

Таксаны в терапии рака предстательной железы: обзор литературы

А.К. Носов, С.А. Рева

ФГБУ «Научно-исследовательский институт онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68

Контакты: Александр Константинович Носов nakuro@yandex.ru

Рак предстательной железы — одна из ведущих причин смерти от онкологических заболеваний у мужчин. Нарушение жизненного цикла клетки имеет решающее значение для развития и прогрессирования рака предстательной железы. Таксаны, включая доцетаксел и кабазитаксел, являются стабилизирующими микротрубочки агентами, блокирующими митотическое деление и приводящими к апоптозу. Результаты прошлых исследований показали относительно хорошую переносимость таксанов и многообещающую эффективность в различных режимах применения. В предыдущих работах отмечено увеличение выживаемости пациентов при использовании таксанов при метастатическом (как гормоночувствительном, так и кастрационно-резистентном) и местно-распространенном (в том числе как элемент комбинированного лечения) процессе. В настоящей статье описываются современные подходы к использованию этого класса препаратов в лечении рака предстательной железы на различных стадиях.

Ключевые слова: рак предстательной железы, кабазитаксел, доцетаксел

Для цитирования: Носов А.К., Рева С.А. Таксаны в терапии рака предстательной железы: обзор литературы. Онкоурология 2018;14(2):130—41.

DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-2-130-141

The role of taxanes in prostate cancer: literature review

A.K. Nosov, S.A. Reva

N.N. Petrov Reseach Institute of Oncology, Ministry of Health of Russia;
68 Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, Saint Peterburg 197758, Russia

Prostate cancer is one of the most common causes of death from oncological diseases in men. Taxanes (including docetaxel and cabazitaxel) are microtubule-stabilizing agents which block mitotic cell division leading to apoptosis. Past data have shown promise and good tolerability for different regimens. Recent studies demonstrated that taxanes prolonged the survival both metastatic (hormone sensitive and castration-resistant) locally advanced prostate cancer. In this article, we describe current treatments for prostate cancer in different stages with taxanes.

Key words: prostate cancer, cabazitaxel, docetaxel

For citation: Nosov A.K., Reva S.A. The role of taxanes in prostate cancer: literature review. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2018;14(2):130—41.

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) является наиболее часто выявляемым некожным злокачественным заболеванием в США и Европе и одной из наиболее частых причин онкологической летальности [1]. Несмотря на эффективность гормональной терапии (ГТ), у всех пациентов с метастатическим процессом рано или поздно отмечается прогрессирование заболевания — переход в кастрационно-резистентный РПЖ (КРРПЖ), который ассоциирован с плохим исходом. В 2004 г. по результатам 2 исследований препарат из группы таксанов доцетаксел был внесен в рекомендации как метод 1-й линии лечения метастатического КРРПЖ (мКРРПЖ), продемонстрировавший свою

относительную безопасность и эффективность [2, 3]. В случае дальнейшего прогрессирования возможности эффективного лечения были крайне ограничены. Несколько препаратов было оценено во II фазе исследований, однако показан лишь умеренный ответ — снижение уровня простатического специфического антигена (ПСА) на $\geq 50\%$ у 17–24 % пациентов. На сегодняшний день ввиду отсутствия улучшения выживаемости и качества жизни больных эти препараты не рекомендуются в качестве терапии 2-й линии мКРРПЖ [4].

Разработка и внедрение в клиническую практику препарата группы таксанов 2-го поколения стали следующим шагом лечения мКРРПЖ [5].

