Сравнение эффективности различных схем лечения с применением абиратерона ацетата и доцетаксела у пациентов с кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы

А.В. Кондрашина, Л.М. Рапопорт, Е.А. Безруков, Р.Б. Суханов, Г.Е. Крупинов

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России;
Россия, 119991 Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 1

Контакты: Анна Викторовна Кондрашина Kondrashina.ann@yandex.ru

Введение. В последнее время в связи с прогрессирующим увеличением распространенности кастрационно-рефрактерного рака предстательной железы (КРРПЖ) все более остро встает вопрос о последовательности назначения лекарственных препаратов.

Цель исследования — сравнить эффективность различных схем лечения КРРПЖ с применением абиратерона ацетата и доцетаксела.

Материалы и методы. В исследование включены 83 пациента с КРРПЖ, которые были разделены на 2 группы в зависимости от последовательности назначения абиратерона ацетата и доцетаксела.

Результаты. Различия в уровне 2-летней выживаемости были статистически незначимыми (73,2 % в 1-й группе, 69 % во 2-й группе), а 3-летняя выживаемость статистически значимо различалась: в 1-й группе — 29,3 %, во 2-й группе — 16,7 % ($p < 0,05$). Ввиду малой продолжительности исследования 5-летняя выживаемость не оценивалась. Среднее значение общей выживаемости при назначении сначала доцетаксела, а затем абиратерона ацетата составило 32 мес, при обратной схеме (абиратерона ацетат, затем доцетаксел) — 27 мес ($p = 0,01$).

Заключение. Схема с назначением сначала доцетаксела, а затем абиратерона ацетата более эффективна с точки зрения общей и 3-летней выживаемости пациентов с КРРПЖ.

Ключевые слова: кастрационно-рефрактерный рак предстательной железы, абиратерона ацетат, доцетаксел, схема лечения, общая выживаемость

Для цитирования: 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.

DOI: 10.17650/2070-9781-2018-19-1-57-60

A comparison of the effectiveness of different treatment regimens with the use of abiraterone acetate and docetaxel in patients with castration-resistant prostate cancer

A. V. Kondrashina, L. M. Rapoport, E. A. Bezrukov, R. B. Sukhanov, G. E. Krupinov

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 2 Bol'shaya Pirogovskaya St.,
Moscow 119991, Russia

Introduction. In recent years, due to the progressive increase in the prevalence of castration-resistant prostate cancer (CRPC), the question of the sequence of prescription drugs is becoming more acute.

Objective is to compare the effectiveness of various regimens of treatment of CRPC with the use of abiraterone acetate and docetaxel.

Materials and methods. The analysis included 83 patients with CRPC, which were divided into 2 groups depending on the sequence of appointment of abiraterone acetate and docetaxel.

Results. Differences in the level of 2-year survival were statistically insignificant (73,2 % in the 1st group, 69 % in the 2nd group), and 3-year survival significantly differed: in the 1st group — 29,3 %, in the 2nd group — 16,7 % ($p < 0.05$). Due to the short duration of the analysis, 5-year survival was not evaluated. The average value of overall survival in the appointment of the first docetaxel, then abiraterone acetate was 32 months, with the reverse regimen (abiraterone acetate, then docetaxel) — 27 months ($p = 0.01$).

Conclusion. The scheme with the appointment of the first docetaxel, then abiraterone acetate is more effective from the point of view of affect on overall and 3-year survival in patients with CRPC.

Key words: castration-resistant prostate cancer, abiraterone acetate, docetaxel, treatment regimen, overall survival

For citation: Kondrashina A. V., Rapoport L. M., Bezrukov E. A. et al. A comparison of the effectiveness of different treatment regimens with the use of abiraterone acetate and docetaxel in patients with castration-resistant prostate cancer. Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery 2018;19(1):57–60.

Введение

В XXI в. рак предстательной железы (РПЖ) является важной общемировой проблемой. В США в 2015 г. зарегистрировано 220 800 новых случаев РПЖ и 27 540 случаев смерти [1]. В Российской Федерации в 2014 г. выявлено 36 493 случая РПЖ, а его распространенность за 10 лет (с 2004 г.) возросла с 38,4 до 116,4 случая на 100 тыс. человек. В 2014 г. в России среди других онкологических заболеваний у мужчин удельный вес РПЖ составил 5,2 %, в связи с чем он занял 4-е место по частоте среди всех злокачественных новообразований [2]. В 2015 г. зарегистрировано 11 988 случаев смерти от РПЖ [2]. Несмотря на все положительные тенденции, летальность больных остается высокой [3].

Положительная динамика эпидемиологических показателей за 10 лет связана только с уменьшением доли РПЖ поздних стадий среди впервые выявленных случаев: III стадия в 2014 г. диагностирована у 29,0 % (в 2004 г. у 38,4 %), IV стадия — у 16,5 % (в 2004 г. у 22,7 %). Это обусловлено внедрением скрининговых методов, в том числе с использованием простатспецифического антигена (ПСА).

