимо феномена вспышки ПСА может регистрироваться феномен «костной вспышки», проявляющийся в виде выявления новых костных очагов по данным остеосцинтиграфии у 21% пациентов, однако при контрольной остеосцинтиграфии у 72% пациентов данные очаги перестают регистрироваться [104]. Это может быть обусловлено репарацией остеобластических очагов, что может ложно оцениваться как

прогрессирование [99]. Примечателен тот факт, что данные «вспышки» регистрируются в среднем у 8-20% пациентов, что порой приводит к преждевременной отмене терапии [64; 123]. При этом появление патологических переломов, а также появление необходимости в лучевом или хирургическом лечении костных метастазов должно расцениваться, как объективное прогрессирование процесса.

Таким образом, лишь четкое понимание механизмов развития кастрационной рефрактерности, выработка однозначных клинических рекомендаций о наиболее эффективной последовательности применения препаратов для лечения мКРРПЖ позволит улучшить результаты лечения и продлить жизнь больным.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика клинического материала

В исследовании проведён анализ историй болезни 83 пациентов мКРРПЖ, проходивших лечение в Первом МГМУ им. И.М. Сеченова и в поликлинике московской городской онкологической больницы № 62 Департамента здравоохранения города Москвы с 2002 по 2017 годы.

Диагноз РПЖ был морфологически верифицирован у 100% больных. РПЖ высокой степени злокачественности (Глисон ≥ 8) выявлен у 50 больных (60,3%).

Кости скелета были основной локализацией отдаленных метастазов – 61 больных (73,5%) мКРРПЖ. 27 пациентов (32,5%) имели метастазы в лимфатические узлы. У 13 пациентов (15,6%) по данным обследования были выявлены метастазы в нерегионарные лимфатические узлы (надключичные лимфатические узлы – 3 случая (3,6%), забрюшинные лимфатические узлы – 5 случаев (6,0%), печень – 2 случая (2,4%), легкие – 3 случая (3,6%).

Ведущими симптомами заболевания были общая слабость и болевой синдром. Все пациенты были разделены на 3 группы по наличию и выраженности симптомов: 1) нет симптомов или слабо выраженные симптомы (слабость) – 37 (44,6%); 2) умеренные симптомы – 34 (41,0%); 3) выраженные симптомы – 12 (14,4%). Пациенты, имеющие болевой синдром, купирующийся приемом ненаркотических анальгетиков, были отнесены к группе больных с умеренными симптомами. Пациенты, требовавшие назначения анальгетиков опиоидного ряда, были отнесены к пациентам с выраженной симптоматикой. Распределение пациентов по группам представлено в табл. 1.

Таблица 1 – Распределение больных в зависимости от наличия и степени выраженности симптомов заболевания

Симптомы заболевания	Количество больных	%
Нет симптомов или слабо выраженные симптомы	38	45,8
Умеренные симптомы	33	39,8
Выраженные симптомы	12	14,4
Всего	83	100

В исследование были включены пациенты, имевшие статус по шкале ECOG от 0 до 2. Двадцать пациентов (24,1%) имели первичный статус по шкале ECOG 0, пятьдесят пациентов (60,24%) имели статус по шкале ECOG, равный 1, 13 пациентов (15,66%) до начала исследования имели статус по ECOG 2.

Все пациенты были подвергнуты либо медикаментозной, либо хирургической кастрации, либо сочетанию хирургической и медикаментозной кастрации. Показаниями для проведения кастрационной терапии являлись местно-распространенный и метастатический рак предстательной железы, а также клинический рецидив рака простаты после проведенного хирургического (радикальная простатэктомия, Hi-Fu-терапия (высокоинтенсивная ультразвуковая абляция предстательной железы), брахитерапия) или лучевого лечения.

44 пациента (53%) получали предшествующую терапию: 15 больным (18%) выполнялась радикальная простатэктомия (РПЭ), дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) была проведена 15 больным (18%), радикальная простатэктомия в сочетании с дистанционной лучевой терапией проводилась в 5 случаях (6%), в 2 случаях (2,4%) пациенты были подвергнуты брахитерапии и 7 больным (8,43%) выполнялся сеанс высокоинтенсивной ультразвуковой абляции предстательной железы (Hi-Fu-терапия).

Медикаментозная кастрация с применением агонистов или антагонистов ЛГРГ проводилась 13 больным (15,6%), хирургическая кастрация была выполнена 3 больным (3,6%). Максимальная андрогенная блокада с применением агонистов или антагонистов, или хирургической кастрации и антиандрогенов проводилась 64 больным (77,1%). Монотерапия антиандрогенами проводилась 3 больным (3,6%) (данном больным незадолго до установления кастрационной рефрактерности была выполнена хирургическая кастрация, не возымевшая терапевтического эффекта). Всем больным проводилась модификация гормонального лечения при появлении признаков прогрессирования, заключающаяся в замене, или отмене, или

добавлении антиандрогенов. Терапия эстрогенами, как модификация гормонального лечения, проводилась у 4 больных (4,8%), терапии октреотидом до установления кастрационной рефрактерности не проводилось.

Средняя длительность ответа на кастрационную терапию с момента установления диагноза рака простаты до развития кастрационной рефрактерности составила $43,8 \pm 7,8$ (2–147) месяца.

На рис. 1 представлена диаграмма распределения частоты длительности ответа на терапию.

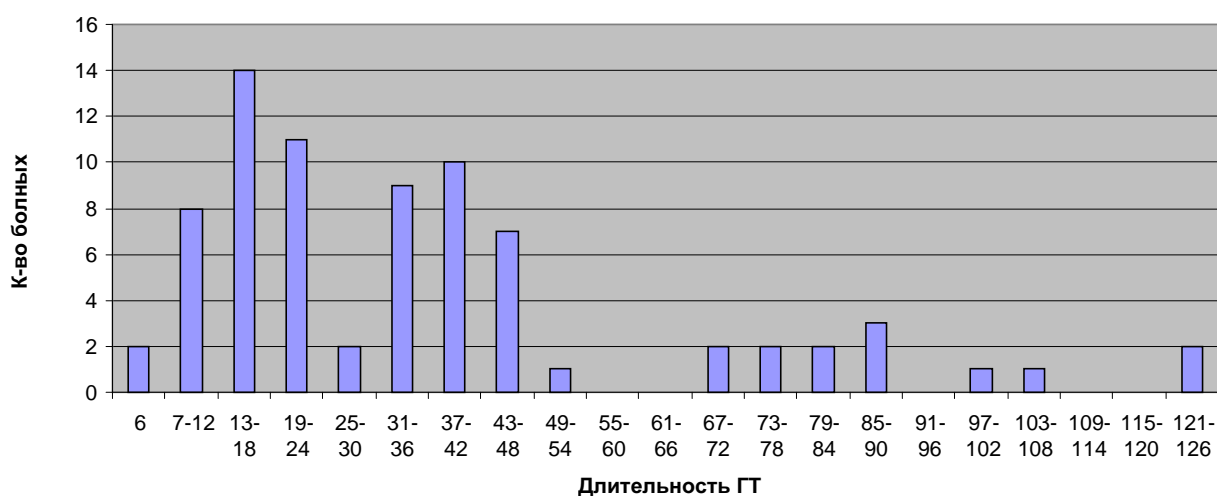


Рисунок 1 – Длительность ответа на ГТ в месяцах

Из диаграммы видно, что основная масса ответа на кастрационную терапию лежит в пределах 7 – 48 месяцев с двумя пиками. Первый пик наблюдается в течение одного года до двух лет, второй – от 30 месяцев до 4 лет. Более длительные сроки ответов единичны и могут достигать до 12 лет.

Средний возраст больных мКРРПЖ составил $70,9 \pm 1,6$ (48–83) года. Средняя продолжительность жизни больных мКРРПЖ от даты регистрации диагноза составила 81 месяц, средняя продолжительность жизни больных мКРРПЖ от даты установления кастрационной резистентности составила $29,3 \pm 2,6$ (11–62) месяцев. Средняя продолжительность жизни больных мКРРПЖ от начала лечения мКРРПЖ составила $25,2 \pm 2,3$ (8,1–60,9) месяца.

Основные исходные характеристики больных КРРПЖ представлены в табл. 2.

Таблица 2 – Исходные характеристики больных мКРРПЖ

Параметры	Всего 83 больных
Средний возраст, годы	70,9 ±1,6 (48-83)
Время от установления диагноза РПЖ до развития кастрационной резистентности, месяцы	51±3,2 (2-157)
Стадия заболевания (на момент установления диагноза РПЖ):	
1 стадия	0 (0%)
2 стадия	9 (10,8%)
3 стадия	69 (83,1%)
4 стадия	5 (6,1%)
Глисон <8	33 (39,8%)
Глисон ≥ 8	50 (60,2%)
Статус ECOG:	
ECOG 0	20 24,1%
ECOG 1	50 60,24%
ECOG 2	13 15,66%
Средний уровень ПСА, нг/мл	218,8 ± 40,4 (4,9-2130)
Средний уровень гемоглобина, г/л	128,5 ± 3,3 (83-157)
Средний уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ), Ед/л	279,0 ± 26,8 (151,7-955,4)
Средний уровень щелочной фосфатазы (ЩФ), Ед/л	145,7 ± 28,5 (46,5-755,6)
Локализация отдаленных метастазов:	
- кости скелета	50 (60,2%)
- лимфатические узлы	24 (28,9%)
- другие органы	13 (15,6%)
Предшествующее лечение:	
Радикальная простатэктомия	15 (18,0 %)
Дистанционная лучевая терапия	15 (18,0 %)
Простатэктомия + дистанционная лучевая терапия	5 (6,0 %)
Брахитерапия	
Высокоинтенсивная ультразвуковая абляция предстательной железы	2 (2,4 %)
	7 (8,4 %)
Наличие симптомов заболевания:	
-Да	46 (55,4%)
-Нет	37 (44,6%)

После проведения гормональной терапии у 72 больных (86,7%) уровень ПСА снизился. Снижение составило от 4,2% до 99,8%, среднее значение составило 82%. У 11 больных (13,3%) уровень ПСА увеличился от 15% до 439%.

Во время анализа данных историй болезни было получено, что течение мКРРПЖ у больных, включенных в исследование, сопровождалось следующими осложнениями:

- компрессия спинного мозга с формированием нижнего парапареза (n=4);
- нарушение оттока мочи ввиду компрессии мочевых путей, потребовавшие оперативного вмешательства (пункционной нефростомии одно- или двусторонней, троакарной цистостомии) или установки постоянного уретрального катетера (n=15);
- уретроректальный свищ, потребовавший выполнения троакарной цистостомии (n=4).

Виды и частота осложнений представлены в табл. 3.

Таблица 3 – Осложнения рака предстательной железы

Вид осложнений		Частота развития абс., (%)
Обструкция мочевых путей, потребовавшая коррекции	Блок мочеточника (двусторонняя нефростомия)	10 (12,0%)
	Цистостомия	4 (4,81%)
	Постоянный катетер	1 (1,2%)
	Всего	15 (18,0%)
Формирование свищей	Уретроректальный свищ	1 (1,2%)
Компрессия спинного мозга	Нижний парапарез	4 (4,81%)
	Всего	20 (24%)

Во время анализа сопутствующих заболеваний выявлено, что 37 больных (44,57%) страдало сердечно-сосудистой патологией (артериальная гипертензия,

ишемическая болезнь сердца, атеросклероз крупных сосудов), у трех пациентов (3,6%) имелся сахарный диабет 2 типа, требующий назначения гипогликемической терапии. Один пациент (1,2%) страдал хроническим вирусным гепатитом С, не сопровождавшимся изменениями в биохимическом анализе крови. Один пациент (1,2%) страдал бронхиальной астмой. У одного пациента (1,2%) в анамнезе был почечно-клеточный рак, по поводу чего ему была выполнена нефрэктомия справа, при этом во время лечения данных о рецидиве заболевания получено не было. Выраженных изменений почечной функции у пациентов выявлено не было, в том числе и у пациента после перенесенной нефрэктомии. У всех пациентов сопутствующие заболевания были компенсированы медикаментозно.

2.2 Методы обследования больных мКРРПЖ

База данных составлялась на основе историй болезни и амбулаторных карт пациентов, получавших терапию мКРРПЖ в стационарных или амбулаторных условиях. В нее включались такие параметры, паспортные данные, анамнез жизни и заболевания, результаты физикального обследования и объективных методов исследования.

Кастрационная рефрактерность у пациентов устанавливалась согласно критериям, определенным в рекомендациях европейского общества урологов (EAU): кастрационный уровень тестостерона (менее 50 нг/дл или 1,7 нмоль/л) плюс

– повышение уровня ПСА в трех измерениях с интервалом более 1 недели с двумя 50% повышениями выше надира при уровне ПСА более 2 нг/мл
или

– радиологическое прогрессирование (появление двух и более костных очагов или увеличение размера измеряемых очагов согласно критериям ответа солидных опухолей (RECIST)).

Перед началом терапии оценивались основные показатели общего и биохимического анализов крови, уровень ПСА, проводилось радиоизотопное исследование костей скелета, а также мультиспиральная компьютерная

томография (МСКТ) или рентгенография органов грудной клетки, МСКТ органов брюшной полости и магнитно-резонансная томография (МРТ) органов малого таза для оценки распространенности опухолевого процесса. В случае невозможности выполнения данных исследований проводилось ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и забрюшинного пространства. Все пациенты перед началом лечения проконсультированы терапевтом и другими сторонними специалистами в зависимости от характера и объема сопутствующей патологии.

Контрольное лабораторное обследование больных, получавших терапию абиратероном ацетатом, проводилось каждые 14 дней и включало в себя оценку показателей общего и биохимического анализов крови, электрокардиографический (ЭКГ)-контроль. Учитывая вероятность усугубления течения артериальной гипертензии на фоне приема терапии, пациенты самостоятельно дважды в день контролировали артериальное давление, а также оценивали отечность нижних конечностей. Контрольное посещение врача осуществлялось каждый месяц.

Оценка токсичности терапии таксотером проводилось через 7 дней после проведенного сеанса химиотерапии и включало в себя общий и биохимический анализ крови для исключения развития миелотоксичности и гепатотоксичности. Перед каждым новым курсом проводилось полное обследование больного для определения возможности проведения химиотерапии.

Оценка эффективности лечения проводилась посредством ежемесячного определения уровня ПСА, раз в квартал проводилась остеосцинтиграфия, рентгенография органов грудной клетки или МСКТ органов грудной клетки, а также МСКТ органов брюшной полости и МРТ органов малого таза. Прирост уровня ПСА в течение первых трех месяцев лечения не расценивался как неэффективная терапия.

Целевыми очагами являлись очаги в лимфатических узлах и мягких тканях. Оценка опухолевых очагов в лимфатических узлах, а также других внутренних органах и мягких тканях проводилась согласно установленным критериям RECIST (ссылка): очаги в мягких тканях по данным МСКТ или МРТ должны быть

не менее 10 мм и не менее 20 мм по данным УЗИ и поддаваться точному измерению; очаги в лимфатических узлах должны поддаваться точному измерению, измеряться по короткой оси и быть не менее 15 мм. Очаги в костях оценивались по их количеству и не оценивались по размеру, бластические очаги оценке не подвергались. Очаги в костях не считались целевыми даже при наличии мягкотканного компонента.

Исходная сумма диаметров всех целевых очагов (продольная ось либо вертикальная ось для лимфоузлов) применялась в качестве контрольного значения при оценке прогрессирования заболевания. Все остальные очаги или пораженные участки расценивались в качестве «нецелевых очагов».

2.3 Методы лечения и критерии оценки его эффективности у больных мКРРПЖ

Все пациенты, включенные в исследования, получали терапию абиратероном ацетатом и доцетакселом на фоне продолжающейся кастрационной терапии с учетом рекомендованной дозировки и кратности. Дизайн исследования подразумевал распределение больных на две группы в зависимости от последовательности назначения препаратов. В первую группу были включены больные, получавшие сначала химиотерапию препаратом доцетаксел (Д), затем – гормональную терапию второй линии абиратероном ацетатом (А), схема Д-А. Вторая группа больных сначала получала гормональную терапию второй линии абиратероном ацетатом, затем – химиотерапию препаратом доцетаксел, схема А-Д.

Лечение указанными препаратами проводилось согласно стандартным схемам, рекомендованным при мКРРПЖ:

– доцетаксел 75 мг/м^2 внутривенно капельно в 1 день+ преднизолон 10 мг/сут внутрь ежедневно, каждый 21 день;

– абиратерон 1000 мг/сут внутрь + преднизолон 10 мг/сут внутрь ежедневно курсом 30 дней.

В табл. 4 приведены исходные характеристики больных для обеих групп.

Таблица 4 – Исходные характеристики больных мКРРПЖ

Параметры	Схема Д-А	Схема А-Д
Всего больных	41	42
Средний возраст, годы	71,2±2,0 (48-80)	70,5±2,6 (58-83)
Время от установления диагноза РПЖ до развития кастрационной резистентности, месяцы	51,2±10,4 (4,1-157)	51,7±12,9 (2,1-151)
Стадия заболевания (на момент установления диагноза РПЖ):		
1 стадия	0 (0%)	0 (0%)
2 стадия	5 (12,2%)	4 (9,5%)
3 стадия	34 (82,9%)	35 (83,3%)
4 стадия	2 (4,9%)	3 (7,2%)
Глисон < 8	16 (39,0%)	17 (40%)
Глисон ≥ 8	25 (61,0%)	25 (60%)
Статус ECOG:		
ECOG 0	12 (29,3%)	8 (19,0%)
ECOG 1	22 (53,6%)	28 (66,6%)
ECOG 2	7 (17,1%)	6 (14,4%)
Средний уровень ПСА, нг/мл	221,4 ± 40,4 (4,9-2130)	303,4 ± 163,7 (4,9-1810)
Средний уровень гемоглобина, г/л	132,2 ± 4,7 (83-157)	125,9 ± 4,7 (98-152)
Средний уровень ЛДГ, Ед/л	259,9 ± 39,9 (151,7-955,4)	297,8 ± 35,6 (181,2-600,1)
Средний уровень ЩФ, Ед/л	139,0 ± 30,9 (53,2-439,6)	131,4 ± 29,2 (46,2-413,7)
Локализация отдаленных метастазов:		
– кости скелета	24 (58,5%)	26 (61,9%)
– лимфатические узлы	11 (26,8%)	13 (30,0%)
– в другие органы	6 (14,6%)	7 (16,7%)
Предшествующее лечение:		
Простатэктомия	<u>9 (21,95%)</u>	6 (14,28%)
Дистанционная лучевая терапия	<u>7 (17,0%)</u>	8 (19,04%)
Простатэктомия + дистанционная лучевая терапия	<u>3 (7,31%)</u>	2 (4,76%)
Брахитерапия	<u>1 (2,4%)</u>	1 (2,38%)
Ni-fu	<u>7 (17,0%)</u>	0 (0%)
Наличие симптомов заболевания:		
– Да	21 (51,2%)	25 (59,5%)
– Нет	20 (48,8%)	18 (40,5%)

Группы пациентов, включенных в исследование, достоверно не различались по исходным характеристикам ($p < 0,05$).

Все пациенты накануне предшествующей химиотерапии препаратом доцетаксел получали премедикацию с целью уменьшения выраженности реакции гиперчувствительности и снижения эметогенного эффекта согласно рекомендациям:

- дексаметазон 8 мг или любой другой глюкокортикостероид в аналогичной дозе за 12 часов, за 2 часа и непосредственно перед введением химиопрепарата;
- омепразол в дозировке 20 мг или любой другой ингибитор H^+K^+ -АТФ-азы в аналогичной дозе непосредственно перед введением химиопрепарата;
- тавегил в дозе 2 мг либо другой блокатор гистаминовых H_1 -рецепторов в эквивалентной дозе непосредственно перед введением химиопрепарата;
- церукал в дозе 10 мг либо другой блокатор допаминовых рецепторов в эквивалентной дозе непосредственно перед введением химиопрепарата.

Отдаленные результаты лечения оценивались по общей выживаемости, расчет которой производился от даты начала терапии мКРРПЖ до смерти больного либо до даты последнего контрольного осмотра.

Непосредственная эффективность лечения оценивалась по следующим параметрам:

- выживаемость без ПСА-прогрессирования оценивалась от даты начала терапии до даты ПСА-прогрессирования или до даты последнего контрольного осмотра. ПСА-прогрессирование оценивалось согласно критериям Prostate Cancer Working Group 2 (PCWG 2) – рабочей группы по проведению клинических исследований по раку предстательной железы, созданной для стандартизации критериев прогрессирования мКРРПЖ и возможности совместить результаты различных исследований. Изолированное повышение ПСА в первые 3 месяца лечения, не сопровождающееся клиническим или радиологическим прогрессированием, не расценивалось как прогрессирование болезни и не являлось показанием для отмены терапии;
- выживаемость без радиологического прогрессирования оценивалась от даты начала терапии до даты радиологического прогрессирования по критериям PCWG2 или до даты последнего контроля больного;

– выживаемость без прогрессирования – рассчитывалась от даты начала лечения до даты прогрессирования заболевания или смерти больного от прогрессирования РПЖ или последней явки больного;

– частота ПСА-ответа определялась на основе количества пациентов, у которых удалось достичь снижения уровня ПСА на 50% и более на фоне проводимой терапии;

– частота объективного эффекта (полный ответ, частичный ответ, стабилизация заболевания, прогрессирование заболевания) определялась в виде процента пациентов, соответствующих критериям ответа на проводимую терапию, согласно критериям ответа солидных опухолей (RECIST). У пациентов с неизмеряемыми очагами неполный ответ расценивался как стабилизация заболевания, а при сочетании измеряемых и неизмеряемых очагов определялся суммарный ответ на лечение, полученный на фоне терапии. Объективный ответ у пациентов, имевших только костные очаги, регистрировался или в виде стабилизации заболевания, или как прогрессирование в случае появления двух и более очагов после проведения 12-недельной терапии. Оценка объективного ответа представлена в табл. 5, 6, 7.

Таблица 5 – Оценка объективного ответа по критериям RECIST при измеряемых опухолевых очагах

Оценка целевых очагов	Определение ответа
Полный объективный ответ (ПОО)	Исчезновение всех целевых очагов
Частичный объективный ответ (ЧОО)	Снижение суммы максимальных размеров целевых очагов не менее, чем на 30% по отношению к исходной сумме максимальных размеров
Прогрессирование заболевания (ПЗ)	Увеличение суммы максимальных размеров целевых очагов не менее, чем на 20% по отношению к исходной сумме максимальных размеров, зарегистрированное с момента начала терапии, или появление одного и более новых очагов
Стабилизация заболевания (СЗ)	Отсутствие достаточного сокращения опухоли, достаточное для констатации ЧОО, и отсутствие достаточного увеличения для констатации ПЗ в сравнении с наименьшей суммой максимальных размеров с момента начала лечения

Таблица 6 – Оценка объективного ответа по критериям RECIST при неизмеряемых опухолевых очагах

Оценка нецелевых очагов	Определение ответа
Полный объективный эффект (ПОО)	Исчезновение всех нецелевых очагов и нормализация концентрации опухолевых маркеров
Неполный объективный эффект/стабилизация заболевания (СЗ)	Неизменность одного или более нецелевых очагов и/или сохранение концентраций опухолевых маркеров выше границы нормы
Прогрессирование заболевания (ПЗ)	Появление одного или более новых очагов и/или несомненное прогрессирование существующих нецелевых очагов

Таблица 7 – Критерии суммарной оценки объективного ответа

Целевые очаги	Нецелевые очаги	Новые очаги	Суммарный ответ
полный ответ	полный ответ	нет	полный ответ
полный ответ	неполный ответ/ стабилизация	нет	частичный ответ
частичный ответ	отсутствие прогрессирования	нет	частичный ответ
стабилизация	отсутствие прогрессирования	нет	стабилизация
прогрессирование	не имеет значения	да или нет	прогрессирование
не имеет значения	прогрессирование	да или нет	прогрессирование
не имеет значения	не имеет значения	да	прогрессирование

Клинический эффект проводимой терапии регистрировался в случае уменьшения выраженности болевого синдрома при его наличии, что оценивалось субъективно самим пациентом, а также при объективном снижении потребления обезболивающих препаратов пациентами с умеренной симптоматикой. Для пациентов с выраженной симптоматикой клиническим эффектом считался или переход с наркотических анальгетиков на ненаркотические, или снижение потребления обезболивающих препаратов. Снижение баллов по шкале ECOG также расценивалось, как клинический эффект от проводимой терапии.

Прогрессирование на фоне проводимого лечения также оценивалось согласно критериям PCWG-2:

– ПСА-прогрессирование регистрировалось в случае увеличения уровня ПСА на 25% или ≥ 2 нг/мл, относительно минимального значения, зарегистрированного в ходе исследования либо при отсутствии данных о минимальном уровне относительно уровня ПСА до начала лечения через 12 недель от начала лечения. Изолированный прирост ПСА в первые 3 месяца не расценивался как прогрессирование;

– радиологическое прогрессирование регистрировалось в случае появления минимум одного из признаков:

– прогрессирование метастатических очагов во внутренних органах, лимфатических узлах и в мягких тканях согласно критериям RECIST определялось в качестве увеличения суммы максимальных размеров очагов минимум на 20% относительно минимальной суммы, определенной в начале лечения (сумма исходного уровня или последующая наименьшая сумма) или появление минимум одного нового очага. Прогрессирование, выявленное при первом контрольном обследовании, подтверждалось вторым исследованием через 6 недель и более. Все изменения, происходившие в мягких тканях и лимфатических узлах, оценивались отдельно. Появление новых множественных мелких очагов также оценивалось как новый очаг. В качестве даты прогрессирования выбиралась дата первого исследования, выявившего изменения;

– прогрессирование костных метастазов определялось при появлении двух и более новых очагов через 3 месяца после начала. Данное прогрессирование обязательно подтверждалось контрольным исследованием минимум через 6 недель. В качестве даты прогрессирования выбиралась дата первого исследования, выявившего изменения.

Клиническим прогрессированием являлось прогрессирование, выраженное в виде субъективного ухудшения состояния – появление слабости, появление или усиление болевого синдрома, развитие костных осложнений. Объективной оценкой служило увеличение потребления ненаркотических анальгетиков на 100% и более относительно исходного уровня или переход к наркотическим

анальгетикам. Для пациентов, исходно требовавших обезболивания наркотическими анальгетиками, клиническим прогрессированием считалось необходимость увеличения дозы препарата минимум на 33% относительно исходного уровня. Появление осложнений, связанных с костными метастазами, таких как патологический перелом, компрессия спинного мозга, а также проведение лучевой терапии или хирургического лечения на костях также расценивалось как клиническое прогрессирование.