Фармакокинетика, механизмы действия и первые опыты клинического применения

Разработка стратегии выбора препарата при развитии резистентности к доцетакселу привела к уточнению роли микротрубочек, являющихся важной частью цитоскелета и выполняющих важную функцию в клеточных процессах, таких как деление, миграция, интрацеллюлярный транспорт и внутриклеточная передача сигнала. Микротрубочки — тубулярные полимеры, состоящие из 2 протеинов: α -тубулина и β -тубулина. В цитоплазме клеток тубулин существует в виде гетеродимера из одной молекулы α -тубулина и одной молекулы β -тубулина. При полимеризации гетеродимеры связываются, формируя протофиламенты, которые и образуют микротрубочки. Последние являются высокодинамичными структурами, что проявляется в постоянном высвобождении и встраивании тубулиновых гетеродимеров. Микротубулинассоциированные протеины (MAPs) — один из нескольких факторов контроля за этим равновесием [6]. Критическая реорганизация микротрубочек происходит в начале митоза, что приводит к сегрегации хромосом, процессу, необходимому для деления клеток [7]. Лекарства, взаимодействующие с тубулином, ухудшают сборку микротрубочек, что в конечном счете приводит к нарушениям митоза и последующей гибели клетки [8]. Таксаны взаимодействуют с тубулином и стабилизируют микротрубочки [9].

Первым препаратом, показавшим эффективность воздействия на эти структуры и, как результат, увеличение выживаемости у пациентов с мКРРПЖ оказался доцетаксел, с 2004 г. бесценно являющийся (в комбинации с преднизолоном/преднизолоном) стандартом лечения этого заболевания. Доцетаксел для лечения мКРРПЖ был зарегистрирован на основании исследования TAX327, в которое вошли 1006 пациентов [3].

Прочие препараты, использовавшиеся при прогрессировании на фоне ГТ, такие как кортикостероиды, эстрогены, кетоконазол, радионуклиды и бисфосфонаты, не показали значимого увеличения выживаемости.

Практически одновременно с признанием эффективности доцетаксела при мКРРПЖ начались исследования по оценке преимуществ назначения препарата сразу при выявлении метастатического процесса. Так, набор в III фазу исследования GETUG-AFU15 был закончен в 2008 г. [10].

Параллельно с изучением эффективности при метастатическом РПЖ (мРПЖ) препарат оценивался при локализованном и местно-распространенном процессе [11]. Связано это прежде всего с тем, что 20 лет назад, с одной стороны, лечить такой процесс хирургически не являлось стандартом, с другой — не было информации, доступной в настоящее время, о роли неoadьювантной терапии, в частности ГТ [12].

Позднее для преодоления резистентности к доцетакселу был разработан и внедрен в клиническую практику полусинтетический тубулинсвязывающий таксан 2-го поколения — кабазитаксел. Он представляет собой полусинтетическое производное 10-деацетилбаккатина III, основного природного таксоида, выделяемого из растения семейства *Taxus*. Кабазитаксел — противоопухолевое средство. Он связывается с тубулином, способствует сборке тубулина в микротрубочки и одновременно ингибирует их разборку. Это приводит к стабилизации микротрубочек, что в итоге ингибирует митотическую и интерфазную активность клетки более эффективно, чем доцетаксел [13].

Цитотоксичность XRP6258 (позднее известного как кабазитаксел) по сравнению с доцетакселом оценивалась на нескольких линиях клеток *in vitro* [14]. В клеточных линиях, чувствительных к доцетакселу, P388, HL60, KB и Calc18 XRP6258 показал противоопухолевую активность, сопоставимую с доцетакселом, с 50 % опухольингибирующей концентрацией (IC50). При этом большую эффективность XRP6258 показал в широком спектре клеточных линий с приобретенной вследствие гиперэкспрессии Р-гликопротеина резистентностью к доцетакселу, таких как P388/DOX, P388/TXT, P388/VCR, HL60/TAX, Calc18/TXT и KBV1 [13]. Отношение фактора резистентности составило 1,8–10,0 для XRP6258 и 4,8–50,7 для доцетаксела. Кроме того, XRP6258 показал большую цитотоксичность по сравнению с доцетакселом в отношении линии клеток CaCo-2, которым присуща первичная резистентность к таксанам [15]. На различных линиях клеток человека (в том числе резистентных к доцетакселу), имплантированных мышам, также была продемонстрирована способность XRP6258 индуцировать регрессию опухоли, вплоть до полной регрессии в 8 из 9 линий, включая клеточную линию РПЖ Du-145 [14].

