

Кондрашина Анна Викторовна

Лечение кастрационно-рефрактерного рака предстательной железы

14.01.23 – Урология

Автореферат

диссертации на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2018

Работа выполнена в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Научный руководитель

доктор медицинских наук, профессор

Рапопорт Леонид Михайлович

Научный консультант

доктор медицинских наук, профессор

Алексеев Борис Яковлевич

Официальные оппоненты:

Матвеев Всеволод Борисович – член-корр. РАН, доктор медицинских наук, профессор, ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, НИИ клинической онкологии, отделение урологии, и.о. заведующего отделением; заместитель директора по научной и инновационной работе

Говоров Александр Викторович – доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, кафедра урологии, профессор кафедры

Ведущее учреждение – ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

Защита состоится «__» _____ 2018 г. в «13» часов на заседании диссертационного совета Д. 208.040.11 на базе ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991 г. Москва, ул. Трубецкая д.8, стр.2

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д. 37/1 и на сайте организации www.sechenov.ru

Автореферат разослан «__» _____ 2018 года

Учёный секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Тельпухов Владимир Иванович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность

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. Данные литературы демонстрируют, 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.

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

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

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: улучшение результатов 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 сравнены две схемы 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 выявлены факторы прогноза общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования у больных.

Практическая значимость

Теоретическая и практическая значимость работы заключена в проведении сравнения эффективности и токсичности двух лекарственных схем на основе доцетаксела и абиратерона, выявлены факторы неблагоприятного прогноза общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования у больных 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.

Внедрение результатов исследования

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

Апробация работы.

Апробация проведена на кафедре урологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет) 26.12.2017 года.

Внедрение в практику

Результаты проведенного исследования используются в практической работе при лечении больных с кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы в клинике урологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет).

Публикация результатов исследования.

Опубликовано 4 научных работы в журналах, включенных в перечень изданий, рекомендованных ВАК РФ для публикаций основных результатов диссертационных исследований, а также 1 работа с тезисами XV конгресса

Российского Общества Урологов.

Соответствие паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 14.01.23 – урология. Урология – область науки, занимающаяся методами диагностики, лечения и профилактики заболеваний мочеполовой системы (почек, мочеточников, мочевого пузыря, мочеиспускательного канала, предстательной железы, органов мошонки, полового члена), за исключением заболеваний, передающихся половым путем (ЗППП).

Объём и структура диссертации

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.

Основные 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 ($p < 0,05$).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Работа выполнена при кафедре урологии ФГАОУ ВО Первый Московский Государственный Медицинский Университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет) на базе клиники урологии Университетской клинической больницы № 2 Клинического центра в период с сентября 2014 года по апрель 2017 года.

В исследовании был проведён анализ историй болезни 83 больных

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%). У всех пациентов была установлена кастрационная рефрактерность согласно следующим 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)).

Все пациенты, включенные в исследования, получали терапию абиратероном ацетатом и доцетакселом на фоне продолжающейся кастрационной терапии с учетом рекомендованных 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. 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. Основным режимом кастрационной терапии являлась максимальная андрогенная блокада, применявшаяся у 64 больных (75,9%).

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%). В исследование были включены пациенты, имевшие статус по шкале ECOG от 0 до 2. Двадцать пациентов (24,1%) имели исходно статус по шкале ECOG 0, 50 пациентов (60,24%) имели статус по шкале ECOG, равный 1, 13 пациентов (15,66%) до начала исследования имели статус по ECOG 2. 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.

При анализе клинического материала было выявлено, что течение мКРРПЖ у больных, включенных в исследование, сопровождалось следующими осложнениями:

- компрессия спинного мозга с формированием нижнего парапареза (n=4; 4,81%)

- нарушение оттока мочи ввиду компрессии мочевых путей, потребовавшие оперативного вмешательства (пункционной нефростомии одно- или двусторонней, троакарной цистостомии) или установки постоянного уретрального катетера (n=15; 18%)

- уретроректальный свищ, потребовавший выполнения троакарной цистостомии (n=4; 4,81%)

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).