Увеличение доли пациентов с I и II стадиями РПЖ, повышение доступности лекарственных средств и качества оказываемой медицинской помощи актуализировали проблему кастрационной рефрактерности, проявляющейся прогрессированием опухолевого процесса на фоне адекватно проводимого гормонального лечения и требующей принципиально иных подходов к лечению. В настоящий момент не выявлены точные причины формирования данного состояния [4, 5].

В 1996 г. были получены данные об улучшении качества жизни больных с кастрационно-рефрактерным РПЖ (КРРПЖ) при приеме митоксантрона (благодаря уменьшению болевого синдрома). Однако в исследовании, проведенном канадскими учеными, не обнаружено увеличения общей выживаемости на фоне данной терапии [6]. С 2004 г. появилось несколько новых препаратов для лечения КРРПЖ, доказанно улучшающих качество жизни пациентов и повышающих общую выживаемость [7–10]. Среди этих препаратов следует отметить абиратерона ацетат и доцетаксел — именно они одобрены в качестве терапии КРРПЖ как 1-й, так и 2-й линии и применяются уже длительное время.

Цель исследования — сравнить эффективность различных схем лечения КРРПЖ с применением абиратерона ацетата и доцетаксела.

Материалы и методы

На базе клиники урологии ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России с 2002 по 2017 г. обследованы 83 пациента в возрасте 48–83 лет (в среднем $70,9 \pm 1,6$ года). У всех пациентов диагноз подтвержден морфологически. У большинства верифици-

рована стадия Т3 — у 69 (83,1 %). Оценка по шкале Глисона у 60,2 % пациентов составила 8 баллов и более, у 39,8 % — менее 8 баллов.

Предшествующее лечение (дистанционную лучевую терапию, простатэктомию, брахитерапию, ультразвуковую абляцию) прошли 53 % пациентов. Отдаленные метастазы у 60,2 % больных локализовались в костях. Все пациенты получали гормональную терапию согласно рекомендациям. От установления диагноза РПЖ до выявления кастрационной рефрактерности в среднем проходило $51,0 \pm 3,2$ (2–157) мес. Примерно половина пациентов на момент начала лечения КРРПЖ имела симптомы заболевания (55,4 %). Средний уровень ПСА составил $218,8 \pm 40,4$ (4,9–2130,3) нг/мл.

Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от последовательности назначения препаратов. В 1-й группе ($n = 41$) назначалась сначала химиотерапия доцетакселом, а затем гормональная терапия абиратерона ацетатом, во 2-й группе ($n = 42$) последовательность была обратной. Пациенты 1-й и 2-й групп статистически значимо не различались ($p > 0,05$). Дозировка и кратность приема препаратов соответствовали рекомендованным. Премедикация перед химиотерапией была стандартной.

Проводили общий, биохимический анализ крови, определяли уровень ПСА, выполняли мультиспиральную компьютерную томографию органов брюшной полости, остеосцинтиграфию. Контрольное лабораторное обследование при приеме абиратерона ацетата осуществляли каждые 2 нед, при проведении химиотерапии — через 1 нед после введения препарата и накануне следующего введения; 1 раз в 3 мес назначали контрольные визуализирующие исследования.

Эффективность лечения оценивалась по уровню ПСА и по ответу очагов по данным радиологических исследований. Прирост ПСА в первые 3 мес не считался признаком неэффективности терапии. Общая выживаемость оценивалась от начала лечения КРРПЖ до даты смерти пациента или до даты последнего контрольного приема. Анализ кривых выживаемости проводился при помощи метода Каплана—Майера, сравнение кривых выживаемости проводилось посредством логарифмического рангового критерия (log-rank).

Статистическая значимость различий частот в изучаемых признаках оценивалась с помощью критерия χ^2 , для малых выборок рассчитывался точный критерий Фишера. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

На момент завершения исследования 48,2 % пациентов умерли, при этом в 95 % случаев причиной смерти явилось прогрессирование основного заболевания. Не зафиксировано случаев смерти из-за развившихся

Общая выживаемость в зависимости от схемы лечения

Overall survival depending on the treatment regimen

Схема лечения Treatment scheme	2-летняя ОВ, % 2-year OS	3-летняя ОВ, % 3-year OS	Медиана ОВ, мес OS, Me, months	Средняя ОВ, мес Average OS, months
Доцетаксел — абиратерон, $n = 41$ Docetaxel — abiraterone acetate	73,2	29,3	30,4	32,0
Абиратерон — доцетаксел, $n = 42$ Abiraterone acetate — docetaxel	69,0	16,7	26,3	27,0

Примечание. ОВ — общая выживаемость.

Note. OS — overall survival.

во время лечения осложнений. Ввиду диссеминированности заболевания среднее время от окончания лечения до смерти составило $2,1 \pm 0,5$ (1,0–11,2) мес. Оценка отдаленных результатов продемонстрировала, что статистически значимые различия между группами в уровне 2-летней выживаемости отсутствуют (73,2 % в 1-й группе, 69 % во 2-й группе). При оценке 3-летней выживаемости были установлены статистически значимые различия: в 1-й группе — 29,3 %, во 2-й группе — 16,7 % ($p < 0,05$). Ввиду малого числа пациентов, включенных в исследование и проживших более 5 лет на фоне терапии, 5-летняя выживаемость не оценивалась.