В клинической практике первой рандомизированной проспективной работой, показавшей его эффективность, стало исследование III фазы TROPIC, в котором кабазитаксел сравнивался с митоксантроном (оба в сочетании с преднизолоном) у пациентов с мКРРПЖ с отмеченным прогрессированием на фоне терапии доцетакселом. Преимущество в общей выживаемости (ОВ) — 15,1 мес против 12,7 мес (относительный риск (ОР) 0,70; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,59–0,83; $p < 0,0001$) — прочно поставило кабазитаксел в ряд препаратов 2-й линии терапии при рефрактерности или развитии резистентности к доцетакселу [5]. Таким образом, кабазитаксел стал первым препаратом, доказавшим свою эффективность в терапии доцетаксел-резистентного процесса.

Современные представления о биологии опухоли и механизме действия препаратов группы таксанов показали возможность и необходимость использования

доцетаксела не только при развитии резистентности к гормональным агентам, но и при их совместном использовании с самого начала выявления метастатического процесса [16]. Таким образом, несмотря на 15-летний опыт применения доцетаксела как стандарта при терапии метастатического процесса, интерес к препарату не ослабевает. Более того, новые исследования показывают большие возможности и расширенные спектры его использования.

Вследствие ограниченности гастроинтестинальной абсорбции таксанов путь введения препаратов только внутривенный. Тем не менее работы по повышению биодоступности пероральных форм продолжают [17]. Попадая в кровеносное русло как доцетаксел, так и кабазитаксел, более чем на 90 % связываются с белками плазмы и впоследствии аккумулируются и метаболизируются (CYP3A-4 механизм) в печени, причем доцетаксел — до 4 форм, каждая из которых имеет ограниченную противоопухолевую активность [18]. Экскреция доцетаксела и метаболитов происходит с желчью через ABCB1- и ABCG2-опосредованный транспорт. Опухолевые клетки также могут экспрессировать ABCB1, который вызывает выведение препарата, что приводит к таксан-резистентности [19]. В связи с этим проводится ряд клинических исследований для оценки эффективности комбинации ингибиторов ABCB1 и таксанов [20].

Использование при метастатическом раке предстательной железы

Терапия кастрационно-резистентных форм. До 2010 г. единственным препаратом с доказанной эффективностью при КРРПЖ был доцетаксел. Как уже упоминалось ранее, в рандомизированном исследовании TAX327 было впервые показано преимущество комбинации доцетаксела с преднизолоном в отношении ОВ на 2,9 мес по сравнению с митоксантроном (19,2 мес против 16,3 мес; $p = 0,004$) [21]. В последующем в исследовании CALGB 90401 медиана ОВ при применении доцетаксела составила 21,5 мес, что превысило результат TAX327 [22].

Эффективность кабазитаксела в терапии мКРРПЖ впервые была продемонстрирована в исследовании TROPIC. Пациенты ($n = 755$) были рандомизированы в 2 группы: в 1-й группе пациенты ежедневно получали митоксантрон в дозе 12 мг/м^2 внутривенно в течение 15–30 мин, во 2-й — кабазитаксел в дозе 25 мг/м^2 в течение 1 ч каждые 3 нед. Согласно дизайну исследования в обеих группах длительность терапии была ограничена 10 циклами, что связано с кардиотоксическим эффектом митоксантрона. Кроме того, пациенты на протяжении всей терапии получали преднизолон в дозе 10 мг/сут . Медиана выживаемости составила 15,1 мес (95 % ДИ 14,1–16,3) в группе кабазитаксела и 12,7 мес (95 % ДИ 11,6–13,7) в группе