Исходя из существующих рекомендаций, терапия отменялась при регистрации радиологического или клинического прогрессирования. В случае наличия только ПСА-прогрессирования терапия отменялась или на усмотрение лечащего врача, или же по настойчивой просьбе пациента, не желавшего продолжать терапию на фоне прогрессивно нарастающего уровня ПСА. В некоторых случаях причиной отмены становилось непереносимость препарата или развитие выраженных токсических явлений, не позволяющих продолжать лечение.

2.4 Методы оценки нежелательных явлений и способы их коррекции при лечении больных мКРРПЖ

В качестве нежелательного явления расценивались явления, развившиеся или нараставшие со дня первого применения лекарственного препарата или после него и в течение первых 30 дней со дня последнего применения препарата.

Как серьезное нежелательное явление расценивалось такое явление, которое удовлетворяло данным критериям:

- представляет угрозу для жизни или приводит к смерти
- приводит к госпитализации пациента в стационар или увеличивает сроки госпитализации
- стойко или значительно нарушает работоспособность или приводит к инвалидности.

Выраженность нежелательных явлений оценивалась в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и

терминологическими критериями распространенных нежелательных явлений, разработанными Национальным институтом рака США (NCI-CTCAE), версия 4.0. Критерии миелотоксичности согласно рекомендациям Национального института рака в США, представлены в табл. 8.

Таблица 8 – Критерии миелотоксичности Национального института рака США

Степень	Нейтрофилы	Гемоглобин	Тромбоциты
Степень 1	<2000-1500 на мкл	<120-100 г/л	<150 000-75 000 на мкл
Степень 2	<1500-1000 на мкл	<100-80 г/л	<75 000-50 000 на мкл
Степень 3	<1000-500 на мкл	<80-65 г/л	<50 000-25 000 на мкл
Степень 4	<500 на мкл	<65 г/л	<25 000 на мкл

Под фебрильной нейтропенией согласно критериям Американского общества инфекционных заболеваний понималось однократное повышение температуры тела до 38,3 С и выше или же двукратное повышение температуры тела до 38 С, сопровождающееся зарегистрированным снижением нейтрофилов менее 500 клеток в микролитре.

Все пациенты с фебрильной нейтропенией получали системную антибиотикотерапию препаратами широкого спектра действия (амоксиклав 1000 мг 2 раза в сутки). Больным с тяжелой нейтропенией и тканевой инфекцией проводилась терапия колониестимулирующими факторами (КСФ) для увеличения образования и созревания гранулоцитов. У пациентов с наличием факторов риска развития нейтропении и осложнений, с ней связанных, проводилось профилактическое введение КСФ. Факторами риска считался пожилой возраст старше 65 лет, низкий резерв костного мозга (абсолютное число нейтрофилов менее 1500 клеток в микролитре), то есть при облучении более 20% костного мозга, вирус иммунодефицита, эпизоды фебрильной нейтропении. Введение КСФ проводилось до стойкого увеличения абсолютного числа нейтрофилов до 10 тысяч.

В случае развития токсических явлений проводилась редукция дозы препарата на 20% от исходной стандартной дозы. В табл. 9 представлены

принципы снижения дозы препарата при развитии токсических эффектов. Для оценки необходимости уменьшения дозы применялись результаты исследований, выполненные накануне каждого нового цикла терапии, когда чаще всего отмечалась нормализация основных показателей.

Таблица 9 – Дозовые уровни, установленные для изменения доз доцетаксела и абиратерона

Препарат	Доцетаксел	Абиратерон
Стандартная доза	75 мг/м ²	1000 мг
Первое снижение дозы	60 мг/м ²	800 мг
Второе снижение дозы	45 мг/м ²	600 мг

При развитии токсичности легкой степени (1-2 степень) проводилась дополнительная поддерживающая терапия, на фоне которой токсические явления купировались и не возникало необходимости в редукации дозы или отмены лечения. В случае развития токсичности тяжелой степени (3 степень и выше) лечение прерывалось до снижения уровня токсичности до 1 уровня, после чего возобновлялось с применением препарата в полной дозе. При регистрации рецидива токсичности лечение прекращалось до коррекции токсичности до приемлемого уровня, а лечение возобновлялось с коррекцией дозы до 1 уровня снижения. В случае повторного развития токсичности, несмотря на проводимую коррекцию, лечение прерывалось и возобновлялось с применением препарата до 2 уровня снижения дозы. При неэффективности проводимых мероприятий и сохранения уровня токсичности препарат отменялся.

Лечение не прерывалось более чем на три недели из-за возможности прогрессирования заболевания на фоне отмены терапии и диктовал необходимость контрольного обследования.

2.5 Методы статистической обработки материала

На основе 83 историй болезни и амбулаторных карт пациентов с кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы была составлена база данных.

База данных составлялась с помощью созданного кодификатора, позволившего стандартизировать информацию о больных, и внести ее в электронные таблицы EXCEL.

Анализ результатов исследования проводился с применением стандартных статистических методов и с использованием статистической программы “SPSS 24.0 for Windows”.

Оценка результатов лечения больных проводилась на 01.03.2017 г.

Анализ кривых выживаемости проводился с помощью метода Kaplan-Meier, кривые выживаемости сравнивались при помощи метода log-rank.

Медиана времени до соответствующего события рассчитывалась с двусторонними 95% доверительными интервалами (ДИ). Достоверность различия средних для типа распределения, отличного от нормального, и для малых выборок оценивалась с помощью непараметрических критериев – медианного, Mann-Whitney U-test.

При помощи критерия χ^2 сравнивались больные, характеристики опухоли и распространенность заболевания, а также достоверность различий частот в изучаемых признаках, производился расчет точного критерия Фишера для малых выборок.

Линейная связь оценивалась посредством применения коэффициента корреляции рангов Spearman и критерия корреляции Пирсона. Модель Cox использовалась для выявления значимых для выживаемости факторов. Достоверными считались различия с вероятностью не менее 95% ($p < 0,05$).

ГЛАВА 3. БЛИЖАЙШИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ МКРРПЖ

3.1 Эффективность и токсичность схем лекарственного лечения

с использованием доцетаксела и абиратерона ацетата

3.1.1 Эффективность схем лекарственного лечения с использованием доцетаксела и абиратерона ацетата

Терапия по схеме доцетаксел-абиратерон. Применялась у 41 больного.

1). *Доцетаксел 75 мг/м² внутривенно в 1 день + преднизолон 5 мг/сут. внутрь 2 раза ежедневно, курсом каждый 21 день.*

Средняя продолжительность лечения доцетакселом составила 6,5 месяцев, медиана - 5,1 месяца, среднее число курсов терапии – $9,3 \pm 1,4$ (1–20). Снижение уровня ПСА наблюдалось у 35 пациентов (85,4%). Среднее значение максимального снижения уровня ПСА при терапии доцетакселом составило $51,4 \pm 5,1\%$ (5,3–99). Снижение уровня ПСА $\geq 50\%$ отмечено у 18 из 41 больных (43,9%), при этом среднее количество курсов терапии при наличии ПСА-ответа составило – $9,7 \pm 1,6$ (4–20), при отсутствии ПСА-ответа – $7,0 \pm 0,9$ (1–12).

2). *Абиратерон ацетат 1000 мг/сут. внутрь + преднизолон 10 мг/сут. внутрь ежедневно курсом 30 дней.*

Применялся после проведения лечения доцетакселом.

Средняя продолжительность лечения абиратероном составила $15,7 \pm 3,58$ (3–48), медиана 12,2 месяца. Снижение уровня ПСА наблюдалось у 35 пациентов (83,3%). Среднее значение максимального снижения уровня ПСА при терапии абиратероном составило $63,6 \pm 8,4\%$ (3,6–99). Снижение уровня ПСА $\geq 50\%$ отмечено у 24 из 41 больных (58,5%), при этом среднее количество курсов терапии при наличии ПСА-ответа составило – $17,0 \pm 4,3$ (3–48), при отсутствии ПСА-ответа – $8,1 \pm 1,9$ (3–26).

Терапия по схеме абиратерон ацетат-доцетаксел. Применялась у 42 больных.

1) *Абиратерон ацетат 1000 мг/сут. внутрь + преднизолон 10 мг/сут. внутрь ежедневно курсом 30 дней.*

Средняя продолжительность лечения абиратероном составила $12,2 \pm 2,48$ (3–32) месяцев, медиана - 8,6 месяцев. Среднее значение максимального снижения уровня ПСА при терапии абиратероном составило $61,7 \pm 7,2\%$ (13–99). Снижение уровня ПСА $\geq 50\%$ отмечено у 23 из 42 больных (54,6%), при этом среднее количество курсов терапии при наличии ПСА-ответа составило – $13,1 \pm 2,3$ (4–32), при отсутствии ПСА-ответа – $12,3 \pm 4,2$ (9–22).

2) Доцетаксел 75 мг/м² внутривенно в 1 день + преднизолон 5 мг/сут. внутрь 2 раза ежедневно, курсом каждый 21 день.

Средняя продолжительность лечения доцетакселом составила 6,1 месяцев, медиана – 6,0 месяцев, среднее число курсов терапии – $8,6 \pm 1,02$ (1–28). Среднее значение максимального снижения уровня ПСА при терапии доцетакселом составило $26,2 \pm 9,2\%$ (0–89). Снижение уровня ПСА $\geq 50\%$ отмечено у 12 из 42 больных (28,5%), при этом среднее количество курсов терапии при наличии ПСА-ответа составило – $8,46 \pm 2,6$ (1–28), при отсутствии ПСА-ответа – $6,6 \pm 4,8$ (4–16).

Среднее время до прогрессирования для доцетаксела составило:

- до ПСА-прогрессирования при применении в первую очередь – 6,9 месяцев;
- до ПСА-прогрессирования при применении во вторую очередь – 4,5 месяцев;
- до радиологического прогрессирования в первую очередь – 5,8 месяцев;
- до радиологического прогрессирования во вторую очередь – 6,2 месяца;
- до клинического прогрессирования в первую очередь – 6,3 месяцев;
- до клинического прогрессирования во вторую очередь – 7,8 месяцев;

Четыре пациента (9,71%), получавшие доцетаксел в качестве терапии первой линии, прекратили прием препарата из-за развития чрезмерной токсичности. Четыре пациента (9,52%), применявших препарат в качестве терапии второй линии, также отменили прием препарата из-за чрезмерной токсичности, при этом:

– при применении препарата в первую очередь отмена препарата из-за токсичности происходила в среднем через 6,6 месяцев;

– при применении препарата во вторую очередь отмена препарата из-за токсичности происходила в среднем через 4,5 месяца;

Среднее время до прогрессирования для абиратерона составило:

– до ПСА-прогрессирования при применении в первую очередь – 8,4 месяцев;

– до ПСА-прогрессирования при применении во вторую очередь – 9,8 месяца;

– до радиологического прогрессирования в первую очередь – 13,0 месяцев;

– до радиологического прогрессирования во вторую очередь – 16,1 месяца;

– до клинического прогрессирования в первую очередь – 14,1 месяц;

– до клинического прогрессирования во вторую очередь – 12,6 месяц;

При применении абиратерона ацетата не было зарегистрировано случаев отмены терапии.

В табл. 10 представлено среднее время прогрессирования в месяцах при различных схемах лечения.

Таблица 10 – Среднее время прогрессирования в месяцах при различных схемах лечения

Схема	Доцетаксел-Абиратерон		Абиратерон-Доцетаксел	
	Доцетаксел	Абиратерон	Абиратерон	Доцетаксел
ПСА-прогрессирование	6,9	9,8	8,4	4,5
Радиологическое прогрессирование	5,8	16,1	13,0	6,2
Клиническое прогрессирование	6,3	12,6	14,1	7,8

При анализе результатов нами было установлено, что у пациентов, получавших терапию по схеме доцетаксел-абиратерон, выживаемость до прогрессирования была достоверно выше, чем у пациентов, получавших терапию

по схеме абиратерон-доцетаксел (25,9 месяцев против 19,9 месяцев, $p=0,002$), что продемонстрировано на рис. 2.

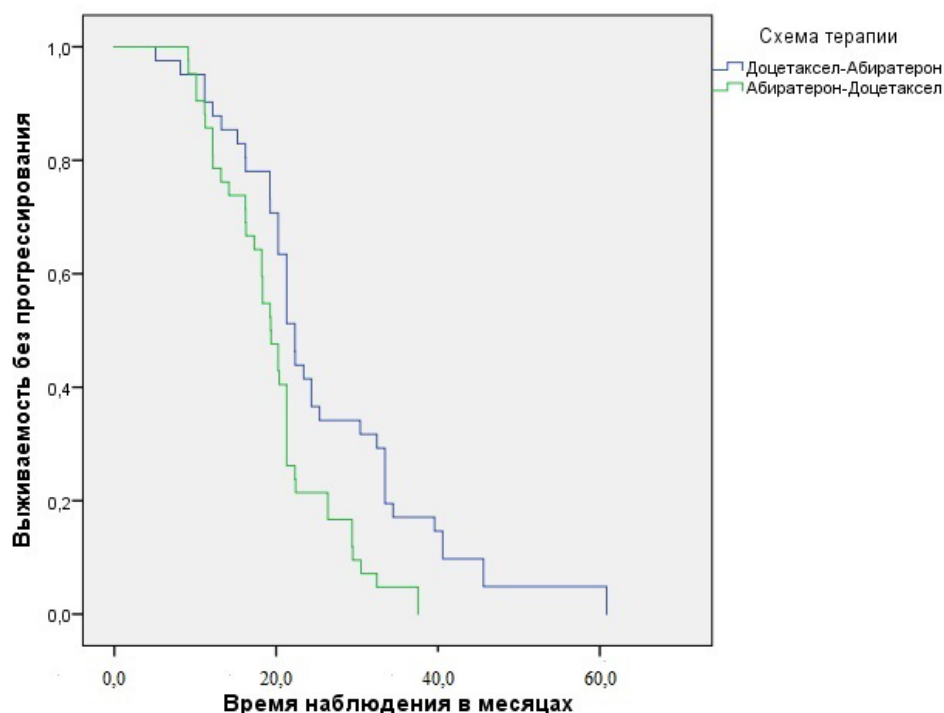


Рисунок 2 – Выживаемость до прогрессирования при различных схемах лечения

Сравнительная оценка схем лечения в зависимости от динамики уровня ПСА представлена в табл. 11. При схеме доцетаксел-абиратерон у большего числа пациентов отмечено снижение уровня ПСА на 50% и более, как и снижение ПСА более чем на 90%, однако в группе абиратерон-доцетаксел снижение ПСА более чем на 90% при приеме доцетаксела отмечено не было, хотя в группе доцетаксел-абиратерон у 9,8% пациентов было зарегистрировано данное снижение. В группе больных, получавших лечение доцетакселом, частота ПСА-ответа со значением $\geq 50\%$ была достигнута у 18 пациентов (43,9%). В группе больных, получавших доцетаксел после курса лечения абиратероном, частота ПСА-ответа со значением $\geq 50\%$ достигнута у 12 пациентов (28,6%). В группе больных, получавших лечение абиратероном, частота ПСА-ответа со значением $\geq 50\%$ была достигнута у 24 пациентов (57,1%). В группе больных, получавших абиратерон после курса лечения доцетакселом, частота ПСА-ответа со значением $\geq 50\%$ достигнута у 24 пациентов (58,5%).

Таблица 11 – Динамика уровня ПСА для различных схем лечения

Схема терапии	Препарат	Снижение ПСА < 50% (%)	Снижение ПСА ≥ 50% (%)	Снижение ПСА ≥ 90% (%)	Продолжающийся рост ПСА
Д-А	Доцетаксел	41,5 (17 чел.)	43,9 (18 чел.)	9,8 (4 чел.)	14,6 (6 чел.)
	Абиратерон	29,3 (22 чел.)	58,5 (24 чел.)	31,7 (13 чел.)	12,2 (5 чел.)
А-Д	Абиратерон	23,9 (10 чел.)	57,1 (24 чел.)	21,4 (9 чел.)	19 (8 чел.)
	Доцетаксел	50,0 (21 чел.)	28,6 (12 чел.)	-	21,4 (9 чел.)

При оценке объективного ответа было выявлено, что вне зависимости от схемы терапии полного ответа на лечение не было зарегистрировано ни у одного пациента. Частичный ответ регистрировался в 14-20% случаев и чаще встречался при терапии абиратероном, в то время как до 10% пациентов отвечало на терапию радиологическим прогрессированием. Основным же ответом на лечение являлась стабилизация онкологического процесса, которая была зафиксирована у 70-80% больных, при этом достоверной разницы в частоте объективного ответа для схем доцетаксел-абиратерон и абиратерон-доцетаксел получено не было ($p > 0,05$). В табл. 12 представлена частота объективного ответа у пациентов, получавших лечение по схеме доцетаксел-абиратерон и абиратерон-доцетаксел.

Таблица 12 – Частота объективного ответа для различных схем лечения

		Полный ответ (%)	Частичный ответ (%)	Стабилизация (%)	Прогрессирование (%)
Д-А	Доцетаксел	0	14,6 (6 чел.)	80,5 (33 чел.)	4,9 (2 чел.)
	Абиратерон	0	19,5 (8 чел.)	70,8 (29 чел.)	9,7 (4 чел.)
А-Д	Абиратерон	0	21,4 (9 чел.)	76,2 (32 чел.)	2,4 (1 чел.)
	Доцетаксел	0	16,7 (7 чел.)	73,8 (31 чел.)	9,5 (4 чел.)

На фоне проводимой терапии пациенты отмечали клиническое улучшение, заключавшееся в уменьшении или исчезновении болевого синдрома. У 46 пациентов (55,4%) до начала терапии имелся болевой синдром, требовавший назначения или ненаркотических анальгетиков (34 пациента (41,0%), или же купирующийся приемом опиоидных анальгетиков у 12 пациентов (14,4%).

В группе пациентов, получавших терапию по схеме доцетаксел-абиратерон, 21 пациент (51,2%) из 41 постоянно получал анальгетики ввиду наличия болевого синдрома. Из 14 пациентов (34,14%) с умеренной симптоматикой, 8 пациентов (57,1%) отметили уменьшение выраженности болевого синдрома, что проявилось в уменьшении дозы НПВС, при этом 3 пациентов (12,2%) на фоне лечения отказались от постоянного применения анальгетиков в виду полного и стойкого купирования болевого синдрома. В группе пациентов с выраженной симптоматикой из 7 пациентов (17,0%), исходно требовавших назначения опиоидных анальгетиков, 4 пациента (57,1%) перешли на прием неопиоидных анальгетиков. У 6 пациентов (28,57%) (3 пациента (14,3%) с умеренной симптоматикой, 3 пациента (14,3%) с выраженной симптоматикой) не наблюдалось значимых изменений в интенсивности болевого синдрома. На фоне терапии у 4 пациентов (9,75%) отмечено улучшение общего статуса по шкале ECOG.

В группе пациентов, получавших терапию по схеме абиратерон-доцетаксел, 25 пациентов (59,5%) из 42 требовали назначения наркотических или ненаркотических анальгетиков ввиду болевого синдрома. Из 20 пациентов (47,6%), исходно нуждавшихся в назначении неопиоидных анальгетиков, 11 пациентов (55,0%) отметили уменьшение болевого синдрома, что позволило уменьшить дозу регулярно принимаемых нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), у 4 пациентов (20,0%) болевой синдром был полностью купирован, и ненаркотические анальгетики были отменены. В группе пациентов с выраженной симптоматикой из 5 пациентов, нуждавшихся в наркотических анальгетиках перед началом терапии, 3 пациента (60%) перешли на прием ненаркотических анальгетиков. У 7 пациентов (28,0%) (2 пациента (8,0%) с выраженной симптоматикой, 5 пациентов (20,0%) с умеренной симптоматикой) не наблюдалось значимых изменений в интенсивности болевого синдрома. При оценке статуса ECOG у 3 пациентов (7,14%) было отмечено улучшение.

Основной причиной прекращения терапии являлось клиническое и радиологическое прогрессирование заболевания. Для абиратерона и доцетаксела вне зависимости от применяемой схемы получены сопоставимые результаты по количеству

пациентов, прекративших лечение ввиду клинического и радиологического прогрессирования. Около 20% пациентов прекратило терапию доцетакселом из-за регистрации клинического прогрессирования (19,5%–21,4%), для абиратерона аналогичный показатель колебался от 17,1% до 19%. При этом около 60% пациентов (53,7%–59,6%) прекращало принимать абиратерон в связи с радиологическим прогрессированием. При лечении доцетакселом вне зависимости от схемы 45,3%–46,4% пациентов прекращали терапию при регистрации радиологического прогрессирования. В нашем исследовании до четверти пациентов (11,9–24,4%) прекращали терапию только при прогрессировании по ПСА, отказываясь от дальнейшего приема препарата на фоне прогрессивно растущего онкомаркера. Примерно 10% пациентов, получавших терапию доцетакселом в первой или во второй линии, прекращали прием терапии ввиду развития выраженных нежелательных явлений. Случаев прекращения терапии из-за побочных эффектов при приеме абиратерона отмечено не было. На момент окончания исследования 6 пациентов (14,6%), лечившихся по схеме доцетаксел-абиратерон, продолжали проходить лечение, 5 пациентов (11,9%) продолжали терапию по схеме абиратерон-доцетаксел. В табл. 13 представлены причины прекращения терапии при различных схемах лечения.

Таблица 13 – Причины прекращения терапии при различных схемах лечения

Причина прекращения терапии	Доцетаксел-Абиратерон		Абиратерон - Доцетаксел	
	Доцетаксел	Абиратерон	Абиратерон	Доцетаксел
Прогрессирование по ПСА	10 (24,4%)	6 (14,6%)	9 (21,4%)	5 (11,9%)
Клиническое прогрессирование	8 (19,5%)	7 (17,1%)	8 (19,0%)	9 (21,4%)
Радиологическое прогрессирование	19 (46,4%)	22 (53,7%)	25 (59,6%)	19 (45,3%)
Нежелательные явления	4 (9,7%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (9,5%)
В процессе лечения на момент проведения анализа	0 (0%)	6 (14,6%)	0 (0%)	5 (11,9%)
ВСЕГО	41 (100%)	41 (100%)	42 (100%)	42 (100%)

Далее представлены клинические примеры, иллюстрирующие различную эффективность применения абиратерона и доцетаксела у пациентов с кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы.

Пациент Ч., 60 лет, в ноябре 2013 г. верифицирован рак предстательной железы T3N0M1b 5+4=9 баллов по Глиссону при уровне ПСА 100,3 нг/мл. С ноября 2013 г. по март 2014 г. проводилась гормональная терапия по схеме МАБ (агонисты ЛГРГ совместно с антиандрогенами), на фоне чего достигнут надир ПСА 4,6 нг/мл. В марте 2014 г. диагностирована кастрационная рефрактерность при уровне ПСА 108 нг/мл.

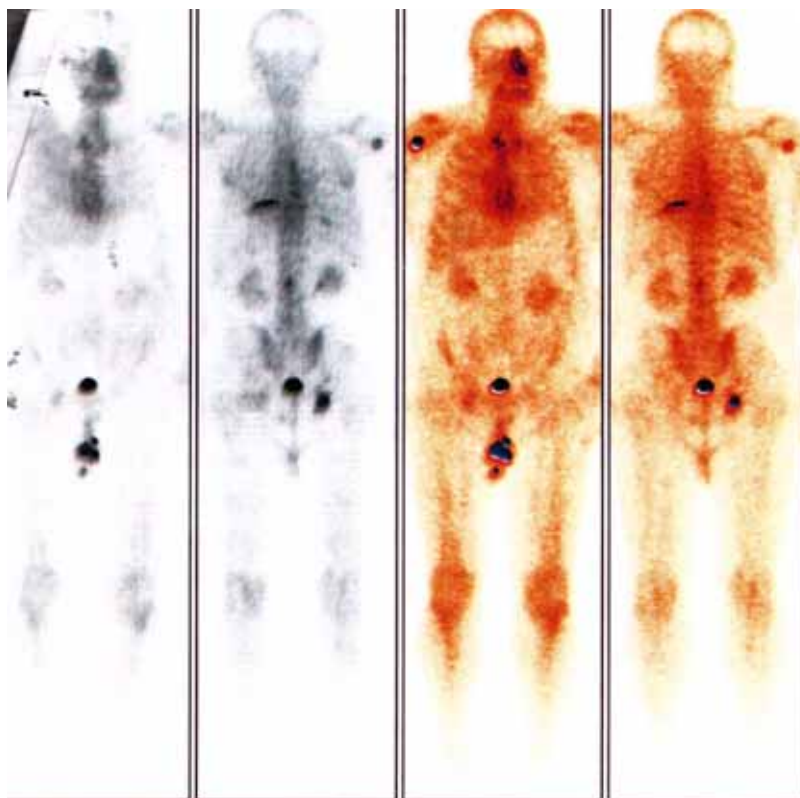


Рисунок 3 – Остеосцинтиграмма пациента перед началом химиотерапии

Начата химиотерапия доцетакселом в дозировке 75 мг/м² 1 раз в 21 день. Переносил удовлетворительно, отмечал эпизоды тошноты, рвоты. Во время терапии выявлена гепатотоксичность 1 степени в виде изолированного повышения АСТ, АЛТ, анемия 1 степени. В августе химиотерапия прекращена ввиду неэффективности – рост ПСА до 667 нг/мл, появление новых метастатических очагов, появление болевого синдрома.

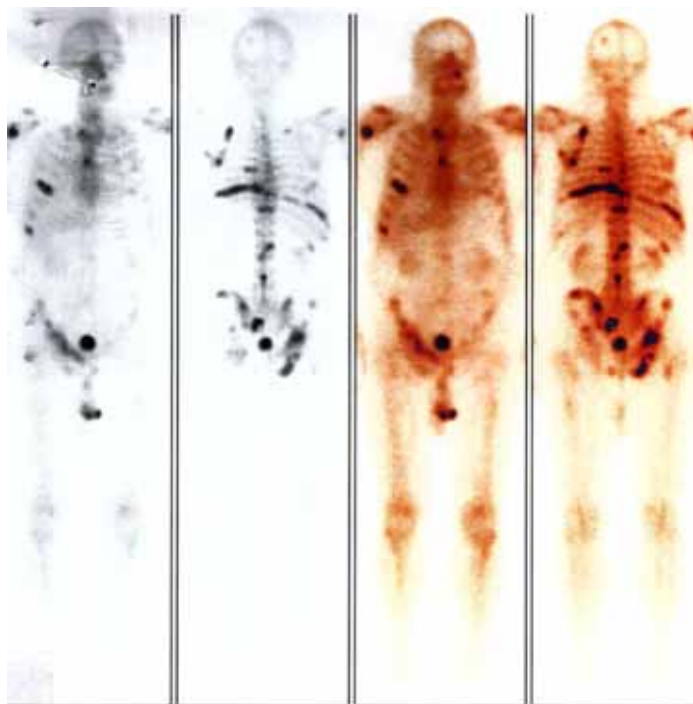


Рисунок 4 – Остеосцинтиграмма перед началом терапии абиратероном ацетатом

С августа 2014 г. по декабрь 2014 г. проводилась терапия абиратероном ацетатом, достигнуто снижение уровня ПСА до 585 нг/мл, отмечено субъективное уменьшение болевого синдрома, на фоне приема препарата отмечал появление приливов.