Во время анализа сопутствующих заболеваний было 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 за рецидив 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.

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.

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 были консультированы 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 отеки 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 неэффективность проводимой терапии.

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 как контрольное значение для оценки прогрессирования заболевания. Все остальные очаги или пораженные участки расценивались в качестве «нецелевых очагов».

Контрольное обследование включало в себя мониторинг общего, биохимического анализа крови, оценка уровня ПСА, а также лучевые методы диагностики.

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. 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).

- Клинический эффект проводимой терапии регистрировался в случае уменьшения выраженности болевого синдрома при его наличии, что оценивалось субъективно самим пациентом, а также согласно объективному уменьшению количества необходимых обезболивающих препаратов для пациентов с умеренной симптоматикой, а для пациентов с выраженной симптоматикой он заключался либо в уменьшении количества необходимых обезболивающих препаратов, либо в переходе с наркотических анальгетиков на ненаркотические. 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:

а) 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.

б) 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 считалась 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 отмена терапии производилась 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.

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. 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. В случае развития токсических явлений проводилась редукция дозы препарата на 20% от исходной стандартной дозы. Для оценки необходимости уменьшения дозы применялись результаты исследований, выполненные накануне каждого нового цикла терапии, когда чаще всего отмечалась нормализация основных показателей. При развитии токсичности легкой степени (1-2 степень) проводилась дополнительная поддерживающая терапия, на фоне которой токсические явления купировались и не возникало необходимости в редукции 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 ее 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 ввиду возможности прогрессирования заболевания на фоне отмены терапии и диктовало необходимость контрольного обследования.

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 при помощи метода Kaplan-Meier, сравнение кривых выживаемости проводилось посредством метода log-rank. Производился расчет медианы времени до соответствующего события с двусторонними 95% доверительными интервалами (ДИ). Для малых выборок и для типа распределения, отличного от нормального, достоверность различия средних оценивалась с помощью непараметрических критериев – медианного, Mann-Whitney U-test. Сравнение больных, характеристик опухолей и распространенности заболевания и достоверность различий частот в изучаемых признаках оценивалась с помощью критерия χ^2 , для малых выборок рассчитывался точный критерий Фишера. Мету линейной связи оценивали с помощью критерия корреляции Пирсона, коэффициента корреляции рангов Spearman. Для выявления прогностически значимых для выживаемости факторов использовали модель Cox. Достоверными считались различия с вероятностью не менее 95% ($p < 0,05$)

Результаты исследования

На момент окончания исследования 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 было получено, 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 была 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., а также ввиду малого количества больных, включенных в исследование. 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 ($p=0,01$).

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.

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. 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.

Полученные нами результаты в целом коррелируют с мировыми данными.

Нами было оценено влияние различных факторов на ОВ пациентов, таких как возраст, распространенность заболевания, выраженность болевого синдрома, исходный статус по ESOG, 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. 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 Глисону 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 Глисону оценивался в основном по данным пункционных биопсий, поскольку лишь 18% больным в нашем исследовании была выполнена радикальная простатэктомия. Учитывая длительность течения заболевания, со временем к моменту формирования кастрационной рефрактерности у пациентов, вероятнее всего, сумма баллов по Глисону увеличивалась, однако оценить данное предположение невозможно ввиду отсутствия повторных биопсий простаты.

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, 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 исследовании было выявлено, что уровень ECOG достоверно ассоциирован с прогнозом общей выживаемости – 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 ($p < 0,0001$).

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, требующих ненаркотических анальгетиков, - 27,4 месяца, для пациентов, получавших наркотические анальгетики – 23,3 месяца). К сожалению, ввиду ретроспективности исследования не было возможности проводить оценку боли у пациентов ни по опроснику VPI, ни по визуальной аналоговой шкале.

По результатам 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, 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, $p = 0,04$).

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 оценке влияния клинико-лабораторных показателей было выявлено, что наибольшее влияние 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.

При оценке влияния схемы терапии на ОВ нами было получено, 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 получено, 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 получено, 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 ($p < 0,05$);

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 ($p < 0,05$).

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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

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). – С. 57–60.