митоксантрона (ОР 0,70; 95 % ДИ 0,59–0,83; $p < 0,0001$). Среднее время до прогрессирования составило 2,8 (95 % ДИ 2,4–3,0) и 1,4 (95 % ДИ 1,4–1,7) мес при терапии соответственно кабазитакселом и митоксантроном (ОР 0,74; 95 % ДИ 0,64–0,86, $p < 0,0001$). Кроме того, при терапии таксаном отмечен более частый ответ согласно критериям RECIST (14,4 % против 4,4 %; $p < 0,005$) и по уровню ПСА (39,2 % против 17,8 %; $p < 0,0002$) [5]. Около трети (29 %) всех пациентов, принимавших участие в исследовании TROPIC, имели прогрессирование заболевания во время предшествовавшего лечения доцетакселом, еще 45 % пациентов — в течение 3 мес после завершения лечения доцетакселом. Эти группы пациентов можно считать прогностически неблагоприятными. Согласно данным подгруппового анализа исследования TAX327 показатели ОВ пациентов, с прогрессированием на фоне химиотерапии 1-й линии достоверно ниже, чем у пациентов, которые завершили 1-ю линию химиотерапии без прогрессирования (11,4 мес против 20,8 мес; ОР 2,4; 95 % ДИ 2,0–2,9; $p < 0,0001$) [23]. При этом согласно данным запланированного подгруппового анализа исследования TROPIC именно эти прогностически неблагоприятные группы получили наибольший эффект в отношении ОВ при терапии кабазитакселом по сравнению с митоксантроном (ОР 0,65; 95 % ДИ 0,47–0,90 для пациентов, у которых заболевание прогрессировало во время терапии доцетакселом, и ОР 0,70; 95 % ДИ 0,55–0,91 для пациентов, у которых заболевание прогрессировало в течение 3 мес после завершения терапии доцетакселом) [5].

После начала использования в клинической практике кабазитаксела в рамках выполнения пострегистрационных обязательств перед Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (food and drug administration, FDA) было проведено 2 рандомизированных исследования III фазы: PROSELICA и FIRSTANA. Целью исследования PROSELICA (NCT01308580) было подтверждение меньшей эффективности кабазитаксела в сочетании с преднизолоном в дозе 20 и 25 мг/м^2 у пациентов с мКРРПЖ, которые ранее получали терапию доцетакселом. В исследовании участвовали 1200 пациентов. Между 2 группами не выявлено статистически значимых различий по показателям ОВ (13,4 мес (95 % ДИ 12,19–14,88) в группе кабазитаксела в дозе 20 мг/м^2 против 14,5 мес (95 % ДИ 13,47–15,28) в группе кабазитаксела в дозе 25 мг/м^2), выживаемости без прогрессирования (ВБП) (2,9 мес против 3,5 мес; ОР 1,099; 95 % ДИ 0,974–1,240), ответу опухоли по критерию RESICT 1.1 (18,5 % против 23,4 %; $p = 0,1924$), ответу в отношении снижения болевого синдрома (34,7 % против 37,3 %; $p = 0,4785$). В отношении качества жизни также не обнаружено статистически значимых различий между 2 группами. При этом

медиана количества курсов терапии в группе кабазитаксела в дозе 25 мг/м² составила 7 (21 нед), в группе кабазитаксела в дозе 20 мг/м² — 6 (18 нед). Ответ со стороны уровня ПСА был достоверно выше в группе пациентов, получавших кабазитаксел в дозе 25 мг/м² (29,5 % против 42,9 %; $p < 0,001$). Кроме того, медиана времени до прогрессирования по уровню ПСА также была достоверно выше в группе кабазитаксела в дозе 25 мг/м² (5,7 мес против 6,8 мес; ОР 1,195; 95 % ДИ 1,025–1,393). Частота нежелательных явлений \geq III степени тяжести была ниже при использовании режима 20 мг/м². С учетом дизайна PROSELICA исследователи сделали вывод о том, что эффективность кабазитаксела в дозе 20 мг/м² составляет не менее 50 % эффективности кабазитаксела в дозе 25 мг/м² в отношении ОВ, которое было продемонстрировано в исследовании TROPIC [24].