В декабре 2014 г. препарат отменен в связи с ростом ПСА до 715 нг/мл, увеличением объема метастатического поражения костей скелета.

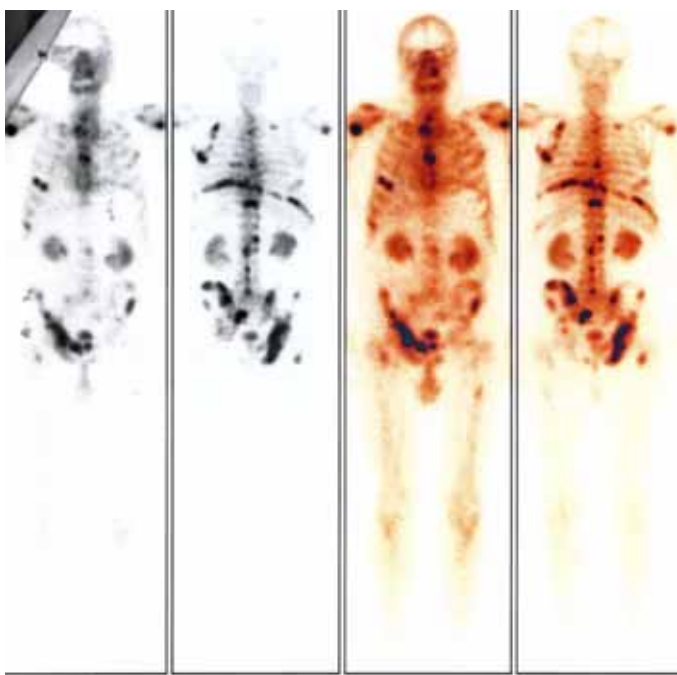


Рисунок 5 – Остеосцинтиграмма перед отменой абиратерона

От химиотерапии кабазитакселом решено воздержаться. В марте 2015 г. диагностированы множественные метастазы в печень по данным УЗИ. В июне 2015 г. пациент умер в связи с прогрессированием рака предстательной железы. Длительность терапии составила 9,1 месяца, длительность жизни от установления кастрационной рефрактерности до смерти составила 15,2 месяца.

Пациент П., 80 лет, в мае 2006 г. на фоне ПСА 200,8 нг/мл выявлен рак предстательной железы T3NxM1b 3+3=6 баллов по Глиссону. С мая 2006 г. по октябрь 2011 г. проводилась гормональная терапия – в объеме билатеральной орхэктомии с последующим переходом на МАБ в 2009 г. Надир ПСА на фоне гормональной терапии составил 56 нг/мл.

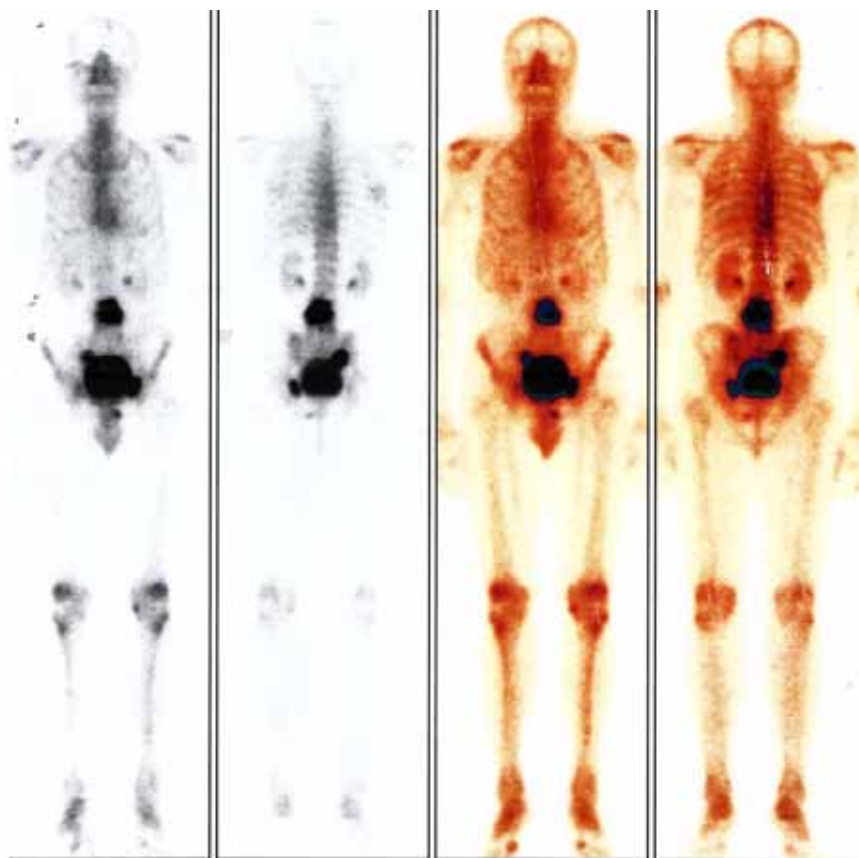


Рисунок 6 – Остеосцинтиграмма перед началом гормональной терапии

В октябре 2011 г. диагностирована кастрационная рефрактерность при уровне ПСА 90,2 нг/мл.

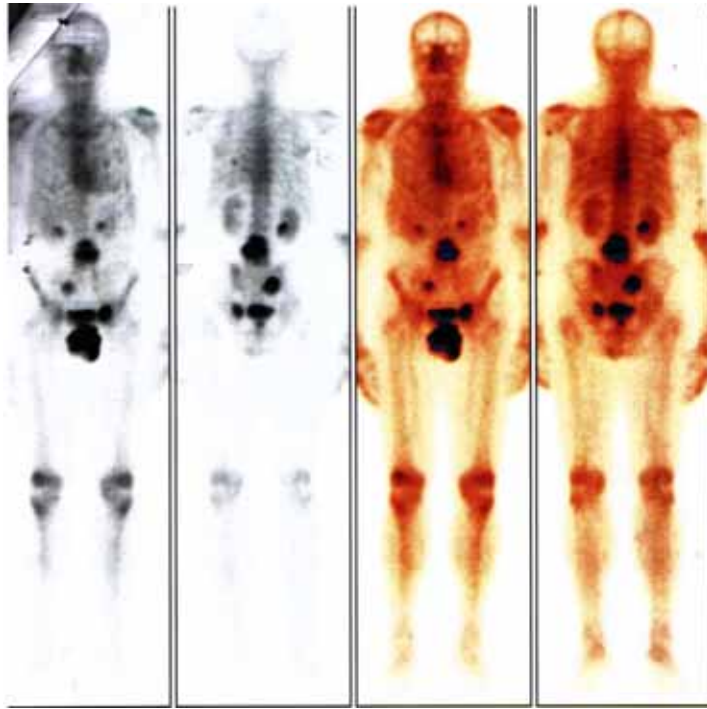


Рисунок 7 – Остеосцинтиграмма перед началом химиотерапии

С ноября 2011 г. по март 2012 г. проводилась химиотерапия доцетакселом в дозировке 75 мг/м^2 1 раз в 21 день, на фоне чего достигнуто снижение уровня ПСА до $18,2 \text{ нг/мл}$, химиотерапия отменена в связи с ростом ПСА до 30 нг/мл , побочных эффектов за время лечения не отмечено.

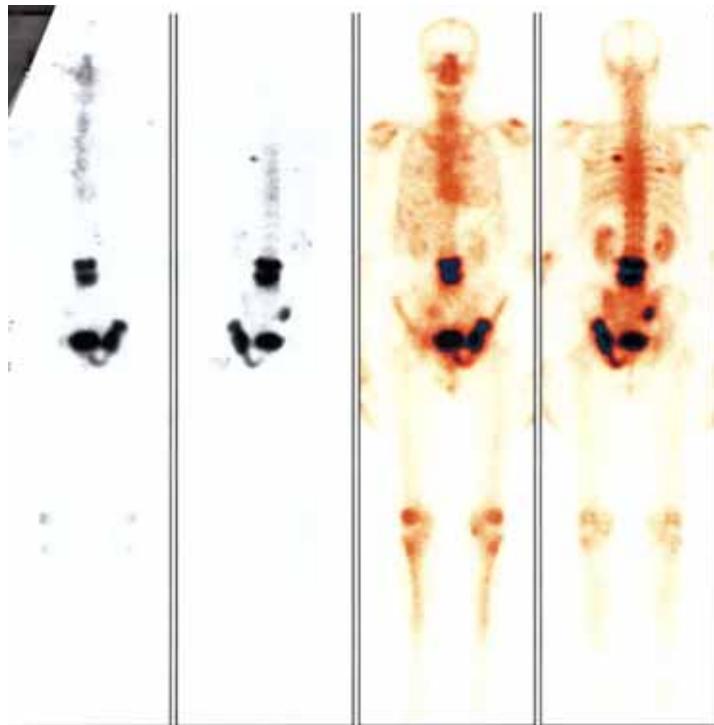


Рисунок 8 – Остеосцинтиграмма перед началом терапии абиратероном

С марта 2012 г. по апрель 2013 г. проводилась гормональная терапия по схеме МАБ, симптоматическая терапия. В апреле 2013 г. при уровне ПСА 187 нг/мл начата терапия абиратероном, на фоне чего достигнут надир ПСА 8,2 нг/мл, достигнута стабилизация процесса по данным остеосцинтиграфии.

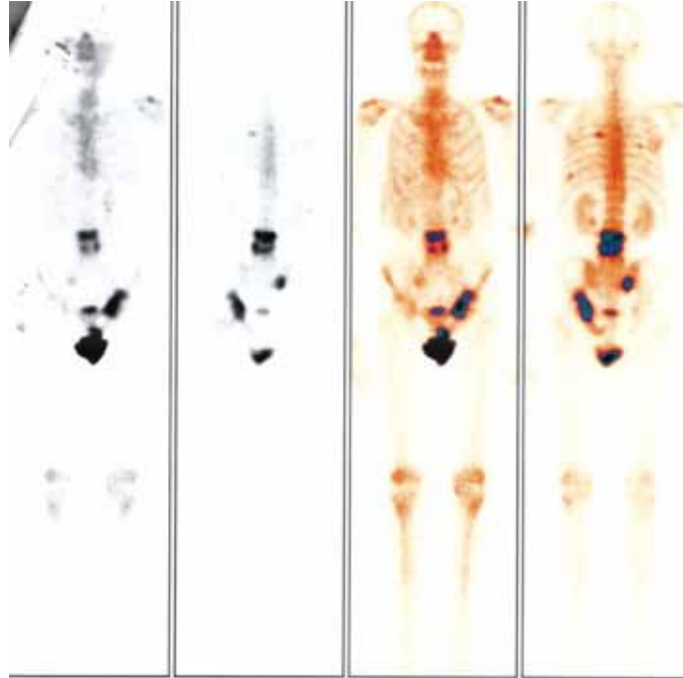


Рисунок 9 – Остеосцинтиграмма во время терапии абиратероном

Во время лечения отмечал появление отеков ног нижних конечностей. В ноябре 2013 г. в связи с прогрессированием процесса (рост ПСА до 19 нг/мл, появление новых очагов в костях скелета, очагов в легких) абиратерон отменен. На фоне проведения симптоматической терапии в июле 2014 г. пациент умер от прогрессирования рака предстательной железы. Длительность терапии составила 24,3 месяца, длительность жизни от установления кастрационной рефрактерности до смерти составила 29,4 месяца.

3.1.2 Нежелательные явления терапии доцетакселом и абиратероном

Гематологическая токсичность. Миелотоксичность была зарегистрирована вне зависимости от схемы терапии при применении обоих препаратов, однако сильно отличалась по выраженности и виду. При терапии абиратероном единственным проявлением гематологической токсичности являлась анемия 1–2 степени, развившаяся во время лечения у 7,4% пациентов, получавших терапию по

схеме доцетаксел-абиратерон, и у 9,8% пациентов, получавших терапию по схеме абиратерон-доцетаксел. При применении доцетаксела анемия 1-2 степени развилась у 14,6% пациентов, получавших терапию по схеме доцетаксел-абиратерон, и у 11,9% пациентов, получавших терапию в обратной последовательности. Анемии 3-4 степени развивалась крайне редко и была отмечена у троих пациентов – 2 пациента (4,9%) получали терапию по схеме доцетаксел-абиратерон, 1 пациент (2,4%) получал терапию по схеме абиратерон-доцетаксел. Тромбоцитопения 1-2 степени развилась у 2 пациентов (2,4%) (соответственно у 1 пациента при каждой схеме лечения). Наиболее распространенным гематологическим осложнением являлась нейтропения, развившаяся у трети больных (33,7%). Примерно у одинакового количества пациентов развилась нейтропения 1-2 степени и нейтропения 3-4 степени (15,7% и 10,8% соответственно). При применении схемы абиратерон-доцетаксел у большего числа пациентов, нежели при схеме доцетаксел-абиратерон (28,5% против 24,4%), развилась нейтропения, однако больший процент составила нейтропения 1-2 степени (19%), в то время как для схемы доцетаксел-абиратерон встречаемость нейтропении 1-2 и 3-4 степени была одинаковой и составила 12,2%. Фебрильная нейтропения в нашем исследовании регистрировалась сравнительно редко (8,4%), при этом данное состояние было ассоциировано с возрастом старше 65 лет ($p < 0,05$). Среди пациентов со снижением нейтрофилов 3-4 степени у 5 пациентов (55,5%) развилась фебрильная нейтропения.

Развитие нейтропении при терапии доцетакселом развивалось в среднем на 5-7 день после проведения химиотерапии. У большинства пациентов нормализация абсолютного числа нейтрофилов (АЧН) происходила на 5-7 день без назначения колониестимулирующих факторов (КСФ). После назначения препаратов КСФ нормализация уровня лейкоцитов и АЧН регистрировалась в среднем на 2-3 день введения препарата. У 1 больного при применении доцетаксела на фоне нейтропении 4 степени развилась пневмония, потребовавшая госпитализации в стационар и послужившая причиной отмены препарата.

Выраженность миелотоксичности у больных мКРРПЖ при терапии доцетакселом и абиратероном представлена в табл. 14.

Таблица 14 – Выраженность миелотоксичности у больных мКРРПЖ при лечении доцетакселом и абиратероном

Вид миелотоксичности	Доцетаксел-Абиратерон		Абиратерон - Доцетаксел		Всего
	Доцетаксел	Абиратерон	Абиратерон	Доцетаксел	
Анемия:	8 (19,5%)	3(7,4%)	4(9,8%)	6 (14,3%)	21(25,3%)
Анемия 1-2 степени	6 (14,6%)	3 (7,4%)	4 (9,8%)	5 (11,9%)	18 (21,7%)
Анемия 3 степени	2 (4,9%)	-	-	1 (2,4%)	3 (3,6%)
Тромбоцитопения 1-2 степени	1 (2,4%)	-	-	1 (2,4%)	2 (2,4%)
Нейтропения:	10 (24,4%)	-	-	12 (28,5%)	22 (26,5%)
Нейтропения 1-2 степени	5 (12,2%)	-	-	8 (19%)	13 (15,7%)
Нейтропения 3-4 степени	5 (12,2%)	-	-	4 (9,5%)	9 (10,8%)
Фебрильная нейтропения	4 (9,75%)			3 (7,1%)	7 (8,4%)

Негематологическая токсичность. Негематологические токсические эффекты, развившиеся на фоне лечения, представлены в табл. 15.

Гепатотоксичность 1-2 степени, сопровождавшаяся подъемом трансаминаз, развилась у 8 пациентов (9,6%), не имевших в анамнезе заболеваний печени и с исходно нормальными уровнями печеночных ферментов и билирубина, при этом вне зависимости от терапии процент пациентов с развившейся гепатотоксичностью оставался примерно одинаковым. Стоит отметить, что у единственного пациента, имевшего до начала лечения хронический неактивный вирусный гепатит С, явлений появления печеночной недостаточности не было.

Кардиотоксические эффекты на фоне лечения возникли у 3 (3,6%) пациентов, при этом в двух случаях во время приема абиратерона. У всех этих пациентов был исходно отягощенный анамнез по сердечно-сосудистым заболеваниям. У 1 пациента на фоне введения доцетаксела отмечались приступы стенокардии, потребовавшие прекращения терапии. У двух других пациентов кардиотоксический эффект проявился в виде развития синусовой тахикардии.

Другие виды негематологической токсичности, отмеченные во время лечения, встречались одинаково часто вне зависимости от выбранной схемы лечения. На фоне приема доцетаксела у 6 пациентов (7,2%) отмечены явления периферической нейропатии (соответственно у 3 пациентов на фоне каждой схемы лечения). Также пациенты на фоне введения химиотерапии отмечали тошноту в 22 случаях (26,5%), диарею в 17 случаях (20,5%). Подобных побочных эффектов во время лечения абиратероном отмечено не было. При приеме абиратерона отмечались токсические эффекты, связанные с проявлением минералкортикоидной токсичности препарата, такие как гипокалиемия у 3 пациентов (3,6%), периферические отеки у 13 пациентов (15,6%), а также усугубление имевшейся артериальной гипертензии в 2 случаях (2,4%). Двенадцать человек (14,5%) на фоне приема абиратерона отмечали приливы, чего не было отмечено при введении доцетаксела. Общим побочным эффектом проводимой терапии являлась слабость, наиболее часто развивавшаяся на фоне введения доцетаксела при терапии по схеме доцетаксел-абиратерон и абиратерон-доцетаксел (41,5% и 52,4% соответственно), при этом пациенты отмечали, что в течение первой недели после инфузии слабость практически полностью проходила. С этой стороны при приеме абиратерона слабость развивалась намного реже (не более чем у 10% пациентов).

Таблица 15 – Негематологические токсические эффекты

Вид токсичности	Доцетаксел-Абиратерон		Абиратерон - Доцетаксел		Всего
	Доцетаксел	Абиратерон	Абиратерон	Доцетаксел	
Гепатотоксичность 1-2 ст	2 (4,9%)	1 (2,4%)	2 (4,7%)	3 (7,1%)	8 (9,6%)
Кардиотоксичность	1 (2,4%)	1 (2,4%)	1 (2,4%)	-	3 (3,6%)
Периферическая нейропатия	3 (7,3%)	-	-	3 (7,1%)	6 (7,2%)
Приливы	-	6 (14,6%)	6 (14,3%)	-	12 (14,5%)
Периферические отеки	-	7 (17,1%)	6 (14,3%)	1 (2,4%)	13 (15,6%)
Тошнота	10 (24,4%)	-	-	12 (28,6%)	22 (26,5%)
Диарея	7 (17,1%)	-	-	10 (23,8%)	17 (20,5%)
Артериальная гипертензия	-	1 (2,4%)	1 (2,4%)	-	2 (2,4%)
Слабость	17 (41,5%)	4 (9,7%)	3 (7,1%)	22 (52,4%)	46 (55,4%)
Гипокалиемия	-	2 (4,9%)	1 (2,4%)	-	3 (3,6%)

Серьезные нежелательные явления. Серьезные нежелательные побочные эффекты развились у 1 больного из 83 пациентов на фоне проведения химиотерапии доцетакселом. Они проявились в виде фебрильной нейтропении 4 степени, на фоне чего у пациента развилась пневмония, потребовавшая госпитализации в стационар, и послужившая впоследствии причиной отмены препарата. На фоне терапии абиратероном не было отмечено серьезных нежелательных явлений, и отмены терапии в связи с этим не проводилось.

Влияние сопутствующей патологии на развитие нежелательных явлений. Наличие сахарного диабета 2 типа не было ассоциировано с увеличением числа осложнений на фоне проводимой терапии, а спектр нежелательных явлений у этих больных ограничился развитием периферической нейропатии, развитием нейтропении и анемии 1-2 степени, тошнотой, рвотой и слабостью. Отягощенный соматический статус по сердечно-сосудистым заболеваниям, исходно имевшийся у 44,6% пациентов, осложнил лечение 3 больным, у которых появились признаки кардиотоксичности, о чем сказано выше.

Пациенты с бронхиальной астмой, почечно-клеточным раком в анамнезе достоверно не отличилась по выраженности нежелательных явлений от пациентов с неотягощенным соматическим статусом.

Причины отмены терапии. Всего 8 пациентов (9,6%) пациентов прекратили прием доцетаксела ввиду развития неприемлемой токсичности. При этом у одного пациента (1,2%) отмена произошла на фоне нейтропении 4 степени и последовавшей на этом фоне пневмонии, 2 пациентам (2,4%) терапия была отменена на фоне развившейся фебрильной нейтропении 3 степени. 3 пациентам (3,6%) терапия была отмена по причине развития аллергической реакции на фоне введения препарата, причем у 1 пациента (1,2%) отмена лечения произошла на фоне второго введения препарата из-за развития генерализованной сыпи. У одного пациента (1,2%) отмена препарата произошла ввиду развития кардиотоксичности в виде появления приступов стенокардии. Причину отмены терапии у 1 пациента (1,2%) установить не удалось ввиду ретроспективности исследования и смерти пациента на момент включения его в исследование. При применении абиратерона ацетата случаев отмены терапии ввиду развития неприемлемой токсичности отмечено не было.

Далее представлен клинический пример отмены химиотерапии на основе доцетаксела в связи с развитием выраженных побочных явлений.

Пациент К., 66 лет, в июле 2009 г. верифицирован рак предстательной железы T3N0M1b 4+5=9 баллов по Глиссону при уровне ПСА 723,9 нг/мл. С июля 2009 г. по октябрь 2012 г. проводилась гормональная терапия по схеме МАБ (агонисты ЛГРГ совместно с антиандрогенами), на фоне чего достигнут надир ПСА 1,07 нг/мл. В октябре 2012 г. диагностирована кастрационная рефрактерность при уровне ПСА 9,3 нг/мл. Принято решение о проведении терапии первой линии доцетакселом в дозировке 75 мг/м^2 1 раз в 21 день. В течение 5 лет до начала химиотерапии пациент страдал ишемической болезнью сердца, в связи с чем принимал ацетилсалициловую кислоту 100 мг/сутки совместно с аторвастатином 20 мг/сутки. На фоне первого введения доцетаксела отметил появление давящих болей за грудиной, сопровождавшихся снижением сегмента ST по данным ЭКГ, купированных нитро-спреем. Данное состояние исходно не было ассоциировано с проведением химиотерапии. На фоне второго введения отмечена аналогичная симптоматика, также купированная нитро-спреем, к терапии добавлен бисопролол 5 мг. На фоне 3 введения вновь эпизод стенокардии, купированный нитро-спреем, доза бисопролола увеличена до 10 мг. На фоне 4 введения повторный эпизод стенокардии, терапия доцетакселом прекращена. Пациент вернулся к приему ацетилсалициловой кислоты и аторвастатина. В сентябре 2013 г. начата терапия абиратероном ацетатом, на фоне чего кардиотоксических эффектов отмечено не было.

Таким образом, анализ полученных результатов показал, что терапия абиратероном и доцетакселом характеризуется хорошей переносимостью при низкой частоте развития побочных эффектов, требующих прекращения терапии. Сопутствующие заболевания и состояния, такие как сахарный диабет, бронхиальная астма, вирусный гепатит С, сердечно-сосудистые заболевания, единственная функционирующая почка не оказывают достоверного влияния на частоту и тяжесть нежелательных явлений на фоне терапии. Основным токсическим эффектом на фоне терапии является развитие нейтропении, в том числе фебрильной. Достоверной разницы в частоте развития нежелательных явлений в зависимости от последовательности назначения препаратов выявлено не было ($p > 0,05$).

ГЛАВА 4. ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ МКРРПЖ

На 01.03.2017 года умерло 40 из 83 пациентов (48,2%): от прогрессирования основного заболевания – 38 из 40 (95 %), от других причин, не связанных с РПЖ, 2 из 40 больных (5%) МКРРПЖ. Не было зарегистрировано случаев смерти на фоне развившихся во время лечения осложнений. Учитывая диссеминированный характер заболевания у всех пациентов, среднее время от окончания лечения до смерти составило $2,1 \pm 0,5$ (1,0–11,2) месяцев, медиана – 1,0 месяц. У 17 из 39 больных (43,6%), умерших на момент окончания исследования, смерть наступила в момент проведения терапии 2 линии.

При анализе данных установлено, что отсутствуют достоверно значимые различия в показателях общей двухлетней выживаемости для обеих схем. 73,2% пациентов, получавших терапию по схеме доцетаксел-абиратерон были живы после 2 лет наблюдения, в то время как рубеж в 2 года перешло 69% пациентов, получавших терапию по схеме абиратерон-доцетаксел. При оценке 3-летней выживаемости было получена достоверная разница в пользу схемы доцетаксел-абиратерон, т.к. через 3 года наблюдения 29,3% больных оставались живы. Для схемы абиратерон-доцетаксел аналогичный показатель был практически в 2 раза меньше и составил всего 16,7%. Показатели 5-летней выживаемости не оценивались из-за того, что первый пациент, получавший схему абиратерон-доцетаксел, начал лечение только в сентябре 2013 г. Медиана общей выживаемости (ОВ) больных, получавших терапию по схеме доцетаксел-абиратерон, была достоверно выше и составила 30,4 месяца против 26,3 месяцев при схеме абиратерон-доцетаксел. Среднее значение ОВ при схеме доцетаксел-абиратерон составило 32 месяца, для схемы абиратерон-доцетаксел – 27 месяцев ($p=0,01$). ОВ больных МКРРПЖ при различных последовательностях лекарственного лечения представлена в табл. 16.

Таблица 16 – ОВ в зависимости от схемы лечения

Схема лечения	2-летняя ОВ, %	3-летняя ОВ, %	Медиана ОВ	Средняя ОВ
Доцетаксел-Абиратерон (n=41)	73,2%	29,3%	30,4 месяца	32,0 месяца
Абиратерон-Доцетаксел (n=42)	69,0%	16,7%	26,3 месяцев	27,0 месяца

На рис. 10 представлены кривые выживаемости пациентов в зависимости от схемы лечения.