В таблице и на рисунке представлены сравнительные данные о выживаемости пациентов на фоне 2 исследованных схем применения препаратов.

Среднее значение общей выживаемости при назначении сначала доцетаксела, а затем абиратерона ацетата составило 32 мес, при обратной схеме (абиратерона ацетат, затем доцетаксел) — 27 мес ($p = 0,01$).

Заключение

Повышение доступности препаратов для лечения РПЖ и улучшение качества медицинской помощи делают особенно актуальной проблему КРРПЖ. Ведется поиск оптимальной последовательности назначения препаратов для лечения пациентов на данной стадии заболевания. В нашем исследовании при сравнении эффективности терапии на основе доцетаксела и абиратерона ацетата установлено, что схема с последова-

Общая выживаемость в зависимости от схемы лечения: доцетаксел — абиратерон (синяя линия), абиратерон — доцетаксел (зеленая линия)
Overall survival depending on the treatment regimen: docetaxel — abiraterone acetate (blue line), abiraterone acetate — docetaxel (green line)

тельностью доцетаксел — абиратерона ацетат более эффективно увеличивает общую и 3-летнюю выживаемость.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Siegel R. L., Miller K. D., Jemal A. Cancer statistics, 2015. CA Cancer J Clin 2015;65(1):5–29. DOI: 10.3322/caac.21254. PMID: 25559415.
2. Федеральная служба государственной статистики. Естественное движение населения. Доступно по: http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/demography/#. 2015. (In Russ.).
3. Состояние онкологической помощи населению России в 2014 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2015. С. 18, 26–28, 31. [The state of cancer care to the population of Russia in 2014. Ed. by A. D. Kaprin, V. V. Starinskiy, G. V. Petrova. Moscow,

- MROI n. a. P.A. Herzen, 2015. Pp. 18, 26–28, 31. (In Russ.).]
- Crawford E.D., Eisenberger M.A., McLeod D.G. et al. A controlled trial of leuprolide with and without flutamide in prostatic carcinoma. *N Engl J Med* 1989;321(7):419–24. DOI: 10.1056/NEJM198908173210702. PMID: 2503724.
 - Ross R.W., Xie W., Regan M.M. et al. 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;112(6):1247–53. DOI: 10.1002/cncr.23304. PMID: 18293426.
 - Tannock I.F., Osoba D., Stockler M.R. et al. 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;14(6):1756–64. DOI: 10.1200/JCO.1996.14.6.1756. PMID: 8656243.
 - Tannock I.F., de Wit R., Berry W.R. et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351(15):1502–12. DOI: 10.1056/NEJMoa040720. PMID: 15470213.
 - Fizazi K., Scher H.I., Molina A. et al. 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;13(10):983–92. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70379-0. PMID: 22995653.
 - Beer T.M., Armstrong A.J., Rathkopf D.E. et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 2014;371(5):424–33. DOI: 10.1056/NEJMoa1405095. PMID: 24881730. PMID: PMC4418931.
 - Yap T.A., Pezaro C.J., de Bono J.S. Cabazitaxel in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Expert Rev Anti-cancer Ther* 2012;12(9):1129–36. DOI: 10.1586/era.12.88. PMID: 23098113.

Вклад авторов

А.В. Кондрашина: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, написание текста статьи;
Л.М. Рапопорт: разработка дизайна исследования;
Е.А. Безруков: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа;
Р.Б. Суханов: получение данных для анализа, анализ полученных данных;
Г.Е. Крупинов: получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

A.V. Kondrashina: developing the research design, analysis of the obtained data, article writing;
L.M. Rapoport: developing the research design;
E.A. Bezrukov: developing the research design, obtaining data for analysis;
R.B. Sukhanov: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;
G.E. Krupinov: obtaining data for analysis, reviewing of publications of the article's theme.

ORCID авторов

А.В. Кондрашина: <https://orcid.org/0000-0002-1054-973X>
Л.М. Рапопорт: <https://orcid.org/0000-0001-7787-1240>
Е.А. Безруков: <https://orcid.org/0000-0002-2746-5962>
Р.Б. Суханов: <https://orcid.org/0000-0002-3664-6108>
Г.Е. Крупинов: <https://orcid.org/0000-0002-2571-8671>

ORCID of authors

A.V. Kondrashina: <https://orcid.org/0000-0002-1054-973X>
L.M. Rapoport: <https://orcid.org/0000-0001-7787-1240>
E.A. Bezrukov: <https://orcid.org/0000-0002-2746-5962>
R.B. Sukhanov: <https://orcid.org/0000-0002-3664-6108>
G.E. Krupinov: <https://orcid.org/0000-0002-2571-8671>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Информированное согласие. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

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

Статья поступила: 10.12.2017. **Принята к публикации:** 16.01.2018.

Article received: 10.12.2017. **Accepted for publication:** 16.01.2018.