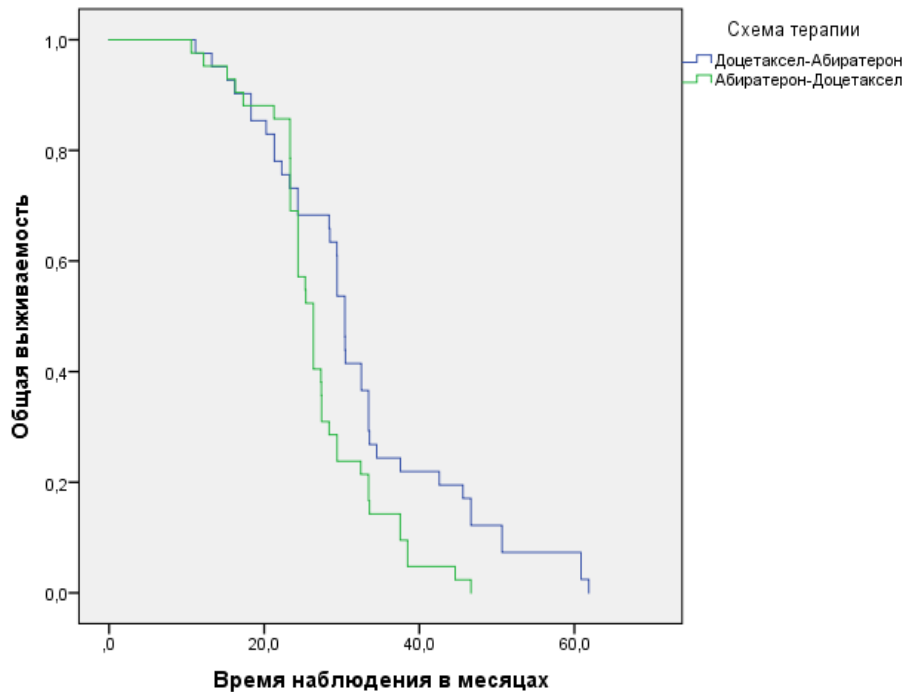


Рисунок 10 – ОВ больных в зависимости от схемы лечения

4.1 Факторы прогноза при мКРРПЖ

4.1.1 Факторы прогноза ОВ больных мКРРПЖ

Нами была проведена оценка различных факторов на ОВ больных с мКРРПЖ независимо от вида лечения. В оценку включались такие параметры, как возраст, распространенность заболевания, балл по Глисон, состояние больного по шкале ECOG, наличие и выраженность болевого синдрома, длительность предшествующей гормональной терапии, уровень гемоглобина, ЩФ, ЛДГ, ПСА на различных этапах лечения и степень его снижения на фоне терапии.

Возраст. Статистически достоверных различий в показателях ОВ между больными различных возрастных групп не выявлено. Показатели однолетней выживаемости достоверно не различаются среди групп пациентов, а для групп моложе 65 лет и старше 75 лет равняются 100 процентам. Смерть пациента в первый год наблюдения в возрастной группе 65–74 года обусловлена исходно плохим общесоматическим статусом, а также выраженной диссеминацией опухолевого

процесса. Показатели двухлетней выживаемости более разительно различаются, особенно между возрастными группами моложе 65 и старше 75 лет (82,4% и 66,7% соответственно). Показатели 3-летней выживаемости резко снижаются для группы моложе 65 и группы старше 75 лет (5,9% и 15,2%). В группе пациентов от 65 до 74 лет показатели двух- и трехлетней выживаемости составляют 72,7% и 39,4% соответственно, не демонстрируя столь выраженного снижения. При этом медиана общей выживаемости практически не различается для пациентов моложе 65 лет (27,4 месяца) и пациентов старше 75 лет (27,3 месяца). Медиана ОВ для группы пациентов от 65 до 74 лет незначительно выше и составляет 29,4 месяца, однако данное различие статистически незначимо ($p>0,05$). Общая выживаемость больных в зависимости от возраста представлена в табл. 17 и на рис. 11.

Таблица 17 – ОВ больных мКРРПЖ в зависимости от возраста

Возраст	Количество больных	1-летняя ОВ, %	2-летняя ОВ, %	3-летняя ОВ, %	Медиана ОВ, месяцы
< 65 лет	17	100 (17)	82,4 (14)	5,9 (1)	27,4
65-74 лет	33	97,0 (32)	72,7 (24)	39,4 (13)	29,4
≥ 75 лет	33	100,0 (33)	66,7 (22)	15,2 (5)	27,3

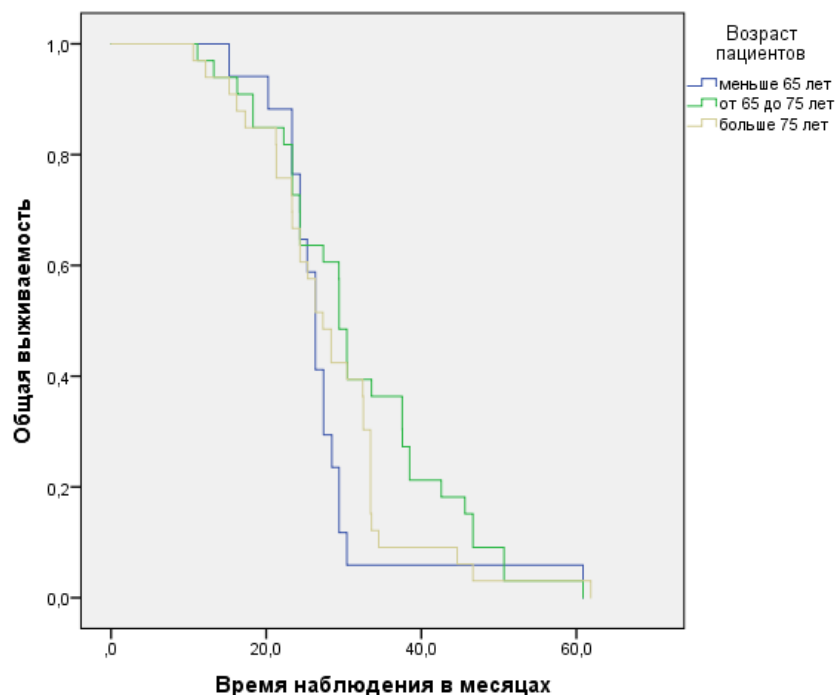


Рисунок 11 – ОВ больных в зависимости от возраста

Степень распространенности заболевания. При оценке стадии Т было выявлено, что имеется тенденция ($p=0,07$) к уменьшению ОВ при повышении стадии Т с 2 до 4, медиана ОВ для пациентов со стадией 2 составила 42,6 месяца, для пациентов с 3 стадией 27,4 месяца, для пациентов с 4 стадией – 26,3 месяца. Вероятнее всего, данные различия в выживаемости обусловлены преобладанием в выборке пациентов с 3 и 4 стадией (78,9%) и малым числом пациентов со второй стадией, что неизбежно приводит к большой вероятности статистической ошибки. На рис. 12 представлена ОВ в зависимости от стадии заболевания.

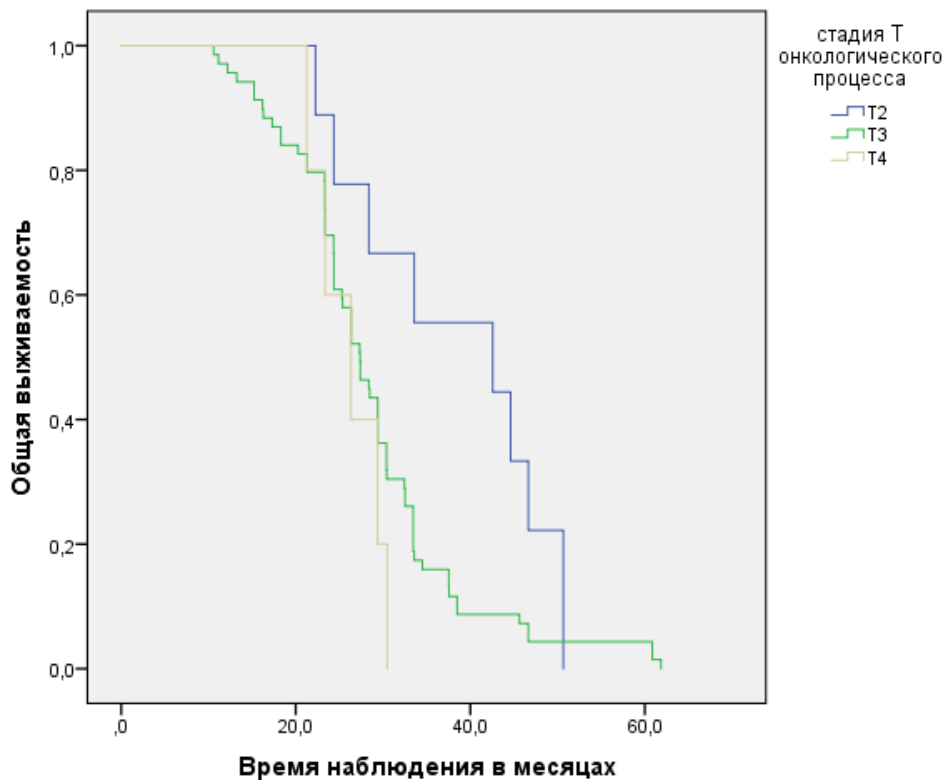


Рисунок 12 – ОВ больных МКРРПЖ в зависимости от стадии заболевания

При оценке распространенности процесса было выявлено, что наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах, подтвержденное по результатам визуализирующих методов, достоверно снижает ОВ (медиана 25,3 месяца против 29,4 месяцев для пациентов без метастазов в лимфатические узлы, $p=0,02$). На рис. 13 показано влияние метастатического поражения лимфатических узлов на ОВ.

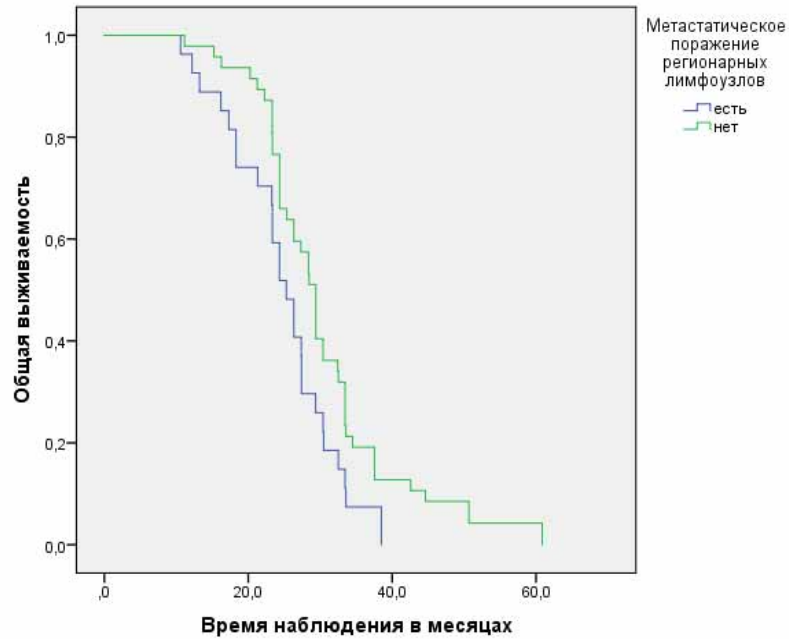


Рисунок 13 – ОБ в зависимости от наличия метастатического поражения лимфатических узлов

При оценке влияния костных метастазов на ОБ не было выявлено статистически достоверных различий между пациентами с костными метастазами и без них (29,5 месяцев против 29,3 месяцев соответственно, $p > 0,05$). На рис. 14 представлена ОБ больных в зависимости от наличия костных метастазов.

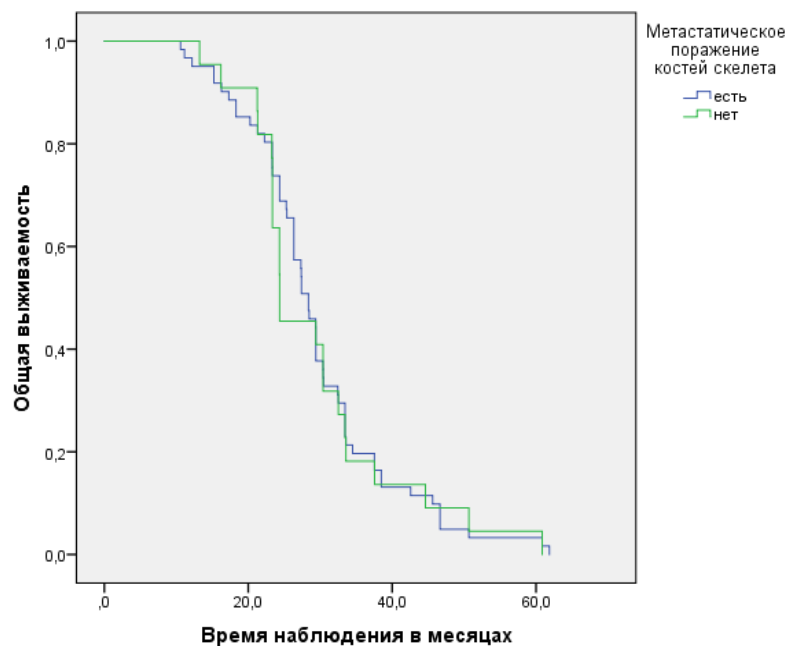


Рисунок 14 – ОБ в зависимости от наличия метастатического поражения костей скелета

При оценке влияния наличия метастазов в другие органы и нерегионарные лимфатические узлы на общую выживаемость не было выявлено значимых различий в медиане выживаемости для пациентов с наличием метастатического поражения других органов и без него (29,4 месяца против 27,4 месяцев). Вероятнее всего, полученные нами данные обусловлены малым числом наблюдений за пациентами с висцеральными метастазами (15,6%). На рис. 15 представлена ОВ больных в зависимости от наличия отдаленных метастазов в нерегионарные лимфоузлы и другие органы.

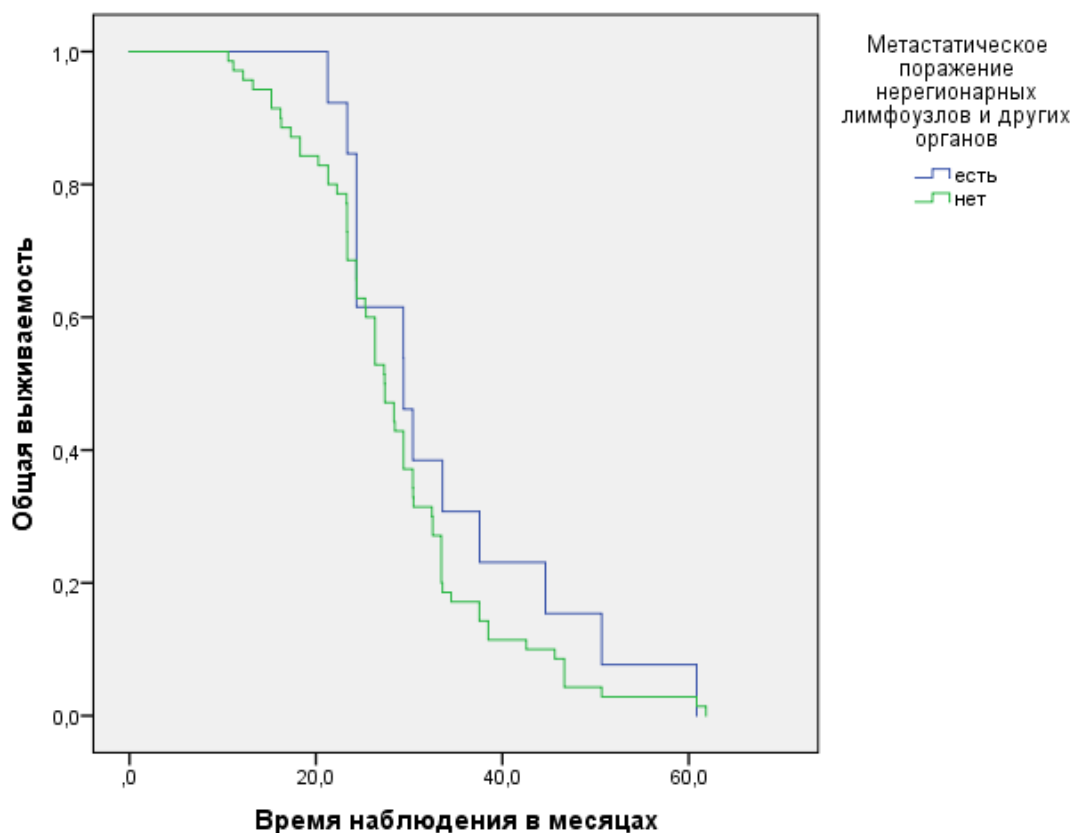


Рисунок 15 – ОВ в зависимости от наличия отдаленных метастазов в нерегионарные лимфоузлы и другие органы

Балл по Глисон. Нами не было получено достоверных различий в общей выживаемости в зависимости от степени дифференцировки опухоли по Глисон. Для пациентов с суммой Глисона < 8 и ≥ 8 баллов медиана ОВ составила 29,4 и 26,3 месяца, соответственно ($p > 0,05$). На рис. 16 отражена зависимость ОВ от степени дифференцировки опухоли по Глисон.

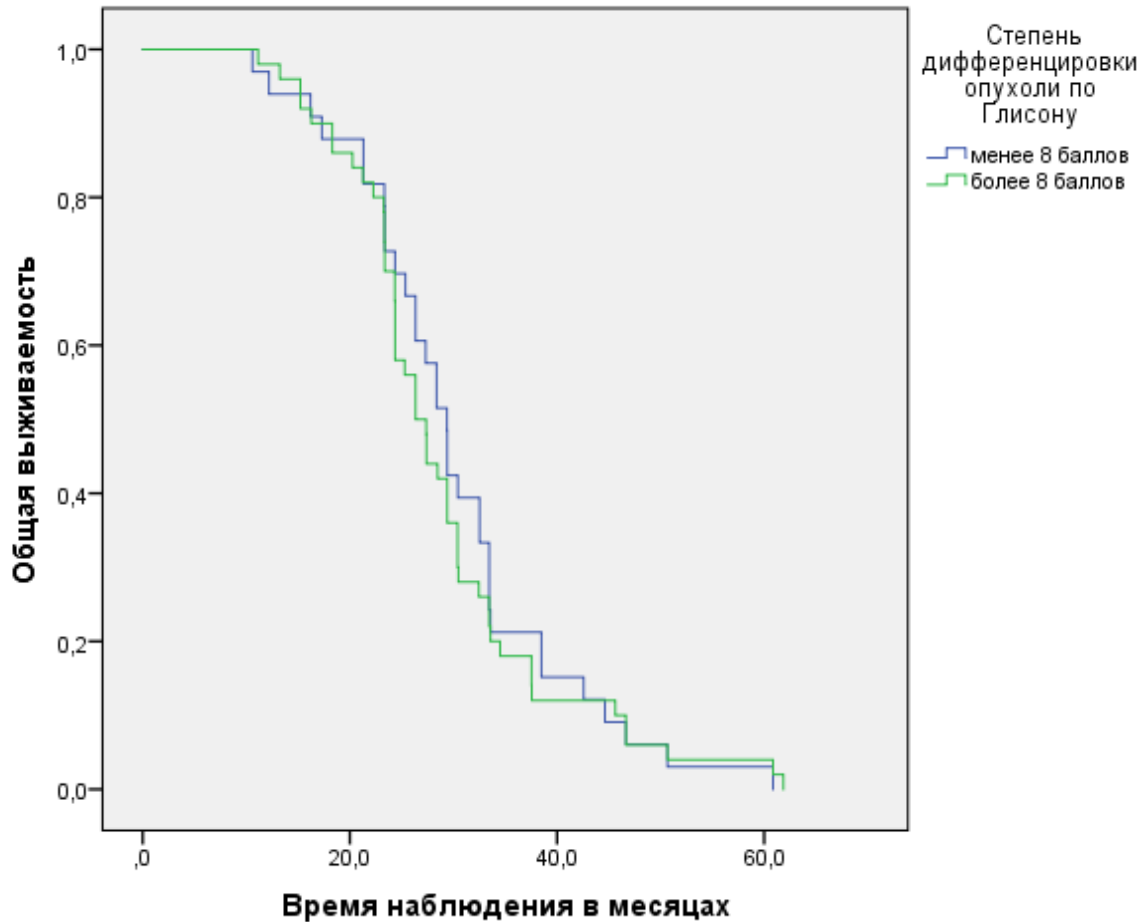


Рисунок 16 – ОВ в зависимости от степени дифференцировки опухоли

Клинические проявления заболевания на момент установления диагноза мКРРПЖ.

Статус по ECOG. Нами было выявлено, что имеется достоверная ($p < 0,0001$) взаимосвязь общей выживаемости со статусом больного по ECOG. При статусе ECOG, равном 0, медиана общей выживаемости составила 33,5 месяца, в то время как при статусе ECOG, равном 1, снизилась до 27,4 месяцев. Медиана общей выживаемости для пациентов со статусом 2 по шкале ECOG составляет 20,3 месяца. На рис. 17 показана зависимость ОВ от статуса больного по шкале ECOG.

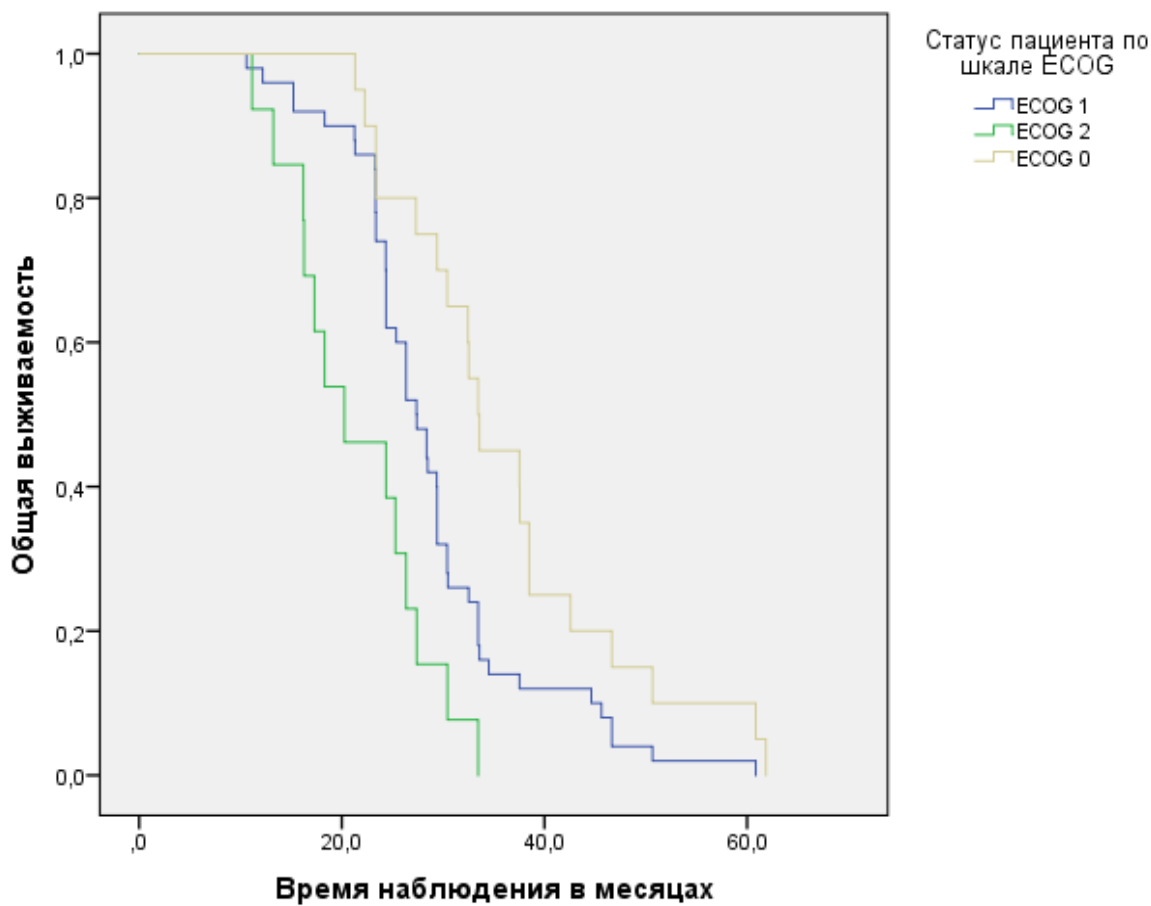


Рисунок 17 – ОБ в зависимости от статуса больного по шкале ECOG

Болевой синдром. Имеется достоверная зависимость показателей ОБ от наличия и выраженности болевого синдрома. По нашим данным, отсутствие болевого синдрома является предиктором повышения ОБ, в то время как наличие выраженного болевого синдрома, требующего приема наркотических анальгетиков, достоверно ассоциировано с ухудшением прогноза и снижением показателей ОБ. Таким образом, медиана ОБ для пациентов без болевого синдрома составляет 29,4 месяца, для пациентов с умеренной симптоматикой – 27,4 месяца, для пациентов с выраженным болевым синдромом – 23,3 месяца ($p=0,01$). На рис. 18 представлена ОБ в зависимости от выраженности болевого синдрома.

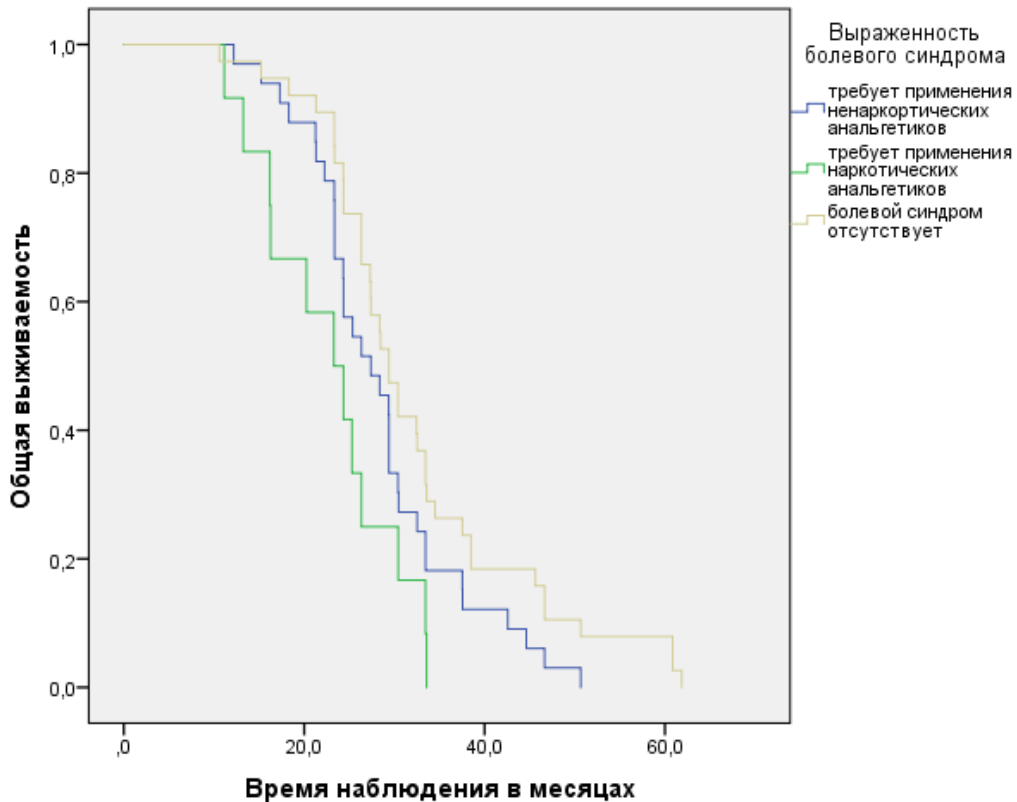


Рисунок 18 – ОВ в зависимости от выраженности болевого синдрома

Длительность предшествующей гормональной терапии. По данным литературы известно, что длительность гормональной терапии менее 12 месяцев ассоциирована с худшим прогнозом по общей выживаемости. Учитывая то, что кастрационная рефрактерность зачастую развивается через 12-36 месяцев, нами было принято решение уточнить, есть ли в этом временном промежутке реперная точка, относительно которой может также строиться прогноз по общей выживаемости. При анализе наших данных было выявлено, что длительность гормональной терапии менее 18 месяцев ассоциирована с уменьшением медианы общей выживаемости (23,3 месяца), при этом длительность терапии более 18 месяцев достоверно увеличивает медиану общей выживаемости (29,4 месяцев) ($p=0,0001$). На рис. 19 показана зависимость общей выживаемости от длительности предшествующей гормональной терапии менее 18 месяцев и более 18 месяцев.

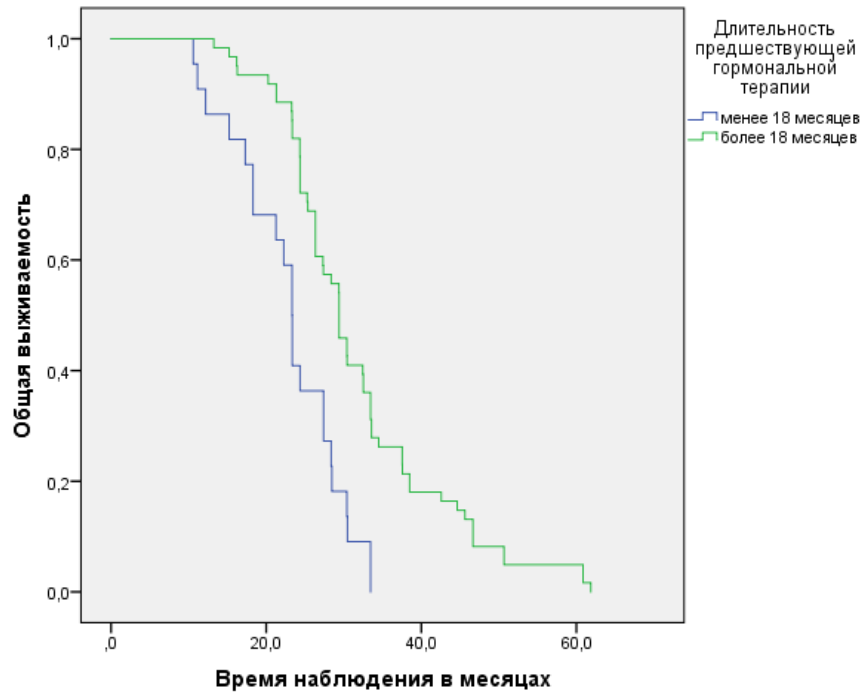


Рисунок 19 – ОВ в зависимости от длительности гормональной терапии

Однако при более глубоком рассмотрении анализ показывает (рис. 20), что отсутствует достоверное различие в общей выживаемости между группами больных, отвечавшими на терапию от 18 до 36 месяцев (27,4 месяца) и пациентами, отвечавшими на гормональную терапию более 36 месяцев (29,4 месяца). ($p > 0,05$).

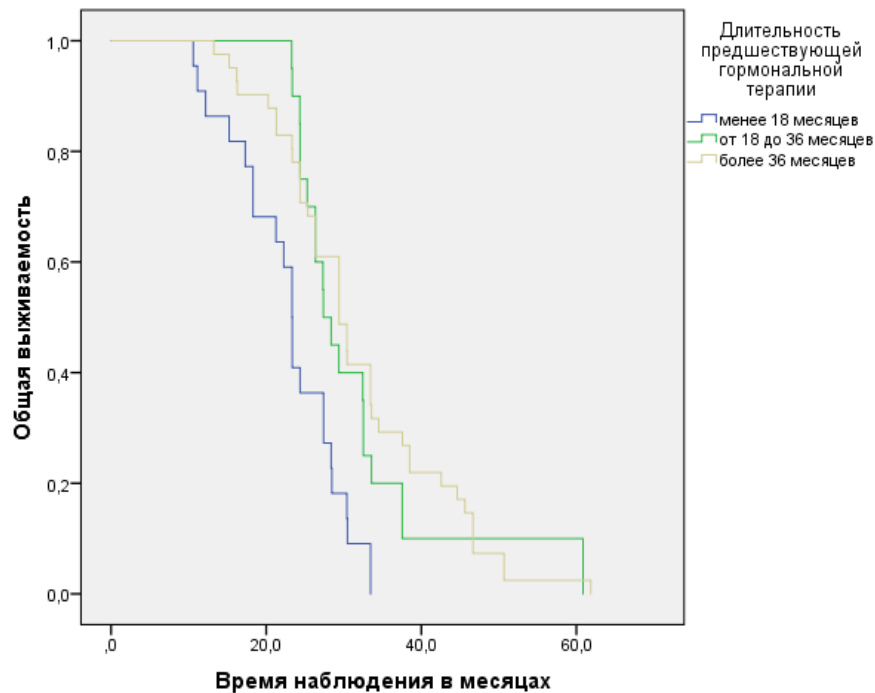


Рисунок 20 – ОВ в зависимости от длительности гормональной терапии (менее 18 месяцев, 18-36 месяцев, более 36 месяцев)

Далее представлены клинические примеры различной эффективности терапии при длительности предшествующей гормональной терапии менее 18 месяцев и более 18 месяцев.

Пациент Д., 61 г., в апреле 2014 г. при уровне ПСА 69 нг/мл верифицирован рак предстательной железы T3N0M1b 4+4=8 баллов по Глиссону. С апреля 2014 г. по сентябрь 2015 г. проводилась гормональная терапия по схеме МАБ (агонисты ЛГРГ совместно с антиандрогенами), на фоне чего достигнут надир ПСА 1,6 нг/мл (длительность гормональной терапии 17,3 месяца). В сентябре 2015 г. диагностирована кастрационная рефрактерность при уровне ПСА 13,06 нг/мл. Принято решение о проведении терапии абиратероном в дозировке 1000 мг/сутки. На фоне проводимой терапии отмечено снижение ПСА до 6,7 нг/мл, терапию переносил удовлетворительно, побочных эффектов не отмечалось. В октябре 2016 г. терапия отменена в связи с изолированным ростом ПСА до 42,5 нг/мл. От предложенной химиотерапии пациент отказывался вплоть до декабря 2016 г., когда появилась выраженная слабость, отрицательная динамика по данным остеосцинтиграфии (появление 4 новых очагов). Уровень ПСА на момент начала химиотерапии доцетакселом 75 мг/м² 1 раз в 21 день составил 171 нг/мл. На фоне проводимого лечения отмечалась тошнота, нейтропения 1ст, уровень ПСА снизился до 34,5 нг/мл. На момент окончания исследования пациент жив и получает терапию. Длительность терапии составила 17,1 месяцев. Длительность жизни больного от установления кастрационной рефрактерности до контрольного осмотра составила 18,2 месяца.

Пациент К., 80 лет, в январе 2013 г. на фоне уровня ПСА 26 нг/мл верифицирован рак предстательной железы T3N0M1b 4+5=9 баллов по Глиссону. С января 2013 г. по июль 2014 г. проводилась гормональная терапия по схеме МАБ (агонисты ЛГРГ совместно с антиандрогенами), на фоне чего достигнут надир ПСА 3,44 нг/мл (длительность гормональной терапии 18,2 месяца). В июле 2014 г. диагностирована кастрационная

рефрактерность при уровне ПСА 26,2 нг/мл. Принято решение о проведении терапии абиратероном в дозировке 1000 мг/сутки, на фоне чего ПСА снизился до 6,2 нг/мл. Побочных эффектов во время лечения не отмечал. В связи с ростом ПСА до 40 нг/мл в марте 2016 г. абиратерон отменен. В августе 2016 г. начата терапия доцетакселом 75 мг/м² 1 раз в 21 день. На фоне терапии отмечалась тошнота, рвота, гепатотоксичность 1 степени, анемия 1 степени, тромбоцитопения 1 степени, слабость. Надир ПСА на фоне химиотерапии составил 32,8 нг/мл. На момент окончания исследования пациент жив и получает терапию. Длительность терапии составила 21,3 месяца, длительность жизни больного от установления кастрационной рефрактерности до контрольного осмотра составила 28,4 месяца.

Лабораторные показатели. При анализе данных пациентов было выявлено, что такие лабораторные показатели, как уровень гемоглобина, (ЩФ), (ЛДГ), а также ПСА на различных этапах лечения оказывали влияние на общую выживаемость.

При оценке уровня гемоглобина до начала лечения было выявлено, что среднее значение гемоглобина составляло 128 г/л, при этом относительно этого уровня разницы в общей выживаемости отмечено не было (медиана ОВ 28,5 месяцев при гемоглобине больше 128 г/л, 27,4 месяца при гемоглобине менее 128 г/л). Однако при оценке влияния гемоглобина выше нижней границы нормы, то есть выше 120 г/л, медиана общей выживаемости достоверно улучшалась и составляла 29,4 месяца, тогда как при уровне гемоглобина ниже 120 г/л медиана общей выживаемости снижалась до 24,4 месяцев ($p=0,02$). На рис. 21 показано влияние уровня гемоглобина на ОВ.

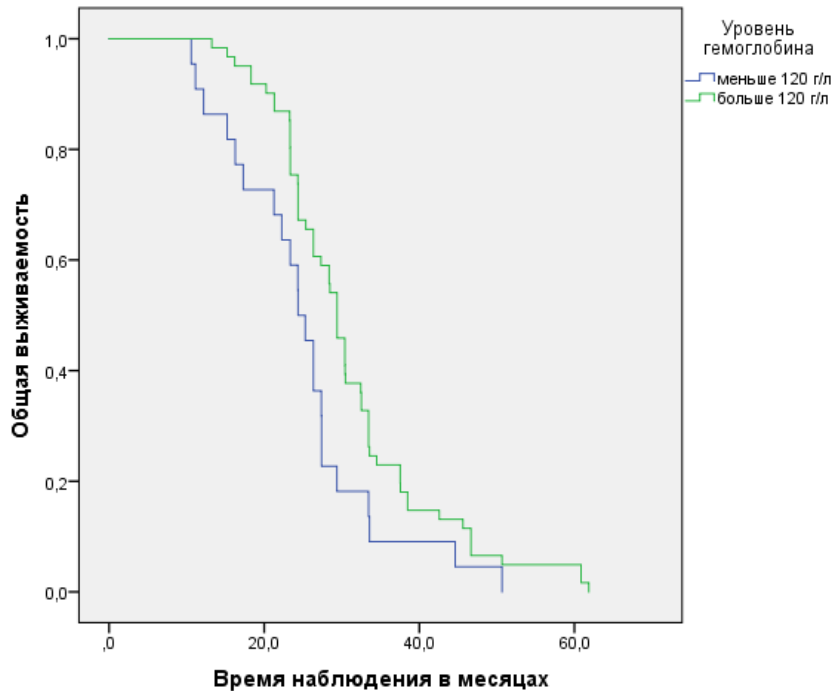


Рисунок 21 – ОБ в зависимости от уровня гемоглобина относительно нижней границы нормы

При дальнейшем снижении уровня гемоглобина до 110 г/л отмечено, что у больных с гемоглобином выше 110 г/л медиана общей выживаемости составила 29,4 месяца, а при гемоглобине ниже 110 г/л медиана общей выживаемости снижается до 16,3 мес ($p < 0,001$), что показано на рис. 22.

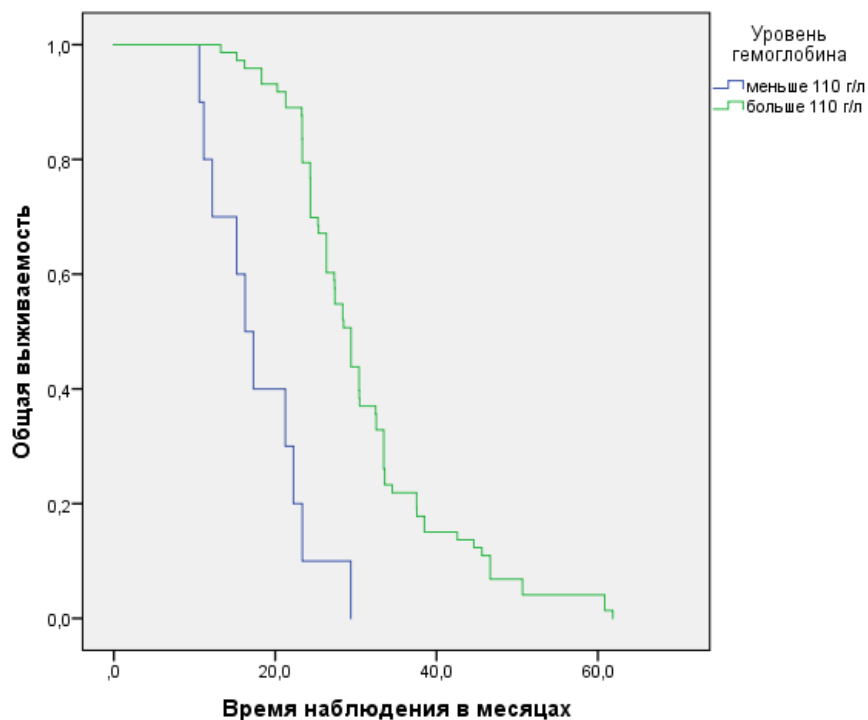


Рисунок 22 – ОБ в зависимости от уровня гемоглобина относительно уровня 110 г/л

Принципиальной разницы в общей выживаемости при уровне гемоглобина ниже 100 г/л и выше 100 г/л в сравнении с группой более/менее 110 г/л получено не было.

Средний уровень ЩФ перед началом лечения составил 145,2 Ед/л, в то время как средний уровень максимального значения ЩФ за все время лечения составил 305,6 Ед/л. При оценке уровня ЩФ было выявлено, что повышение ее уровня выше верхней границы нормы (ВГН) имеет тенденцию к уменьшению показателей общей выживаемости (медиана ОВ 29,4 месяцев при ЩФ менее 120 Ед/л и 24,4 месяца при ЩФ выше 120 Ед/л). Дальнейшее изучение показало, что повышение ЩФ свыше 1,5 относительно верхней границы нормы (ВГН) достоверно ($p=0,0001$) ассоциировано с уменьшением общей выживаемости (17,3 месяца против 26,3 месяцев), что отражено на рис. 23.

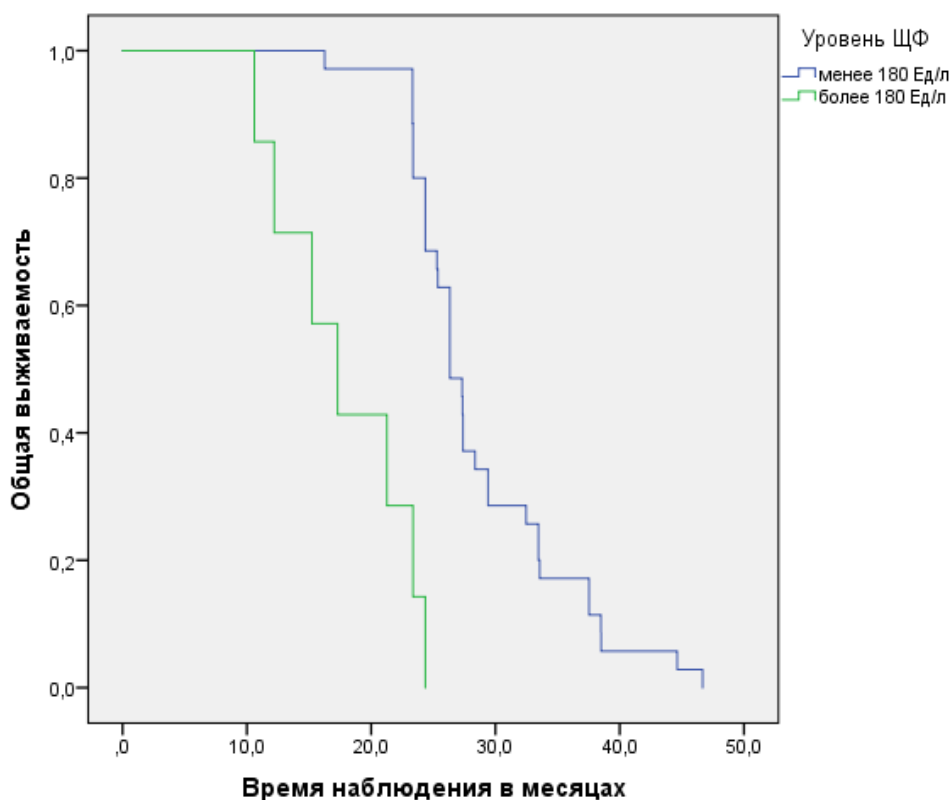


Рисунок 23 – ОВ в зависимости от уровня ЩФ относительно 1,5 ВГН

При оценке максимального повышения уровня ЩФ за все время лечения было выявлено, что повышение ЩФ выше нормы во время лечения достоверно снижает медиану общей выживаемости 26,3 месяца против 29,4 месяцев

($p=0,04$). Данное утверждение никоим образом не противоречит вышесказанному о наличии тенденции к влиянию повышения уровня ЩФ выше ВГН. Вероятнее всего, влияние максимального уровня ЩФ выше ВГН за время лечения обусловлено тем фактом, что продолжающееся увеличение уровня ЩФ на фоне адекватно проводимой терапии говорит о высокой активности онкологического процесса, что приводит к снижению показателей общей выживаемости. На рис. 24 показано влияние повышенного относительно нормы уровня ЩФ на ОВ.

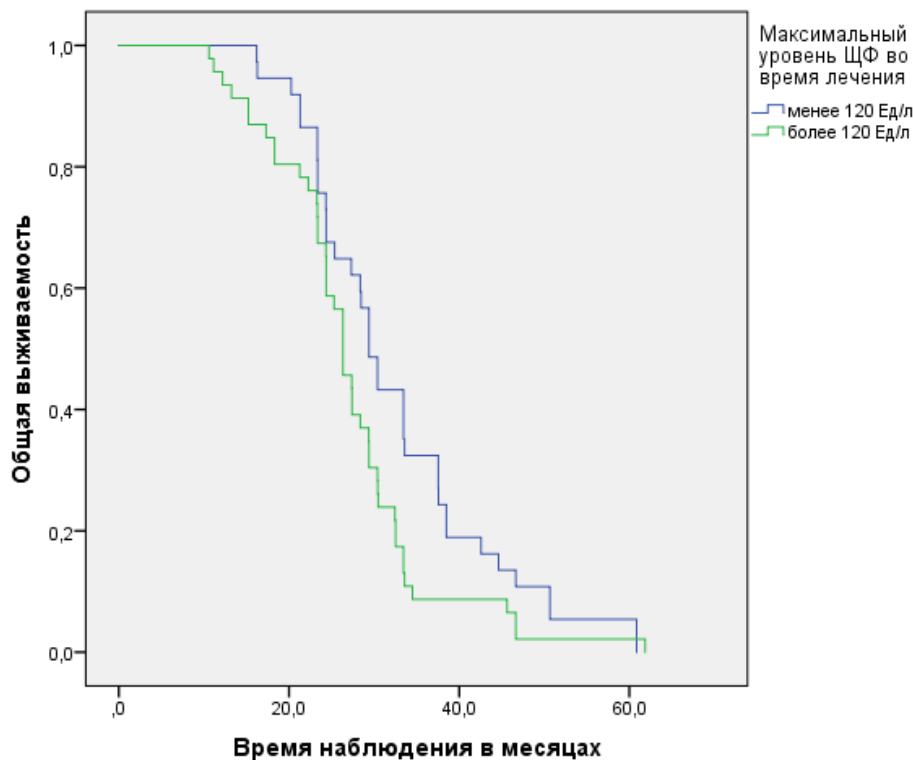


Рисунок 24 – ОВ в зависимости от уровня максимального уровня ЩФ, достигнутого за время лечения, относительно ВГН

При оценке уровня ЛДГ было выявлено, что средний уровень ЛДГ до начала лечения составил 277,8 (151,7–955,4 Ед/л), в то время как средний уровень максимального значения ЛДГ на фоне лечения составил 455,2 (176,3–2888,24 Ед/л). При оценке общей выживаемости в зависимости от уровня ЛДГ нами было установлено, что повышение уровня ЛДГ до начала лечения выше 500 Ед/л (2 ВГН) ассоциировано с резким ухудшением общей выживаемости (медиана ОВ 28,5 месяцев для больных со значением ЛДГ менее 500 Ед/л и 12,2 месяца – при

повышении ЛДГ более 2 норм). На рис. 25 показано влияние двукратного повышения уровня ЛДГ относительно нормы перед началом терапии на ОВ.

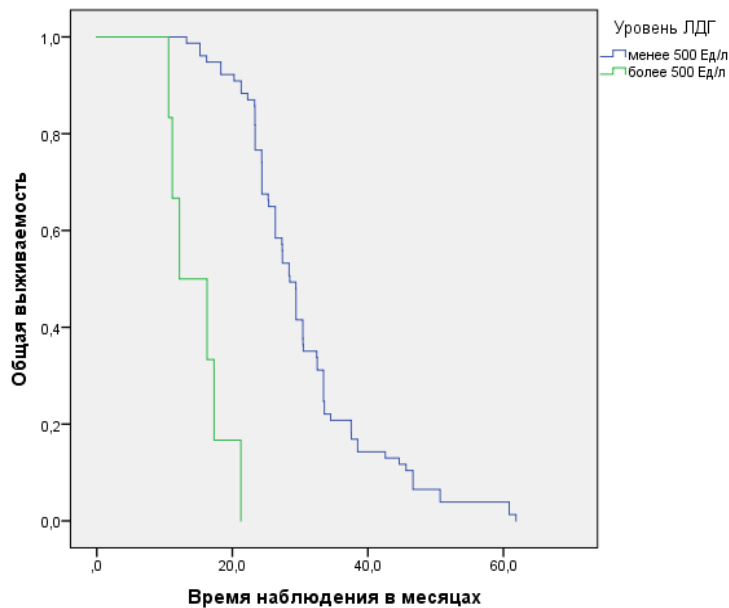


Рисунок 25 – ОВ в зависимости от уровня ЛДГ

При оценке исходного уровня ПСА было отмечено, что данный фактор не оказывает влияния на общую выживаемость. Однако при анализе уровня ПСА на момент установки кастрационной рефрактерности было отмечено, что уровень ПСА менее 30 нг/мл достоверно ассоциирован с улучшением общей выживаемости (медиана ОВ 29,4 месяца против 26,3 месяцев, $p=0,04$), что продемонстрировано на рис. 26.

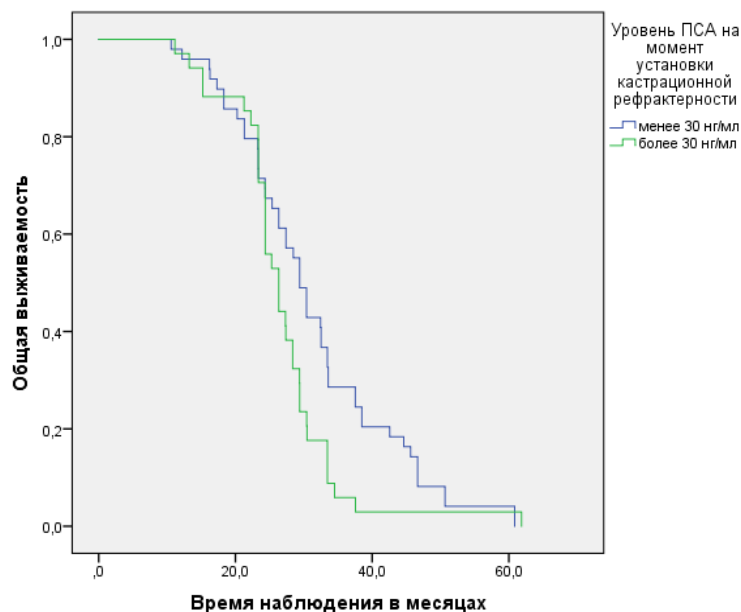


Рисунок 26 – ОВ в зависимости от уровня ПСА на момент установки кастрационной рефрактерности

При оценке влияния уровня ПСА перед началом терапии 2 линии было выявлено, что при уровне ПСА менее 90 нг/мл медиана ОВ достоверно повышается и составляет 29,4 месяца, в то время как при начале терапии 2 линии на фоне ПСА более 90 нг/мл медиана ОВ составляет 24,4 месяца, что отражено на рис. 27.

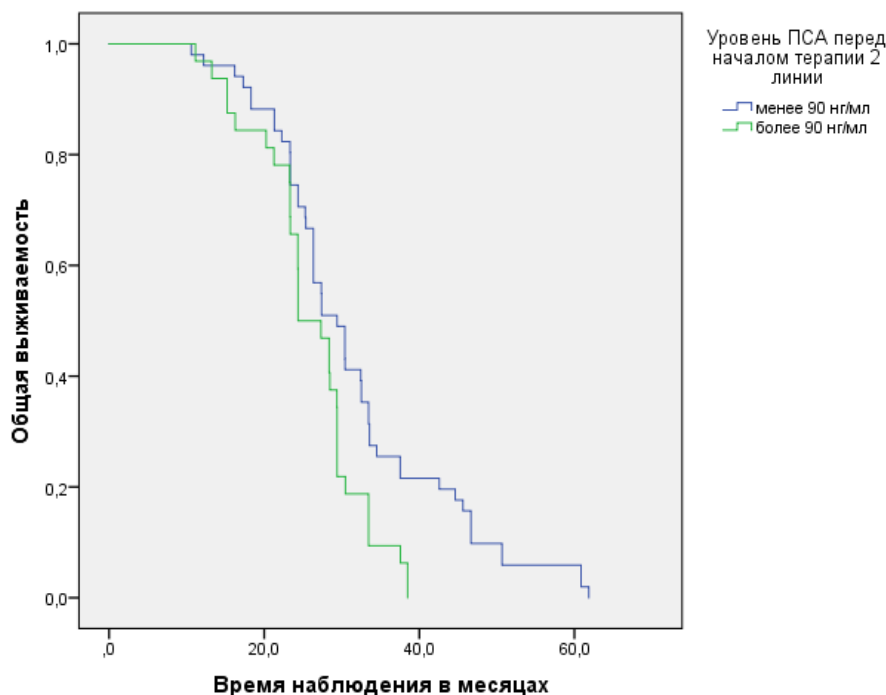


Рисунок 27 – ОВ в зависимости от уровня ПСА на момент установки кастрационной рефрактерности

По данным литературных источников установлено, что снижение ПСА на 50% от исходного уровня достоверно увеличивает общую выживаемость. В нашем исследовании при снижении ПСА на фоне терапии 1 линии на 50% и более общая выживаемость составила 31,6 месяцев, при снижении менее чем на 50% – 27,1 месяца ($p=0,05$). При снижении ПСА на фоне терапии 2 линии на 50% и более общая выживаемость составила 33,85 месяцев, при снижении менее чем на 50% - 26,2 месяца ($p=0,01$).

При оценке надиров, достигнутых во время различной терапии было выявлено, что среднее значение надира, достигнутого на фоне гормональной терапии до развития кастрационной рефрактерности, не влияет на общую выживаемость, в то время как при снижении ПСА ниже 28 нг/мл на фоне терапии 1 линии общая выживаемость составляет 31,38 месяц, при более высоких цифрах достоверно ниже и составляет 25,3

месяца ($p < 0,05$). Снижение уровня ПСА на фоне терапии 2 линии ниже 60 нг/мл достоверно ассоциировано с улучшением общей выживаемости ($p < 0,01$). Общая выживаемости при снижении ПСА менее 60 нг/мл равна 31,4 месяцам, в то время как при более высоких цифрах ПСА общая выживаемость равна 24,8 месяцам.

Таким образом, при однофакторном анализе показателей, влияющих на общую выживаемость, нами были выявлены следующие факторы неблагоприятного прогноза при мКРРПЖ: наличие метастазов в регионарные лимфатические узлы; статус по ECOG 1-2; выраженный болевой синдром (требующий назначения наркотических анальгетиков); длительность предшествующей гормональной терапии менее 18 месяцев; снижение уровня гемоглобина ниже нормы (выраженное ухудшение ОВ при гемоглобине менее 110 г/л); повышение ЩФ выше 1,5 ВГН (180 Ед/л) перед лечением и повышение уровня ЩФ во время лечения выше нормы (выше 120 Ед/л); повышение уровня ЛДГ более 2ВГН (более 500 Ед/л); уровень ПСА на момент установления кастрационной рефрактерности выше 30 нг/мл; уровень ПСА перед началом терапии 2 линии выше 90 нг/мл; надир ПСА на фоне терапии 1 и 2 линии выше 28 нг/мл и 60 нг/мл соответственно.

При проведении многофакторного анализа наибольшую прогностическую значимость показало повышение уровня ЛДГ выше 2ВГН (более 500 Ед/л), а также уровень ПСА при установлении кастрационной резистентности выше 30 нг/мл, повышение уровня ЩФ выше нормы во время лечения, наличие метастазов в регионарные лимфоузлы. В табл. 18 представлено влияние факторов при однофакторном и многофакторном анализах.

Таблица 18 – Влияние различных факторов на общую выживаемость больных (однофакторный и многофакторный анализ Cox)

Факторы риска	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ		Многофакторный критерий p
	ОР	95% ДИ	ОР	95% ДИ	
ЛДГ > 500 Ед/л	26,9	8,643-83,749	12,5	3,563 - 43,923	$p < 0,001$
ПСА _{кр} ≥ 30 нг/мл	1,568	0,993-2,476	2,411	1,349-4,307	$p < 0,003$
Повышение ЩФ выше нормы во время лечения	1,8	1,044-3,103	2,374	1,297-4,345	$p < 0,05$

Оценивая факторы, влияющие на выживаемость при разных схемах лечения, нами было установлено, что общая выживаемость достоверно не различалась при различных схемах лечения в зависимости от таких факторов, как возраст, стадия процесса не более T2N1M0, наличие болевого синдрома, у пациентов со статусом по шкале ECOG 0 и нормальными лабораторными показателями (гемоглобин, ЩФ, ЛДГ), а также при уровне ПСА менее 30 нг/мл на момент установления кастрационной рефрактерности.

Также нами была проанализирована ОВ в зависимости от схемы терапии и было выявлено, что у пациентов, отвечавших на гормональную терапию менее 18 месяцев, отсутствуют достоверные различия ($p>0,05$) в общей выживаемости в зависимости от схемы лечения. Для пациентов, получавших терапию по схеме доцетаксел-абиратерон, общая выживаемость после установки кастрационной рефрактерности составила 22,3 месяцев, а для пациентов, получивших терапию по схеме абиратерон-доцетаксел, – 22,4 месяцев. На рис. 28 представлено влияние схемы терапии на ОВ для пациентов, отвечавших на предшествующую ГТ менее 18 месяцев.

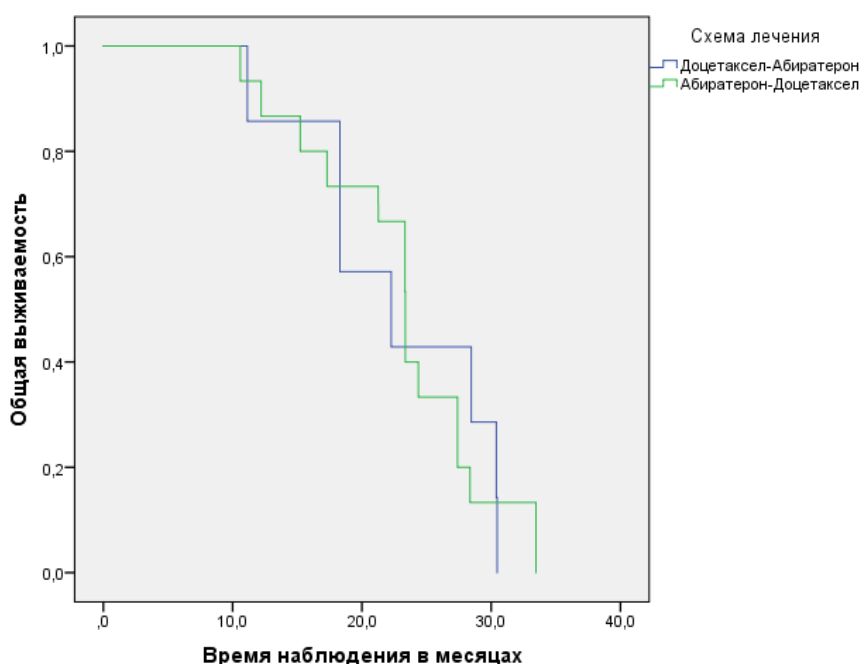


Рисунок 28 – Общая выживаемость у пациентов, отвечавших на ГТ менее 18 месяцев, в зависимости от схемы лечения

При анализе общей выживаемости пациентов, отвечавших на гормональную терапию более 18 месяцев, было выявлено увеличение общей выживаемости для пациентов, получавших терапию по схеме доцетаксел-абиратерон ($p=0,04$). Общая

выживаемость для пациентов, получавших терапию по схеме доцетаксел-абиратерон, составила 30,4 месяца, а общая выживаемость после терапии абиратерон-доцетаксел составила 26,3 месяца. На рис. 29 показано влияние схемы терапии на ОВ для пациентов, отвечавших на предшествующую ГТ более 18 месяцев.

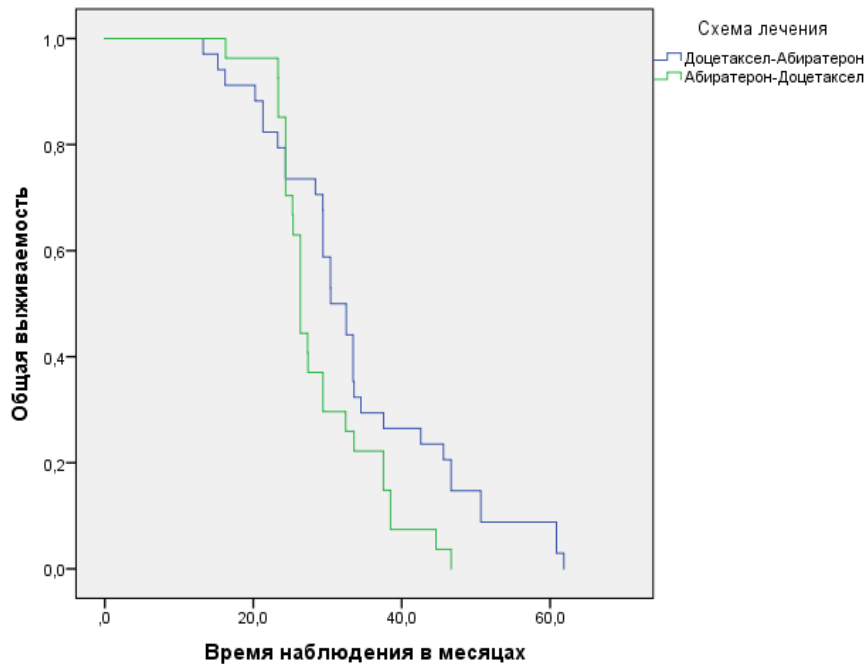


Рисунок 29 – Общая выживаемость у пациентов, отвечавших на ГТ более 18 месяцев, в зависимости от схемы лечения

Таким образом, для пациентов, отвечавших на гормональную терапию менее 18 месяцев со стадией процесса не более T2N1M0, нормальными лабораторными показателями и статусом по шкале ECOG и имеющих болевой синдром, может быть рекомендована как схема доцетаксел-абиратерон, так и схема абиратерон-доцетаксел.

4.1.2 Факторы выживаемости без прогрессирования при различных схемах терапии

При оценке факторов, влияющих на выживаемость без прогрессирования, показатели были разбиты на оцениваемые до начала терапии и оцениваемые в процессе терапии.

Достоверно ($p < 0,05$) на выживаемость без прогрессирования влияли следующие факторы до начала терапии: наличие метастазов в регионарные лимфоузлы, статус по шкале ECOG 1-2, длительность гормональной терапии

менее 18 месяцев, ПСА на момент установления кастрационной рефрактерности менее 30 нг/мл, уровень гемоглобина менее 110 г/л, уровень ЩФ и ЛДГ выше верхней границы нормы.

Во время лечения на улучшение выживаемости без прогрессирования влияло снижение ПСА на 50% и более во время терапии 1 и 2 линии, ПСА перед терапией 2 линии менее 90 нг/мл, надир на фоне терапии 1 линии менее 28 нг/мл, на фоне терапии 2 линии – менее 60 нг/мл.

При оценке факторов выживаемости при терапии по схеме доцетаксел-абиратерон было выявлено, что существенное влияние в виде уменьшения времени до прогрессирования оказывали такие факторы перед началом лечения, как статус по шкале ECOG 1-2, длительность гормональной терапии менее 18 месяцев, уровень гемоглобина менее 110 г/л, повышение ЩФ выше 1,5 ВГН. Факторами, оцениваемыми во время лечения и уменьшающими время до прогрессирования, являлись снижение ПСА менее чем на 50% во время терапии 1 и 2 линии, ПСА перед терапией 2 линии больше 90 нг/мл, надир на фоне терапии 2 линии – менее 60 нг/мл.

При оценке факторов выживаемости при терапии по схеме абиратерон-доцетаксел было выявлено, что существенное влияние в виде уменьшения времени до прогрессирования оказывали такие факторы перед началом лечения, как ПСА на момент установления кастрационной рефрактерности более 30 нг/мл, уровень гемоглобина менее 110 г/л, повышение ЩФ и ЛДГ выше нормы. Факторами, оцениваемыми во время лечения и уменьшающими время до прогрессирования, являлись снижение ПСА менее чем на 50% во время терапии 1 и 2 линии, ПСА перед терапией 2 линии больше 90 нг/мл, надир на фоне терапии 1 линии менее 28 нг/мл, на фоне терапии 2 линии – менее 60 нг/мл.

Таким образом, нами было отмечено, что применение схемы доцетаксел-абиратерон повышает время до прогрессирования заболевания и увеличивает общую выживаемость в сравнении со схемой абиратерон-доцетаксел. Однако, при сочетании определенных факторов эти схемы могут быть равноэффективны и применяться у определенных групп пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате анализа 83 историй болезни нами была получена сопоставимая с данными, представленными в зарубежных источниках, эффективность и безопасность терапии на основе доцетаксела и абиратерона [97; 130]. Средний возраст больных мКРРПЖ составил $70,9 \pm 1,6$ (48–83) года. Средняя длительность ответа на кастрационную терапию с момента установления диагноза рака простаты до развития кастрационной рефрактерности составила $43,8 \pm 7,8$ (2–147) месяца, что соотносится с данными мировой литературы [36; 39; 74; 103; 146]. Основным режимом кастрационной терапии являлась максимальная андрогенная блокада, применявшаяся у 64 больных (75,9%). Средняя продолжительность жизни больных мКРРПЖ от даты установления диагноза составила 81 месяц, средняя продолжительность жизни больных мКРРПЖ от даты регистрации кастрационной резистентности составила $29,3 \pm 2,6$ (11–62) месяцев. Средняя продолжительность жизни больных мКРРПЖ от даты начала терапии мКРРПЖ составила $25,2 \pm 2,3$ (8,1–60,9) месяца. Локализацией отдаленных метастазов служили кости скелета у 61 больного (73,5%), лишь у двоих были выявлены отдаленные метастазы в нерегионарные лимфоузлы. Учитывая локализацию метастазов, основными жалобами пациентов являлись боль в костях и общая слабость.

Основным видом ответа на проводимое лечение являлась стабилизация опухолевого процесса у 70,8–80,5% пациентов, у 14,6–21,4% отмечался частичный ответ, полного ответа не было зарегистрировано, до 10% пациентов отвечало на терапию радиологическим прогрессированием. Клинический ответ на проводимую терапию проявлялся в виде уменьшения или исчезновения болевого синдрома, что было зафиксировано примерно у половины пациентов в каждой группе. У 7–10% пациентов отмечено улучшение статуса по шкале ECOG.

Основной причиной прекращения лечения вне зависимости от схемы являлось клиническое и радиологическое прогрессирование (примерно 75% больных). Каждый четвертый больной прекращал терапию в связи с повышением уровня ПСА без регистрации клинического или радиологического

прогрессирования. До 10% пациентов, получавших доцетаксел, прекращали терапию ввиду развития побочных эффектов, отмены терапии абиратероном по этой причине зарегистрировано не было.

На фоне лечения доцетакселом основным и наиболее грозным побочным эффектом являлась миелотоксичность, развившаяся у четверти больных. Нейтропения 3–4 степени у половины больных проявлялась в виде фебрильной. У одного пациента на фоне фебрильной нейтропении развилась пневмония. Наиболее грозными негематологическими побочными эффектами терапии являлась гепатотоксичность (9,6%) и кардиотоксичность (3,6%). 24–29% пациентов на фоне терапии отмечали гастроинтестинальную симптоматику в виде тошноты, рвоты, диареи [97; 130].

При лечении абиратероном пациенты отмечали периферические отеки (14,3–17,1%), гипокалиемию (2,4–4,9%), также были зарегистрированы случаи гепато- и кардиотоксичности (2,4%). При оценке влияния сопутствующей патологии (сахарный диабет, бронхиальная астма, сердечно-сосудистые заболевания) на частоту развития побочных осложнений не было выявлено достоверных различий между пациентами. Полученные нами результаты в целом коррелируют с мировыми данными [97; 130].

Нами было оценено влияние различных факторов на ОВ пациентов, таких как возраст, распространенность заболевания, выраженность болевого синдрома, исходный статус по ECOG, длительность предшествующей ГТ, уровень ПСА на различных этапах лечения, а также уровень гемоглобина, ЛДГ, ЩФ на различных этапах лечения. Оценивая различные исходные характеристики пациентов, мы не получили достоверного различия в ОВ для разных возрастных групп, что соотносится с данными других исследований [57; 84]. Было показано, что старший возраст, особенно возраст более 80 лет, ассоциирован с более высокой частотой развития нейтропении, что требует более пристального внимания к данной группе больных. Нами было выявлено, что медиана общей выживаемости практически не различается для пациентов моложе 65 лет (27,4 месяца) и пациентов старше 75 лет (27,3 месяца). Медиана ОВ для группы пациентов от 65

до 74 лет незначительно выше и составляет 29,4 месяца, однако данное различие статистически незначимо ($p > 0,05$).

При оценке степени дифференцировки по Глисон у нами проводилось разделение пациентов на две группы: Глисон менее 8 баллов и 8–10 баллов. Согласно нашим данным, не было выявлено достоверных различий в ОВ у обеих групп больных (медиана ОВ 29,4 и 26,3 месяца соответственно). Возможно, это обусловлено тем, что балл по Глисон оценивался в основном по данным пункционных биопсий, поскольку лишь 18% больным в нашем исследовании была выполнена радикальная простатэктомия. По данным литературы от 24% до 64% результатов плановых гистологических исследований после радикальной простатэктомии не совпадает с дооперационными данными как в сторону повышения Глисона, так и в сторону его понижения [108]. Учитывая длительность течения заболевания, со временем к моменту формирования кастрационной рефрактерности у пациентов, вероятнее всего, сумма баллов по Глисон увеличивалась, однако оценить данное предположение невозможно ввиду отсутствия повторных биопсий простаты [72]. В некоторых других исследованиях сумма баллов по Глисон также не оказывала влияния на общую выживаемость [46].

При оценке влияния наличия метастатического поражения регионарных лимфоузлов, нерегионарных лимфоузлов и костных метастазов нами было получено, что достоверное влияние на ОВ оказывает только наличие метастатического поражения регионарных лимфоузлов. Несмотря на то, что по данным литературы наличие метастазов в нерегионарные лимфоузлы достоверно ухудшает прогноз [100], нами не было получено значимых различий в медиане выживаемости для пациентов с наличием метастатического поражения других органов и без него (29,4 месяца против 27,4 месяцев, $p > 0,05$). Вероятнее всего, полученные нами данные обусловлены крайне малым числом наблюдений за пациентами с висцеральными метастазами.

В 2017 г. Ван Праетом было опубликовано ретроспективное исследование на основе историй болезни 368 пациентов, в котором было выявлено, что уровень

ECOG менее 2 достоверно ассоциирован с улучшением прогноза, что подтверждается данными нашего исследования – медиана ОВ для пациентов со статусом ECOG 2 равняется 20,3 месяца, при статусе ECOG 1 составляет 27,4 месяца, при ECOG 0 – 33,5 месяца ($p < 0,0001$) [140].

При оценке влияния болевого синдрома нами было получено, что его наличие достоверно ухудшает ОВ, при этом имеет значение не только сам факт наличия болевого синдрома, но и его выраженность (медиана ОВ для пациентов без болевого синдрома – 29,4 месяца, для пациентов, нуждающихся в ненаркотических анальгетиках, – 27,4 месяца, для пациентов, нуждавшихся в наркотических анальгетиках – 23,3 месяца). В соответствии с данными Киндоло, опубликованным в 2017 г., наличие болевого синдрома является прогностически неблагоприятным фактором, особенно при наличии более 2 баллов по шкале краткой оценки боли (Brief Pain Inventory – BPI) [33]. К сожалению, ввиду ретроспективности исследования не было возможности проводить оценку боли у пациентов ни по опроснику BPI, ни по визуальной аналоговой шкале.

В литературе много внимания уделено вопросу длительности предшествующей гормональной терапии, как одному из важнейших факторов прогноза ответа на проводимое лечение и факторов, влияющих на ОВ. В части работ показана прогностическая значимость рубежа в 12 месяцев, как фактора ОВ и предиктора ответа на дальнейшую гормональную терапию 2 линии, некоторые работы демонстрировали, что длительность предшествующей гормональной терапии более 24 месяцев ассоциирована с улучшением ОВ, в части работ подобной границей, влияющей на общую выживаемость, являлась граница в 36 месяцев предшествующей гормональной терапии [3; 33; 78; 140].

В работе Ким в 2015 г. было показано, что длительность гормональной терапии более 35 месяцев не влияет на увеличение ОВ [68]. В работе Гиацинти в 2017 г. было показано, что длительность гормональной терапии менее 13 месяцев при применении абиратерона не влияет на ОВ, в то время как длительность терапии менее 28 месяцев при применении абиратерона достоверно снижает общую выживаемость [50]. В результате нашей работы было получено, что

длительность гормональной терапии менее 18 месяцев ассоциирована с уменьшением медианы общей выживаемости (23,3 месяца), при этом длительность терапии более 18 месяцев достоверно увеличивает медиану общей выживаемости (29,4 месяцев) ($p=0,0001$). Однако при более глубоком рассмотрении анализ показывает (рисунок 12), что отсутствует достоверное различие в общей выживаемости между группами больных, отвечавшими на терапию от 18 до 36 месяцев (27,4 месяца) и пациентами, отвечавшими на гормональную терапию более 36 месяцев (29,4 месяца). ($p>0,05$). Таким образом, для оценки влияния предшествующей гормональной терапии на ОВ необходимо дальнейшее проведение крупных рандомизированных исследований.

В нашем исследовании не было выявлено достоверно значимого влияния уровня ПСА на момент установления диагноза на общую выживаемость, однако было получено, что уровень ПСА на момент установления кастрационной рефрактерности выше 30 нг/мл ассоциирован с ухудшением ОВ (29,4 месяца при ПСА менее 30 нг/мл против 26,3 месяцев, $p=0,04$). По данным исследования MSKCC повышенный уровень ПСА ассоциирован с ухудшением прогноза [120], по данным исследования, проведенного в институте Дана-Фарбер, высокий уровень ПСА в сочетании с наличием костных метастазов и нормальным значением ЩФ, напротив приводит к увеличению общей выживаемости [144]. У данных различий может быть два противоположных объяснения: с одной стороны, высокий уровень ПСА может быть обусловлен большим объемом опухолевого поражения, высокой активностью онкологического процесса, что негативно скажется на ОВ. С другой стороны, известно, что наиболее неблагоприятные формы рака предстательной железы, например, нейроэндокринный [56], протекают на фоне нормальных значений ПСА, и поэтому высокий уровень ПСА может свидетельствовать о большом количестве андрогензависимых клеток, хорошо отвечающих на гормональные манипуляции.

При оценке ПСА-ответа нами было получено, что снижение ПСА на 50% и более ассоциировано с увеличением ОВ (во время терапии 1 линии на 50% и более общая выживаемость составила 31,6 месяцев против 27,1 месяца ($p=0,05$),

для терапии 2 линии ОВ составила 33,85 месяцев при ПСА-ответе более 50% против 26,2 месяца при ПСА-ответе менее 50% ($p=0,01$). При изучении данных зарубежных источников было выявлено, что отсутствие ПСА-ответа является фактором неблагоприятного прогноза, при этом кроме реперных точек 50% и 90% в литературе встречались еще и 25%, и 30%.

В 1997 г. Лин опубликовал данные о том, что фактор снижения ПСА менее чем на 30% более важен фактора снижения ПСА менее чем на 50% при оценке влияния на ОВ [75]. При анализе результатов исследований SWOG 99-06 и TAx327, было выявлено, что снижение ПСА менее чем на 30% в первые 3 месяца лечения ассоциировано с ухудшением прогноза, хотя сами авторы исследования TAx327, отмечают, что уровень ПСА и его снижение является достаточно суррогатным маркером и не может служить основным инструментом оценки эффективности терапии в отличие от показателя ОВ [18; 94]. Данные Накабаяши, опубликованные в 2013 г., также свидетельствуют о том, что при снижении ПСА менее чем на 25% вне зависимости от вида терапии ассоциировано с ухудшением прогноза [85], в то время как данные Халаби, полученные в 2013 г., свидетельствуют о том, что снижение уровня ПСА во время терапии 2 линии не оказывает достоверно значимого влияния на ОВ [55]. Столь существенные различия в выводах могут быть обусловлены, в первую очередь, большим разбросом уровня ПСА на разных этапах лечения, а также различной степенью ответа одного и того же пациента на лекарственную терапию [49]. Согласно японскому исследованию Мадсубары, опубликованному в 2016 г., отсутствие немедленного ПСА-ответа, в том числе проявляющегося в виде вспышки ПСА (прирост уровня ПСА в начале лечения) не ассоциировано с ухудшением ОВ [138]. В работе Грицкевича также было показано, что ориентировка на уровень ПСА не всегда целесообразна ввиду индивидуальности ответа каждого пациента [1].

При оценке влияния клинико-лабораторных показателей было выявлено, что наибольшее влияния на ОВ оказывает снижение уровня гемоглобина менее 110 г/л перед началом терапии 1 линии, повышение уровня ЩФ выше 1,5ВГН, а

ЛДГ – выше 2ВГН, а также повышение уровня ЩФ выше нормы во время проведения лечения, что может свидетельствовать о высокой активности опухолевого процесса, несмотря на проводимое лечение. По данным других авторов прогностически значимыми уровнями гемоглобина являлись менее 120 г/л, ЛДГ выше ВГН и ЩФ выше ВГН [32; 145]. Скорее всего, данные различия обусловлены малыми размерами выборки пациентов, что может способствовать получению не всегда схожих результатов.

При изучении зарубежных источников нами было найдено несколько работ, в которых изучалось влияние схемы терапии на ОВ, а также оценивалась ВБП и описывались факторы прогноза течения заболевания. В работе Зафейрио, опубликованной в 2014 г., 161 больной был распределен для получения лечения по схеме абиратерон-доцетаксел или доцетаксел-абиратерон. Авторы получили большую медиану ОВ для группы абиратерон-доцетаксел 38,6 месяцев против 31,4 месяца, при этом полученная разница не являлась достоверной [147].

В работе Моэна, опубликованной в 2015 г., на 58 больных, разделенных на две группы для получения лечения по схеме абиратерон-доцетаксел и доцетаксел-абиратерон, было продемонстрировано отсутствие влияния схемы терапии на общую выживаемость (17,3 месяца против 19,4 месяцев соответственно) [80].

При оценке влияния схемы терапии на ОВ нами было установлено, что схема доцетаксел-абиратерон в сравнении со схемой абиратерон-доцетаксел достоверно увеличивает медиану ОВ 30,4 месяца против 26,3 месяцев ($p=0,01$). Несмотря на достоверность полученных различий, абсолютная разница между медианами невысока и равна всего 4 месяцам, поэтому в определенных ситуациях у информированных пациентов можно начинать терапию по схеме абиратерон-доцетаксел.

При оценке выживаемости без прогрессирования нами также было установлено, что схема лечения доцетаксел-абиратерон достоверно увеличивает выживаемость без прогрессирования по сравнению со схемой абиратерон-доцетаксел (медиана ОВ 25,9 месяцев против 19,9 месяцев, $p=0,002$).

При оценке влияния длительности гормональной терапии нами было выявлено, что длительность терапии менее 18 месяцев коррелирует со снижением ОВ, при этом ОВ при длительности ГТ менее 18 месяцев не зависит от схемы лечения. Также нами было установлено, что общая выживаемость достоверно не различалась при различных схемах лечения в зависимости от таких факторов, как возраст, стадия процесса не более T2N1M0, наличие болевого синдрома, у пациентов со статусом по шкале ECOG 0 и нормальными лабораторными показателями (гемоглобин, ЩФ, ЛДГ), а также при уровне ПСА менее 30 нг/мл на момент установления кастрационной рефрактерности, что позволяет рассматривать схему лечения абиратерон-доцетаксел, как схему выбора у определенной категории пациентов, желающих отсрочить прием химиотерапии.

ВЫВОДЫ

1. При применении абиратерона ацетата в качестве терапии первой линии медиана до прогрессирования составила 10,6 месяцев. При применении абиратерона ацетата в качестве терапии второй линии медиана до прогрессирования составила 13,3 месяца ($p > 0,05$).

2. При применении доцетаксела в качестве терапии первой линии медиана до прогрессирования составила 6,4 месяца. При применении доцетаксела в качестве терапии второй линии медиана до прогрессирования составила 5,2 месяца ($p < 0,05$).

3. Последовательность лечения доцетаксел-абиратерон увеличивает выживаемость без прогрессирования по сравнению со схемой абиратерон-доцетаксел (медиана ОВ 25,9 месяцев против 19,9 месяцев, $p = 0,002$) и общую выживаемость пациентов по сравнению с последовательностью абиратерон-доцетаксел (медиана ОВ 30,4 месяца против 26,3 месяцев $p = 0,01$).

4. Схемы лечения обладают сопоставимой частотой побочных эффектов. Наиболее клинически значимым осложнением является развитие нейтропении, встречавшееся у 26,5% больных на фоне применения доцетаксела, в то время как для абиратерона основными побочными эффектами были явления минералкортикоидной токсичности – гипокалиемия, отечность, повышение артериального давления.

5. Факторами неблагоприятного прогноза ОВ больных мКРРПЖ являются наличие метастатического поражения регионарных лимфатических узлов в сочетании с метастатическим поражением костей, наличие выраженного болевого синдрома, требующего применения наркотических анальгетиков, статус по шкале ECOG 1-2, длительность предшествующей гормональной терапии менее 18 месяцев, уровень гемоглобина менее 120 г/л, уровень ЩФ перед началом лечения выше 1,5 ВГН (180 Ед/л), повышение уровня ЩФ во время лечения выше ВГН (120 Ед/л), уровень ЛДГ перед началом лечения выше 2 ВГН (500 Ед/л), уровень ПСА на момент установления кастрационной рефрактерности выше 30 нг/мл; уровень ПСА

перед началом терапии 2 линии выше 90 нг/мл; надир ПСА на фоне терапии 1 и 2 линии выше 28 нг/мл и 60 нг/мл соответственно ($p < 0,05$);

б. Факторами, достоверно влияющие на уменьшение выживаемости без прогрессирования, являются наличие метастазов в регионарные лимфоузлы в сочетании с метастатическим поражением костей, статус по шкале ECOG 1-2, длительность гормональной терапии менее 18 месяцев, ПСА на момент установления кастрационной рефрактерности более 30 нг/мл, уровень гемоглобина менее 110 г/л, уровень ЩФ и ЛДГ выше верхней границы нормы, снижение ПСА менее чем на 50% во время терапии 1 и 2 линии, ПСА перед терапией 2 линии больше 90 нг/мл, надир на фоне терапии 1 линии более 28 нг/мл, на фоне терапии 2 линии – более 60 нг/мл ($p < 0,05$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При длительности предшествующей гормональной терапии более 12 месяцев, но менее 18 месяцев одинаково эффективно назначение как доцетаксела, так и абиратерона у тщательно отобранной группы больных.

2. При отказе пациента начинать химиотерапию возможно применение абиратерона в качестве терапии первой линии.

3. Применение химиотерапии ассоциировано с развитием гематологической токсичности, в том числе нейтропении различной степени тяжести, в некоторых случаях требующей поддерживающей терапии ГКСФ, поэтому необходимо строго мониторировать температурную реакцию и общий анализ крови у пациентов после проведенного лечения, а также своевременно назначать поддерживающую терапию.

4. Применение абиратерона ацетата ассоциировано с ухудшением тяжести течения артериальной гипертензии, поэтому пациенты, получающие терапию абиратероном, должны мониторировать уровень артериального давления даже в случае отсутствия артериальной гипертензии перед началом терапии.

5. При отсутствии признаков клинического и/или радиологического прогрессирования целесообразно продолжать проводимое лечение даже на фоне продолжающегося роста ПСА.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспартатаминотрансфераза

АЧН – абсолютное число нейтрофилов

ВГН – верхняя граница нормы

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ДИ – доверительный интервал

ДЛТ – дистанционная лучевая терапия

ЕАУ – Европейское общество урологов

КСФ – колониестимулирующий фактор

ЛГ – лютеинизирующий гормон

ЛГРГ - гонадотропин-рилизинг-гормон

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

МАБ – максимальная андрогенная блокада

мКРРПЖ – метастатический кастрационно-рефрактерный рак предстательной

железы

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

МРТ – магнитно-резонансная томография

НПВС – нестероидное противовоспалительное средство

ОВ – общая выживаемость

ПОО – полный объективный ответ

ПЗ – прогрессирование заболевания

ПСА – простатспецифический антиген

РПЖ – рак предстательной железы

РПЭ – радикальная простатэктомия

СЗ – стабилизация заболевания

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЧОО – частичный объективный ответ

ЩФ – щелочная фосфатаза

ЭКГ – электрокардиограмма

BPI – Brief Pain Inventory – шкала краткой оценки боли

CYP17 – фермент 17 α -гидроксилаза/C17,20-лиаза; цитохром P450 17 α

ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group – Восточная объединенная группа онкологов

FDA – управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов

Hi-Fu-терапия – высокоинтенсивная ультразвуковая абляция предстательной железы

LNCaP – Lymph node Cancer of the Prostate – культура клеток аденокарциномы простаты, на которой проводятся эксперименты по изучению мутаций

NCI-CTCAE – National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events – общие критерии распространенных нежелательных явлений, разработанные Национальным институтом рака США

PCWG 2 – Prostate Cancer Working Group – Рабочая группа по раку предстательной железы 2

RECIST – Response Evaluation Criteria in Solid Tumours – критерии ответа солидных опухолей

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Грицкевич А.А. Клиническая оценка различных вариантов лекарственной терапии гормонорезистентного рака предстательной железы // дис. ... канд. мед.наук: 14.00.12. 2011. — С. 192.
2. Калинин С.А. Лекарственная терапия гормонорезистентного рака предстательной железы // дис. ... канд. мед.наук: 14.00.14. 2005. — С. 115.
3. Маркова А.С. Современные возможности лекарственного лечения кастрационно-резистентного рака предстательной железы // дис. ... канд. мед.наук: 14.00.12. 2015. — С. 119.
4. Матвеев Б.П. Новые возможности химиотерапии гормонорезистентного рака предстательной железы // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2005. Т. 3-4. — С. 28-34.
5. Медведев В.Л. Гормонорезистентный эпителиальный рак предстательной железы // Урология. 2001. Т. 4. — С. 29-33.
6. Носов А.К., Воробьев Н.А. Гормонорезистентный рак предстательной железы // Практическая онкология. 2008. Т. 2. — С. 104-116.
7. Носов Д.А., Воробьев Н.А., Гладков О.А., Королева И.А., Матвеев В.Б., Русаков И.Г. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака предстательной железы // Злокачественные опухоли. 2015. Т. № 4, спецвыпуск. — С. 291–300.
8. Петров С.Б.Н., А.К.; Воробьев, Н.А. Новые лекарственные препараты в терапии рака предстательной железы, резистентного к кастрации // Совр. онкол. 2011. Т. 3. — С. 55-61.
9. Под ред. Северина Е.С. Биохимия: Учеб. для вузов // М.:. 2003. — С. 558-559, 609-612.
10. Под редакцией Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2014 году // ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздравсоцразвития России. 2015. — С. 18, 26-28, 31.

11. Скворцов И.Я., Камолов Б.Ш., Хафизов К.О., Павловская А.И., Вишневская Я.В., Гуторов С.Л., Фигурин К.М., Матвеев В.Б. Нейроэндокринный рак предстательной железы (описание клинического случая) // Онкоурология. 2011. Т. 2. — С. 92-95.
12. Федеральная служба государственной статистики. Естественное движение населения // http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/demography/#. 2015.
13. Anassi E., Ndefo U.A. Sipuleucel-T (provenge) injection: the first immunotherapy agent (vaccine) for hormone-refractory prostate cancer // P T. 2011. Т. 36. № 4. — P. 197-202.
14. Angelergues A., Maillet D., Flechon A., Ozguroglu M., Mercier F., Guillot A., Le Moulec S., Gravis G., Beuzebec P., Massard C., Fizazi K., de La Motte Rouge T., Delanoy N., Elaidi R.T., Oudard S. Prostate-specific antigen flare induced by cabazitaxel-based chemotherapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer // Eur J Cancer. 2014. Т. 50. № 9. — P. 1602-9.
15. Antonarakis E.S., Eisenberger M.A. Phase III trials with docetaxel-based combinations for metastatic castration-resistant prostate cancer: time to learn from past experiences // J Clin Oncol. 2013. Т. 31. № 14. — P. 1709-12.
16. Araujo J.C., Mathew P., Armstrong A.J., Braud E.L., Posadas E., Lonberg M., Gallick G.E., Trudel G.C., Paliwal P., Agrawal S., Logothetis C.J. Dasatinib combined with docetaxel for castration-resistant prostate cancer: results from a phase 1-2 study // Cancer. 2012. Т. 118. № 1. — P. 63-71.
17. Armstrong A.J., Creel P., Turnbull J., Moore C., Jaffe T.A., Haley S., Petros W., Yenser S., Gockerman J.P., Sleep D., Hurwitz H., George D.J. A phase I-II study of docetaxel and atrasentan in men with castration-resistant metastatic prostate cancer // Clin Cancer Res. 2008. Т. 14. № 19. — P. 6270-6.
18. Armstrong A.J., Garrett-Mayer E., Ou Yang Y.C., Carducci M.A., Tannock I., de Wit R., Eisenberger M. Prostate-specific antigen and pain surrogacy analysis in metastatic hormone-refractory prostate cancer // J Clin Oncol. 2007. Т. 25. № 25. — P. 3965-70.

19. Armstrong A.J., Garrett-Mayer E.S., Yang Y.C., de Wit R., Tannock I.F., Eisenberger M. A contemporary prognostic nomogram for men with hormone-refractory metastatic prostate cancer: a TAX327 study analysis // *Clin Cancer Res.* 2007. T. 13. № 21. — P. 6396-403.
20. Azad A.A., Eigel B.J., Leibowitz-Amit R., Lester R., Kollmannsberger C., Murray N., Clayton R., Heng D.Y., Joshua A.M., Chi K.N. Outcomes with abiraterone acetate in metastatic castration-resistant prostate cancer patients who have poor performance status // *Eur Urol.* 2015. T. 67. № 3. — P. 441-7.
21. Azria D. An ambispective observational study in the safety and efficacy of abiraterone acetate in the French temporary authorizations for use (ATU): predictive parameters of response // *J. Clin. Oncol.* 2012. T. 30. — P. Suppl. 5; Abstr. 149.
22. Basch E., Loblaw D.A., Oliver T.K., Carducci M., Chen R.C., Frame J.N., Garrels K., Hotte S., Kattan M.W., Raghavan D., Saad F., Taplin M.E., Walker-Dilks C., Williams J., Winquist E., Bennett C.L., Wootton T., Rumble R.B., Dusetzina S.B., Virgo K.S. Systemic therapy in men with metastatic castration-resistant prostate cancer: American Society of Clinical Oncology and Cancer Care Ontario clinical practice guideline // *J Clin Oncol.* 2014. T. 32. № 30. — P. 3436-48.
23. Basset V., Flamand V., Crouzet S., Ploussard G. [Choice of new drugs in castration-resistant prostate cancer: predictive factors and effectiveness assessment] // *Prog Urol.* 2013. T. 23 Suppl 1. — P. S44-8.
24. Beer T.M., Armstrong A.J., Rathkopf D.E., Loriot Y., Sternberg C.N., Higano C.S., Iversen P., Bhattacharya S., Carles J., Chowdhury S., Davis I.D., de Bono J.S., Evans C.P., Fizazi K., Joshua A.M., Kim C.S., Kimura G., Mainwaring P., Mansbach H., Miller K., Noonberg S.B., Perabo F., Phung D., Saad F., Scher H.I., Taplin M.E., Venner P.M., Tombal B., Investigators P. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy // *N Engl J Med.* 2014. T. 371. № 5. — P. 424-33.
25. Berthold D.R., Pond G.R., Soban F., de Wit R., Eisenberger M., Tannock I.F. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study // *J Clin Oncol.* 2008. T. 26. № 2. — P. 242-5.

26. Borden L.S., Jr., Clark P.E., Lovato J., Hall M.C., Stindt D., Harmon M., R M.M., Torti F.M. Vinorelbine, doxorubicin, and prednisone in androgen-independent prostate cancer // *Cancer*. 2006. T. 107. № 5. — P. 1093-100.
27. Bruland O.S., Nilsson S., Fisher D.R., Larsen R.H. High-linear energy transfer irradiation targeted to skeletal metastases by the alpha-emitter ²²³Ra: adjuvant or alternative to conventional modalities? // *Clin Cancer Res*. 2006. T. 12. № 20 Pt 2. — P. 6250s-6257s.
28. Buonerba C., Pond G.R., Sonpavde G., Federico P., Rescigno P., Puglia L., Bosso D., Virtuoso A., Policastro T., Izzo M., Vaccaro L., Ferro M., Aieta M., Perdona S., Palmieri G., De Placido S., Di Lorenzo G. Potential value of Gleason score in predicting the benefit of cabazitaxel in metastatic castration-resistant prostate cancer // *Future Oncol*. 2013. T. 9. № 6. — P. 889-97.
29. Burgio S.L., Conteduca V., Rudnas B., Carrozza F., Campadelli E., Bianchi E., Fabbri P., Montanari M., Carretta E., Menna C., De Giorgi U. PSA flare with abiraterone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer // *Clin Genitourin Cancer*. 2015. T. 13. № 1. — P. 39-43.
30. Chaudhary K.S., Abel P.D., Lalani E.N. Role of the Bcl-2 gene family in prostate cancer progression and its implications for therapeutic intervention // *Environ Health Perspect*. 1999. T. 107 Suppl 1. — P. 49-57.
31. Chen Y., Sawyers C.L., Scher H.I. Targeting the androgen receptor pathway in prostate cancer // *Curr Opin Pharmacol*. 2008. T. 8. № 4. — P. 440-8.
32. Chi K.N., Kheoh T., Ryan C.J., Molina A., Bellmunt J., Vogelzang N.J., Rathkopf D.E., Fizazi K., Kantoff P.W., Li J., Azad A.A., Eigel B.J., Heng D.Y., Joshua A.M., de Bono J.S., Scher H.I. A prognostic index model for predicting overall survival in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with abiraterone acetate after docetaxel // *Ann Oncol*. 2016. T. 27. № 3. — P. 454-60.
33. Cindolo L., Natoli C., De Nunzio C., De Tursi M., Valeriani M., Giacinti S., Micali S., Rizzo M., Bianchi G., Martorana E., Scarcia M., Ludovico G.M., Bove P., Laudisi A., Selvaggio O., Carrieri G., Bada M., Castellan P., Topazio L., Boccasile S., Ditunno P., Chiodini P., Schips L. Abiraterone Acetate for Treatment of Metastatic

Castration-resistant Prostate Cancer in Chemotherapy-naive Patients: An Italian Analysis of Patients' Satisfaction // *Clin Genitourin Cancer*. 2017.

34. Coffey D.S., Isaacs J.T. Control of prostate growth // *Urology*. 1981. T. 17. — P. 17-24.

35. Collette L. Prostate-specific antigen (PSA) as a surrogate end point for survival in prostate cancer clinical trials // *Eur Urol*. 2008. T. 53. № 1. — P. 6-9.

36. Crawford E.D., Eisenberger M.A., McLeod D.G., Spaulding J.T., Benson R., Dorr F.A., Blumenstein B.A., Davis M.A., Goodman P.J. A controlled trial of leuprolide with and without flutamide in prostatic carcinoma // *N Engl J Med*. 1989. T. 321. № 7. — P. 419-24.

37. de Bono J.S., Logothetis C.J., Molina A., Fizazi K., North S., Chu L., Chi K.N., Jones R.J., Goodman O.B., Jr., Saad F., Staffurth J.N., Mainwaring P., Harland S., Flaig T.W., Hutson T.E., Cheng T., Patterson H., Hainsworth J.D., Ryan C.J., Sternberg C.N., Ellard S.L., Flechon A., Saleh M., Scholz M., Efstathiou E., Zivi A., Bianchini D., Loriot Y., Chieffo N., Kheoh T., Haqq C.M., Scher H.I., Investigators C.-A.-. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer // *N Engl J Med*. 2011. T. 364. № 21. — P. 1995-2005.

38. de Bono J.S., Oudard S., Ozguroglu M., Hansen S., Machiels J.P., Kocak I., Gravis G., Bodrogi I., Mackenzie M.J., Shen L., Roessner M., Gupta S., Sartor A.O., Investigators T. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial // *Lancet*. 2010. T. 376. № 9747. — P. 1147-54.

39. Dijkman G.A., Janknegt R.A., De Reijke T.M., Debruyne F.M. Long-term efficacy and safety of nilutamide plus castration in advanced prostate cancer, and the significance of early prostate specific antigen normalization. International Anandron Study Group // *J Urol*. 1997. T. 158. № 1. — P. 160-3.

40. Dimopoulos M.A., Panopoulos C., Bamia C., Deliveliotis C., Alivizatos G., Pantazopoulos D., Constantinidis C., Kostakopoulos A., Kastriotis I., Zervas A., Aravantinos G., Dimopoulos C. Oral estramustine and oral etoposide for hormone-refractory prostate cancer // *Urology*. 1997. T. 50. № 5. — P. 754-8.

41. Dupont A., Gomez J.L., Cusan L., Koutsilieris M., Labrie F. Response to flutamide withdrawal in advanced prostate cancer in progression under combination therapy // *J Urol*. 1993. T. 150. № 3. — P. 908-13.
42. Eisenberger M.A., Blumenstein B.A., Crawford E.D., Miller G., McLeod D.G., Loehrer P.J., Wilding G., Sears K., Culkin D.J., Thompson I.M., Jr., Bueschen A.J., Lowe B.A. Bilateral orchiectomy with or without flutamide for metastatic prostate cancer // *N Engl J Med*. 1998. T. 339. — P. 1036-1042.
43. Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J., Schwartz L.H., Sargent D., Ford R., Dancey J., Arbuck S., Gwyther S., Mooney M., Rubinstein L., Shankar L., Dodd L., Kaplan R., Lacombe D., Verweij J. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1) // *Eur J Cancer*. 2009. T. 45. № 2. — P. 228-47.
44. European Association of Urology (EAU). Guidelines on Prostate Cancer // 2015. — P. 137.
45. Evans C.P., Higano C.S., Keane T., Andriole G., Saad F., Iversen P., Miller K., Kim C.S., Kimura G., Armstrong A.J., Sternberg C.N., Loriot Y., de Bono J., Noonberg S.B., Mansbach H., Bhattacharya S., Perabo F., Beer T.M., Tombal B. The PREVAIL Study: Primary Outcomes by Site and Extent of Baseline Disease for Enzalutamide-treated Men with Chemotherapy-naive Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer // *Eur Urol*. 2016.
46. Fizazi K. Does Gleason score (GS) predict efficacy of abiraterone acetate (AA) therapy in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC)? // *J. Clin. Oncol*. 2014. T. 32. — P. Suppl. 4, Abstr. 20.
47. Fizazi K., Higano C.S., Nelson J.B., Gleave M., Miller K., Morris T., Nathan F.E., McIntosh S., Pemberton K., Moul J.W. Phase III, randomized, placebo-controlled study of docetaxel in combination with zibotentan in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer // *J Clin Oncol*. 2013. T. 31. № 14. — P. 1740-7.
48. Fizazi K., Scher H.I., Molina A., Logothetis C.J., Chi K.N., Jones R.J., Staffurth J.N., North S., Vogelzang N.J., Saad F., Mainwaring P., Harland S., Goodman O.B., Jr., Sternberg C.N., Li J.H., Kheoh T., Haqq C.M., de Bono J.S., Investigators C.-A.-. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer:

final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study // *Lancet Oncol.* 2012. T. 13. № 10. — P. 983-92.

49. Freedman L.S. Confidence intervals and statistical power of the 'Validation' ratio for surrogate or intermediate endpoints // *Journal of Statistical Planning and Inference.* 2001. T. 100. № 2. — P. 443.

50. Giacinti S., Carlini P., Roberto M., Bassanelli M., Strigari L., Pavese F., Aschelter A.M., Felici A., Valeriani M., Cognetti F., Marchetti P. Duration of response to first androgen deprivation therapy, time to castration resistance prostate cancer, and outcome of metastatic castration resistance prostate cancer patients treated with abiraterone acetate // *Anticancer Drugs.* 2017. T. 28. № 1. — P. 110-115.

51. Glauser M., Pizzo P., Saunders W. Management of Infections in Immunocompromised Patients // 2000. — P. 471.

52. Gleave M.E., Miyake H., Goldie J., Nelson C., Tolcher A. Targeting bcl-2 gene to delay androgen-independent progression and enhance chemosensitivity in prostate cancer using antisense bcl-2 oligodeoxynucleotides // *Urology.* 1999. T. 54. № 6A Suppl. — P. 36-46.

53. Goodman O.B., Jr., Flaig T.W., Molina A., Mulders P.F., Fizazi K., Suttman H., Li J., Kheoh T., de Bono J.S., Scher H.I. Exploratory analysis of the visceral disease subgroup in a phase III study of abiraterone acetate in metastatic castration-resistant prostate cancer // *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2014. T. 17. № 1. — P. 34-9.

54. Hague C., Logue J.P. Clinical experience with radium-223 in the treatment of patients with advanced castrate-resistant prostate cancer and symptomatic bone metastases // *Ther Adv Urol.* 2016. T. 8. № 3. — P. 175-80.

55. Halabi S., Armstrong A.J., Sartor O., de Bono J., Kaplan E., Lin C.Y., Solomon N.C., Small E.J. Prostate-specific antigen changes as surrogate for overall survival in men with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with second-line chemotherapy // *J Clin Oncol.* 2013. T. 31. № 31. — P. 3944-50.

56. Halabi S., Lin C.Y., Kelly W.K., Fizazi K.S., Moul J.W., Kaplan E.B., Morris M.J., Small E.J. Updated prognostic model for predicting overall survival in

first-line chemotherapy for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer // J Clin Oncol. 2014. T. 32. № 7. — P. 671-7.

57. Halabi S., Small E.J., Kantoff P.W., Kattan M.W., Kaplan E.B., Dawson N.A., Levine E.G., Blumenstein B.A., Vogelzang N.J. Prognostic model for predicting survival in men with hormone-refractory metastatic prostate cancer // J Clin Oncol. 2003. T. 21. № 7. — P. 1232-7.

58. Henriksen G., Breistol K., Bruland O.S., Fodstad O., Larsen R.H. Significant antitumor effect from bone-seeking, alpha-particle-emitting (223)Ra demonstrated in an experimental skeletal metastases model // Cancer Res. 2002. T. 62. № 11. — P. 3120-5.

59. Hollstein M., Sidransky D., Vogelstein B., Harris C.C. p53 mutations in human cancers // Science. 1991. T. 253. № 5015. — P. 49-53.

60. Horwich A., Parker C., de Reijke T., Kataja V., Group E.G.W. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // Ann Oncol. 2013. T. 24 Suppl 6. — P. vi106-14.

61. Hussain M., Wolf M., Marshall E., Crawford E.D., Eisenberger M. 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. T. 12. № 9. — P. 1868-75.

62. Hussain M.H., Pienta K.J., Redman B.G., Cummings G.D., Flaherty L.E. Oral etoposide in the treatment of hormone-refractory prostate cancer // Cancer. 1994. T. 74. № 1. — P. 100-3.

63. Isaacs J.T. The biology of hormone refractory prostate cancer. Why does it develop? // Urol Clin North Am. 1999. T. 26. № 2. — P. 263-273.

64. Johns W.D., Garnick M.B., Kaplan W.D. Leuprolide therapy for prostate cancer. An association with scintigraphic "flare" on bone scan // Clin Nucl Med. 1990. T. 15. № 7. — P. 485-7.

65. Kantoff P.W., Higano C.S., Shore N.D., Berger E.R., Small E.J., Penson D.F., Redfern C.H., Ferrari A.C., Dreicer R., Sims R.B., Xu Y., Frohlich M.W.,

Schellhammer P.F., Investigators I.S. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer // *N Engl J Med*. 2010. T. 363. № 5. — P. 411-22.

66. Kelly W.K., Halabi S., Carducci M., George D., Mahoney J.F., Stadler W.M., Morris M., Kantoff P., Monk J.P., Kaplan E., Vogelzang N.J., Small E.J. Randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial comparing docetaxel and prednisone with or without bevacizumab in men with metastatic castration-resistant prostate cancer: CALGB 90401 // *J Clin Oncol*. 2012. T. 30. № 13. — P. 1534-40.

67. Kelly W.K., Scher H.I. Prostate specific antigen decline after antiandrogen withdrawal: the flutamide withdrawal syndrome // *J Urol*. 1993. T. 149. № 3. — P. 607-9.

68. Kim K.B., Jo J.K., Ahn S., Lee S., Jeong S.J., Hong S.K., Byun S.S., Lee S.E. Clinical effect of abiraterone acetate in Korean patients with metastatic castration-resistant prostate cancer according to duration of androgen deprivation therapy // *Korean J Urol*. 2015. T. 56. № 8. — P. 580-6.

69. Koivisto P.A., Rantala I. Amplification of the androgen receptor gene is associated with P53 mutation in hormone-refractory recurrent prostate cancer // *J Pathol*. 1999. T. 187. № 2. — P. 237-41.

70. Kraus L.A., Samuel S.K., Schmid S.M., Dykes D.J., Waud W.R., Bissery M.C. The mechanism of action of docetaxel (Taxotere) in xenograft models is not limited to bcl-2 phosphorylation // *Invest New Drugs*. 2003. T. 21. № 3. — P. 259-68.

71. Kreis W., Budman D.R., Calabro A. Unique synergism or antagonism of combinations of chemotherapeutic and hormonal agents in human prostate cancer cell lines // *Br J Urol*. 1997. T. 79. № 2. — P. 196-202.

72. Kvale R., Moller B., Wahlqvist R., Fossa S.D., Berner A., Busch C., Kyrvalen A.E., Svindland A., Viset T., Halvorsen O.J. Concordance between Gleason scores of needle biopsies and radical prostatectomy specimens: a population-based study // *BJU Int*. 2009. T. 103. № 12. — P. 1647-54.

73. Lane D.P., Benchimol S. p53: oncogene or anti-oncogene? // *Genes Dev*. 1990. T. 4. № 1. — P. 1-8.

74. Leuprolide Study G. Leuprolide versus diethylstilbestrol for metastatic prostate cancer // *N Engl J Med*. 1984. T. 311. № 20. — P. 1281-6.

75. Lin D.Y., Fleming T.R., De Gruttola V. Estimating the proportion of treatment effect explained by a surrogate marker // *Stat Med.* 1997. T. 16. № 13. — P. 1515-27.
76. Liu W., Xie C.C., Zhu Y., Li T., Sun J., Cheng Y., Ewing C.M., Dalrymple S., Turner A.R., Sun J., Isaacs J.T., Chang B.L., Zheng S.L., Isaacs W.B., Xu J. Homozygous deletions and recurrent amplifications implicate new genes involved in prostate cancer // *Neoplasia.* 2008. T. 10. № 8. — P. 897-907.
77. Locke J.A., Guns E.S., Lubik A.A., Adomat H.H., Hendy S.C., Wood C.A., Ettinger S.L., Gleave M.E., Nelson C.C. Androgen levels increase by intratumoral de novo steroidogenesis during progression of castration-resistant prostate cancer // *Cancer Res.* 2008. T. 68. № 15. — P. 6407-15.
78. Loriot Y., Eymard J.C., Patrikidou A., Ileana E., Massard C., Albiges L., Di Palma M., Escudier B., Fizazi K. Prior long response to androgen deprivation predicts response to next-generation androgen receptor axis targeted drugs in castration resistant prostate cancer // *Eur J Cancer.* 2015. T. 51. № 14. — P. 1946-52.
79. Makridakis N.M., di Salle E., Reichardt J.K. Biochemical and pharmacogenetic dissection of human steroid 5 alpha-reductase type II // *Pharmacogenetics.* 2000. T. 10. № 5. — P. 407-13.
80. Maughan B.L., Xhou X.C., Suzman D.L., Nadal R., Bassi S., Schweizer M.T., Antonarakis E.S. Optimal sequencing of docetaxel and abiraterone in men with metastatic castration-resistant prostate cancer // *Prostate.* 2015. T. 75. № 15. — P. 1814-20.
81. Meyers F.J., Gumerlock P.H., Chi S.G., Borchers H., Deitch A.D., deVere White R.W. Very frequent p53 mutations in metastatic prostate carcinoma and in matched primary tumors // *Cancer.* 1998. T. 83. № 12. — P. 2534-9.
82. Morant R., Bernhard J., Maibach R., Borner M., Fey M.F., Thurlimann B., Jacky E., Trinkler F., Bauer J., Zulian G., Hanselmann S., Hurny C., Hering F. Response and palliation in a phase II trial of gemcitabine in hormone-refractory metastatic prostatic carcinoma. Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK) // *Ann Oncol.* 2000. T. 11. № 2. — P. 183-8.

83. Mostaghel E.A. Abiraterone in the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer // *Cancer Manag Res.* 2014. T. 6. — P. 39-51.
84. Mulders P.F., Molina A., Marberger M., Saad F., Higano C.S., Chi K.N., Li J., Kheoh T., Haqq C.M., Fizazi K. Efficacy and safety of abiraterone acetate in an elderly patient subgroup (aged 75 and older) with metastatic castration-resistant prostate cancer after docetaxel-based chemotherapy // *Eur Urol.* 2014. T. 65. № 5. — P. 875-83.
85. Nakabayashi M., Hayes J., Taplin M.E., Lefebvre P., Lafeuille M.H., Pomerantz M., Sweeney C., Duh M.S., Kantoff P.W. Clinical predictors of survival in men with castration-resistant prostate cancer: evidence that Gleason score 6 cancer can evolve to lethal disease // *Cancer.* 2013. T. 119. № 16. — P. 2990-8.
86. National Comprehensive Cancer Network. Prostate Cancer. Version 1.2014 // http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate. 2014.
87. Nelius T., Klatte T., de Riese W., Filleur S. Impact of PSA flare-up in patients with hormone-refractory prostate cancer undergoing chemotherapy // *Int Urol Nephrol.* 2008. T. 40. № 1. — P. 97-104.
88. O'Donnell A., Judson I., Dowsett M., Raynaud F., Dearnaley D., Mason M., Harland S., Robbins A., Halbert G., Nutley B., Jarman M. Hormonal impact of the 17alpha-hydroxylase/C(17,20)-lyase inhibitor abiraterone acetate (CB7630) in patients with prostate cancer // *Br J Cancer.* 2004. T. 90. № 12. — P. 2317-25.
89. Olbert P.J., Hegele A., Kraeuter P., Heidenreich A., Hofmann R., Schrader A.J. Clinical significance of a prostate-specific antigen flare phenomenon in patients with hormone-refractory prostate cancer receiving docetaxel // *Anticancer Drugs.* 2006. T. 17. № 8. — P. 993-6.
90. Osoba D., Tannock I.F., Ernst D.S., Neville A.J. Health-related quality of life in men with metastatic prostate cancer treated with prednisone alone or mitoxantrone and prednisone // *J Clin Oncol.* 1999. T. 17. № 6. — P. 1654-63.
91. Paller C.J., Antonarakis E.S. Cabazitaxel: a novel second-line treatment for metastatic castration-resistant prostate cancer // *Drug Des Devel Ther.* 2011. T. 5. — P. 117-24.

92. Parker C., Nilsson S., Heinrich D., Helle S.I., O'Sullivan J.M., Fossa S.D., Chodacki A., Wiechno P., Logue J., Seke M., Widmark A., Johannessen D.C., Hoskin P., Bottomley D., James N.D., Solberg A., Syndikus I., Kliment J., Wedel S., Boehmer S., Dall'Oglio M., Franzen L., Coleman R., Vogelzang N.J., O'Bryan-Tear C.G., Staudacher K., Garcia-Vargas J., Shan M., Bruland O.S., Sartor O., Investigators A. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer // *N Engl J Med*. 2013. T. 369. № 3. — P. 213-23.

93. Payne A.H., Hales D.B. Overview of steroidogenic enzymes in the pathway from cholesterol to active steroid hormones // *Endocr Rev*. 2004. T. 25. № 6. — P. 947-70.

94. Petrylak D.P., Ankerst D.P., Jiang C.S., Tangen C.M., Hussain M.H., Lara P.N., Jr., Jones J.A., Taplin M.E., Burch P.A., Kohli M., Benson M.C., Small E.J., Raghavan D., Crawford E.D. Evaluation of prostate-specific antigen declines for surrogacy in patients treated on SWOG 99-16 // *J Natl Cancer Inst*. 2006. T. 98. № 8. — P. 516-21.

95. Petrylak D.P., Tangen C.M., Hussain M.H., Lara P.N., Jr., Jones J.A., Taplin M.E., Burch P.A., Berry D., Moinpour C., Kohli M., Benson M.C., Small E.J., Raghavan D., Crawford E.D. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer // *N Engl J Med*. 2004. T. 351. № 15. — P. 1513-20.

96. Petrylak D.P., Vogelzang N.J., Budnik N., Wiechno P.J., Sternberg C.N., Doner K., Bellmunt J., Burke J.M., de Olza M.O., Choudhury A., Gschwend J.E., Kopyltsov E., Flechon A., Van As N., Houede N., Barton D., Fandi A., Jungnelius U., Li S., de Wit R., Fizazi K. Docetaxel and prednisone with or without lenalidomide in chemotherapy-naive patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (MAINSAIL): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial // *Lancet Oncol*. 2015. T. 16. № 4. — P. 417-25.

97. Pezaro C.J., Omlin A., Lorente D., Nava Rodrigues D., Ferraldeschi R., Bianchini D., Mukherji D., Riisnaes R., Altavilla A., Crespo M., Tunariu N., de Bono J.S., Attard G. Visceral disease in castration-resistant prostate cancer // *Eur Urol*. 2014. T. 65. № 2. — P. 270-3.

98. Pienta K.J. Preclinical mechanisms of action of docetaxel and docetaxel combinations in prostate cancer // *Semin Oncol.* 2001. T. 28. № 4 Suppl 15. — P. 3-7.
99. Pollen J.J., Shlaer W.J. Osteoblastic response to successful treatment of metastatic cancer of the prostate // *AJR Am J Roentgenol.* 1979. T. 132. № 6. — P. 927-31.
100. Pond G.R., Sonpavde G., de Wit R., Eisenberger M.A., Tannock I.F., Armstrong A.J. The prognostic importance of metastatic site in men with metastatic castration-resistant prostate cancer // *Eur Urol.* 2014. T. 65. № 1. — P. 3-6.
101. Rajagopalan K., Peereboom D., Budd G.T., Olencki T., Murthy S., Elson P., McLain D., Bukowski R. Phase II trial of circadian infusion floxuridine (FUDR) in hormone refractory metastatic prostate cancer // *Invest New Drugs.* 1998. T. 16. № 3. — P. 255-8.
102. Rathkopf D.E., Smith M.R., de Bono J.S., Logothetis C.J., Shore N.D., de Souza P., Fizazi K., Mulders P.F., Mainwaring P., Hainsworth J.D., Beer T.M., North S., Fradet Y., Van Poppel H., Carles J., Flaig T.W., Efstathiou E., Yu E.Y., Higano C.S., Taplin M.E., Griffin T.W., Todd M.B., Yu M.K., Park Y.C., Kheoh T., Small E.J., Scher H.I., Molina A., Ryan C.J., Saad F. Updated interim efficacy analysis and long-term safety of abiraterone acetate in metastatic castration-resistant prostate cancer patients without prior chemotherapy (COU-AA-302) // *Eur Urol.* 2014. T. 66. № 5. — P. 815-25.
103. Ross R.W., Xie W., Regan M.M., Pomerantz M., Nakabayashi M., Daskivich T.J., Sartor O., Taplin M.E., Kantoff P.W., Oh W.K. Efficacy of androgen deprivation therapy (ADT) in patients with advanced prostate cancer: association between Gleason score, prostate-specific antigen level, and prior ADT exposure with duration of ADT effect // *Cancer.* 2008. T. 112. № 6. — P. 1247-53.
104. Ryan C. Association of radiographic progression-free survival (rPFS) adapted from Prostate Cancer Working Group 2 (PCWG2) consensus criteria (APCWG2) with overall survival (OS) in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): results from COU-AA-302 // *Ann Oncol.* 2012. T. 23. № Suppl. 9, Abstr. 8940.

105. Ryan C.J., Smith M.R., de Bono J.S., Molina A., Logothetis C.J., de Souza P., Fizazi K., Mainwaring P., Piulats J.M., Ng S., Carles J., Mulders P.F., Basch E., Small E.J., Saad F., Schrijvers D., Van Poppel H., Mukherjee S.D., Suttman H., Gerritsen W.R., Flaig T.W., George D.J., Yu E.Y., Efstathiou E., Pantuck A., Winquist E., Higano C.S., Taplin M.E., Park Y., Kheoh T., Griffin T., Scher H.I., Rathkopf D.E., Investigators C.-A.-. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy // *N Engl J Med*. 2013. T. 368. № 2. — P. 138-48.

106. Ryan C.J., Smith M.R., Fizazi K., Saad F., Mulders P.F., Sternberg C.N., Miller K., Logothetis C.J., Shore N.D., Small E.J., Carles J., Flaig T.W., Taplin M.E., Higano C.S., de Souza P., de Bono J.S., Griffin T.W., De Porre P., Yu M.K., Park Y.C., Li J., Kheoh T., Naini V., Molina A., Rathkopf D.E., Investigators C.-A.-. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study // *Lancet Oncol*. 2015. T. 16. № 2. — P. 152-60.

107. Sack J.S., Kish K.F., Wang C., Attar R.M., Kiefer S.E., An Y., Wu G.Y., Scheffler J.E., Salvati M.E., Krystek S.R., Jr., Weinmann R., Einspahr H.M. Crystallographic structures of the ligand-binding domains of the androgen receptor and its T877A mutant complexed with the natural agonist dihydrotestosterone // *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001. T. 98. № 9. — P. 4904-9.

108. San Francisco I.F., DeWolf W.C., Rosen S., Upton M., Olumi A.F. Extended prostate needle biopsy improves concordance of Gleason grading between prostate needle biopsy and radical prostatectomy // *J Urol*. 2003. T. 169. № 1. — P. 136-40.

109. Sartor O., Cooper M., Weinberger M., Headlee D., Thibault A., Tompkins A., Steinberg S., Figg W.D., Linehan W.M., Myers C.E. Surprising activity of flutamide withdrawal, when combined with aminoglutethimide, in treatment of "hormone-refractory" prostate cancer // *J Natl Cancer Inst*. 1994. T. 86. № 3. — P. 222-7.

110. Savarese D.M., Halabi S., Hars V., Akerley W.L., Taplin M.E., Godley P.A., Hussain A., Small E.J., Vogelzang N.J. Phase II study of docetaxel, estramustine,

and low-dose hydrocortisone in men with hormone-refractory prostate cancer: a final report of CALGB 9780. *Cancer and Leukemia Group B // J Clin Oncol.* 2001. T. 19. № 9. — P. 2509-16.

111. Scher H.I., Fizazi K., Saad F., Taplin M.E., Sternberg C.N., Miller K., de Wit R., Mulders P., Chi K.N., Shore N.D., Armstrong A.J., Flaig T.W., Flechon A., Mainwaring P., Fleming M., Hainsworth J.D., Hirmand M., Selby B., Seely L., de Bono J.S., Investigators A. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy // *N Engl J Med.* 2012. T. 367. № 13. — P. 1187-97.

112. Scher H.I., Jia X., Chi K., de Wit R., Berry W.R., Albers P., Henick B., Waterhouse D., Ruether D.J., Rosen P.J., Meluch A.A., Nordquist L.T., Venner P.M., Heidenreich A., Chu L., Heller G. Randomized, open-label phase III trial of docetaxel plus high-dose calcitriol versus docetaxel plus prednisone for patients with castration-resistant prostate cancer // *J Clin Oncol.* 2011. T. 29. № 16. — P. 2191-8.

113. Scher H.I., Kelly W.K. Flutamide withdrawal syndrome: its impact on clinical trials in hormone-refractory prostate cancer // *J Clin Oncol.* 1993. T. 11. № 8. — P. 1566-72.

114. Schroder F.H. Progress in understanding androgen-independent prostate cancer (AIPC): a review of potential endocrine-mediated mechanisms // *Eur Urol.* 2008. T. 53. № 6. — P. 1129-37.

115. Seruga B., Ocana A., Tannock I.F. Drug resistance in metastatic castration-resistant prostate cancer // *Nat Rev Clin Oncol.* 2011. T. 8. № 1. — P. 12-23.

116. Sewak S., Kosmider S., Ganju V., Woollett A., Yeow E.G., Le B., Henry M., Debrincat M.A., Bell R. Phase II study of paclitaxel and vinorelbine (Pacl-Vin) in hormone-refractory metastatic prostate cancer: double tubulin targeting // *Intern Med J.* 2010. T. 40. № 3. — P. 201-8.

117. Shah R.B., Mehra R., Chinnaiyan A.M., Shen R., Ghosh D., Zhou M., Macvicar G.R., Varambally S., Harwood J., Bismar T.A., Kim R., Rubin M.A., Pienta K.J. Androgen-independent prostate cancer is a heterogeneous group of diseases: lessons from a rapid autopsy program // *Cancer Res.* 2004. T. 64. № 24. — P. 9209-16.

118. Shelley M., Harrison C., Coles B., Staffurth J., Wilt T.J., Mason M.D. Chemotherapy for hormone-refractory prostate cancer // *Cochrane Database Syst Rev*. 2006. № 4. — P. CD005247.
119. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2015 // *CA Cancer J Clin*. 2015. T. 65. № 1. — P. 5-29.
120. Smaletz O., Scher H.I., Small E.J., Verbel D.A., McMillan A., Regan K., Kelly W.K., Kattan M.W. Nomogram for overall survival of patients with progressive metastatic prostate cancer after castration // *J Clin Oncol*. 2002. T. 20. № 19. — P. 3972-82.
121. Smith D.C., Dunn R.L., Strawderman M.S., Pienta K.J. Change in serum prostate-specific antigen as a marker of response to cytotoxic therapy for hormone-refractory prostate cancer // *J Clin Oncol*. 1998. T. 16. № 5. — P. 1835-43.
122. Smith D.C., Jodrell D.I., Egorin M.J., Ambinder R.M., Zuhowski E.G., Kreis W., Ellis P.G., Trump D.L. Phase II trial and pharmacokinetic assessment of intravenous melphalan in patients with advanced prostate cancer // *Cancer Chemother Pharmacol*. 1993. T. 31. № 5. — P. 363-8.
123. Smith P.H., Bono A., Calais da Silva F., Debruyne F., Denis L., Robinson P., Sylvester R., Armitage T.G. Some limitations of the radioisotope bone scan in patients with metastatic prostatic cancer. A subanalysis of EORTC trial 30853. The EORTC Urological Group // *Cancer*. 1990. T. 66. № 5 Suppl. — P. 1009-16.
124. Song M.S., Salmena L., Pandolfi P.P. The functions and regulation of the PTEN tumour suppressor // *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2012. T. 13. № 5. — P. 283-96.
125. Sridhar S.S., Freedland S.J., Gleave M.E., Higano C., Mulders P., Parker C., Sartor O., Saad F. Castration-resistant prostate cancer: from new pathophysiology to new treatment // *Eur Urol*. 2014. T. 65. № 2. — P. 289-99.
126. Stein C.A. Mechanisms of action of taxanes in prostate cancer // *Semin Oncol*. 1999. T. 26. № 5 Suppl 17. — P. 3-7.
127. Stein M.N., Goodin S., Dipaola R.S. Abiraterone in prostate cancer: a new angle to an old problem // *Clin Cancer Res*. 2012. T. 18. № 7. — P. 1848-54.

128. Stein M.N., Patel N., Bershadskiy A., Sokoloff A., Singer E.A. Androgen synthesis inhibitors in the treatment of castration-resistant prostate cancer // *Asian J Androl.* 2014. T. 16. № 3. — P. 387-400.

129. Steketee K., Timmerman L., Ziel-van der Made A.C., Doesburg P., Brinkmann A.O., Trapman J. Broadened ligand responsiveness of androgen receptor mutants obtained by random amino acid substitution of H874 and mutation hot spot T877 in prostate cancer // *Int J Cancer.* 2002. T. 100. № 3. — P. 309-17.

130. Tannock I.F., de Wit R., Berry W.R., Horti J., Pluzanska A., Chi K.N., Oudard S., Theodore C., James N.D., Turesson I., Rosenthal M.A., Eisenberger M.A., Investigators T.A.X. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer // *N Engl J Med.* 2004. T. 351. № 15. — P. 1502-12.

131. Tannock I.F., Fizazi K., Ivanov S., Karlsson C.T., Flechon A., Skoneczna I., Orlandi F., Gravis G., Matveev V., Bavbek S., Gil T., Viana L., Aren O., Karyakin O., Elliott T., Birtle A., Magherini E., Hatteville L., Petrylak D., Tombal B., Rosenthal M., investigators V. Aflibercept versus placebo in combination with docetaxel and prednisone for treatment of men with metastatic castration-resistant prostate cancer (VENICE): a phase 3, double-blind randomised trial // *Lancet Oncol.* 2013. T. 14. № 8. — P. 760-8.

132. Tannock I.F., Osoba D., Stockler M.R., Ernst D.S., Neville A.J., Moore M.J., Armitage G.R., Wilson J.J., Venner P.M., Coppin C.M., Murphy K.C. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points // *J Clin Oncol.* 1996. T. 14. № 6. — P. 1756-64.

133. Taplin M.E., Bublely G.J., Ko Y.J., Small E.J., Upton M., Rajeshkumar B., Balk S.P. Selection for androgen receptor mutations in prostate cancers treated with androgen antagonist // *Cancer Res.* 1999. T. 59. № 11. — P. 2511-5.

134. Taylor C.D., Elson P., Trump D.L. Importance of continued testicular suppression in hormone-refractory prostate cancer // *J Clin Oncol.* 1993. T. 11. № 11. — P. 2167-72.

135. Tomlins S.A., Rhodes D.R., Perner S., Dhanasekaran S.M., Mehra R., Sun X.W., Varambally S., Cao X., Tchinda J., Kuefer R., Lee C., Montie J.E., Shah R.B., Pienta K.J., Rubin M.A., Chinnaiyan A.M. Recurrent fusion of TMPRSS2 and ETS transcription factor genes in prostate cancer // *Science*. 2005. T. 310. № 5748. — P. 644-8.
136. Torre L.A., Bray F., Siegel R.L., Ferlay J., Lortet-Tieulent J., Jemal A. Global cancer statistics, 2012 // *CA Cancer J Clin*. 2015. T. 65. № 2. — P. 87-108.
137. Tran C., Ouk S., Clegg N.J., Chen Y., Watson P.A., Arora V., Wongvipat J., Smith-Jones P.M., Yoo D., Kwon A., Wasielewska T., Welsbie D., Chen C.D., Higano C.S., Beer T.M., Hung D.T., Scher H.I., Jung M.E., Sawyers C.L. Development of a second-generation antiandrogen for treatment of advanced prostate cancer // *Science*. 2009. T. 324. № 5928. — P. 787-90.
138. Ueda Y., Matsubara N., Tabata K.I., Satoh T., Kamiya N., Suzuki H., Kawahara T., Uemura H. Prostate-Specific Antigen Flare Phenomenon Induced by Abiraterone Acetate in Chemotherapy-Naive Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer // *Clin Genitourin Cancer*. 2017. T. 15. № 2. — P. 320-325.
139. van Brussel J.P., Busstra M.B., Lang M.S., Catsburg T., Schroder F.H., Mickisch G.H. A phase II study of temozolomide in hormone-refractory prostate cancer // *Cancer Chemother Pharmacol*. 2000. T. 45. № 6. — P. 509-12.
140. Van Praet C., Rottey S., Van Hende F., Pelgrims G., Demey W., Van Aelst F., Wynendaele W., Gil T., Schatteman P., Filleul B., Schallier D., Machiels J.P., Schrijvers D., Everaert E., D'Hondt L., Werbrouck P., Vermeij J., Mebis J., Clausse M., Rasschaert M., Van Erps J., Verheezzen J., Van Haverbeke J., Goeminne J.C., Lumen N. Which Factors Predict Overall Survival in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Treated With Abiraterone Acetate Post-Docetaxel? // *Clin Genitourin Cancer*. 2017.
141. Wang S.I., Parsons R., Ittmann M. Homozygous deletion of the PTEN tumor suppressor gene in a subset of prostate adenocarcinomas // *Clin Cancer Res*. 1998. T. 4. № 3. — P. 811-5.

142. Williamson S.K., Wolf M.K., Eisenberger M.A., O'Rourke M.A., Brannon W., Crawford E.D. Phase II evaluation of ifosfamide/mesna in metastatic prostate cancer. A Southwest Oncology Group study // *Am J Clin Oncol*. 1996. T. 19. № 4. — P. 368-70.
143. Witte R.S., Yeap B.Y., Trump D.L. Trimetrexate in advanced hormone-refractory prostate cancer. An ECOG phase II trial // *Invest New Drugs*. 1994. T. 12. № 3. — P. 255-8.
144. Xie W., Nakabayashi M., Regan M.M., Oh W.K. Higher prostate-specific antigen levels predict improved survival in patients with hormone-refractory prostate cancer who have skeletal metastases and normal serum alkaline phosphatase // *Cancer*. 2007. T. 110. № 12. — P. 2709-15.
145. Yang K.W., Yu W., Song Y., Huang L.H., Han W.K., He Z.S., Jin J., Zhou L.Q. [Predictor analysis of PSA response of docetaxel combined with prednisone in the treatment of metastatic castration resistant prostate cancer] // *Beijing Da Xue Xue Bao*. 2015. T. 47. № 4. — P. 592-6.
146. Yap T.A., Pezaro C.J., de Bono J.S. Cabazitaxel in metastatic castration-resistant prostate cancer // *Expert Rev Anticancer Ther*. 2012. T. 12. № 9. — P. 1129-36.
147. Z. Zafeiriou, R. Ferraldeschi, A.G. Omlin, C. Pezaro, D. Mukherji, D. Lorente, A. Altavilla, S. Sideris, P. Rescigno, J. Mateo, D. Bianchini, A. Smith, R. Perez Lopez, N. Mehra, P. Ravi, E. Grist, N. Tunariu, G. Attard, Bono J.S.D. Sequencing of docetaxel (D) and abiraterone acetate (AA) for metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) // *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*. 2014. T. ESMO 2014: 25 (suppl 4 abstract 791P).