Целью исследования FIRSTANA (NCT01308567) была оценка эффективности и безопасности кабазитаксела в 2 дозах — 20 (C20) и 25 (C25) мг/м² — и доцетаксела в стандартной дозе 75 мг/м² (D75) у пациентов с мКРПЖ, ранее не получавших химиотерапию в отношении заболевания. В исследование вошли 1168 пациентов, которые были рандомизированы на 3 группы в соотношении 1:1:1. В отличие от исследований TROPIC и PROSELICA, в которых длительность применения кабазитаксела согласно дизайну не могла превышать 10 циклов, в исследовании FIRSTANA не было ограничений по числу курсов терапии. Медиана количества курсов терапии составила 9 для каждой из групп сравнения. Медиана ОВ (первичная конечная точка) составила 24,5; 25,2 и 24,3 мес в группах C20, C25 и D75 соответственно. Различия между группами были статистически незначимы: ОР для C20 против D75 составило 1,01 (95 % ДИ 0,85 – 1,20; $p = 0,997$), ОР для C25 против D75 — 0,97 (95 % ДИ 0,82 – 1,16; $p = 0,757$). ВБП для группы C20 — 4,4 мес, для C25 — 5,1 мес, для D75 — 5,3 мес без значимых различий между группами. Тем не менее по данным лучевой диагностики ответ был выше при применении препарата в дозе 25 мг/м² — 41,6 %, в то время как в группе D75 — 30,9 % ($p = 0,037$) [25].

Терапия при кастрационно-чувствительном процессе. Использование таксанов при мРПЖ, чувствительном к ГТ, — относительно новое направление. Ранее рандомизированное исследование III фазы GETUG-AFU15 не показало увеличения ОВ при добавлении доцетаксела к стандартной терапии у пациентов с мРПЖ [10]. Тем не менее в исследовании отмечены проблемы с набором пациентов, кроме того большинство больных контрольной группы получили терапию таксанами в «спасительном» режиме, что исказило результаты. В 2015 г. ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) сообщила результаты исследования SCAARTED [26]. ГТ или ее сочетание с доцетакселом

(75 мг/м² каждые 3 нед) получали 790 пациентов. Последняя группа пациентов имела преимущество ОВ по сравнению с больными, которые получали только ГТ, — 57,6 мес против 44,0 мес (ОР 0,61; 95 % ДИ 0,47–0,80; $p < 0,001$). Кроме того, при комбинации ГТ с доцетакселом отмечено увеличение ВБП с 11,7 мес (для группы только ГТ) до 20,2 мес (ОР 0,61; 95 % ДИ 0,51–0,72; $p < 0,001$). Практически параллельно были опубликованы результаты STAMPEDE, исследования со схожим дизайном [27]. В нем также показано увеличение ОВ, с особенно выраженной разницей при большом объеме метастатического поражения [28]. По результатам этих 2 проспективных исследований крупнейшие организации, такие как ASCO и ESMO, включили доцетаксел в сочетании с ГТ в стандарт 1-й линии терапии метастатического гормоночувствительного РПЖ. В последнее время появляются метаанализы, результаты которых подтверждают верность этих рекомендаций [29].

Несмотря на многочисленные рандомизированные исследования, оценивающие эффективность различных вариантов дополнения ГТ мРПЖ без предшествующей ГТ, только в сравнительном исследовании STAMPEDE и продолжающемся исследовании PEACE-1 показаны результаты прямого сравнения различных методик. Предыдущие системные обзоры показали преимущество сочетания ГТ с комбинацией абиратерона с преднизолоном или с доцетакселом [30]. Сочетание с золедроновой кислотой не улучшило выживаемость пациентов, хотя дополнение этой схемы целекоксибом показало определенное преимущество [31]. Немногим ранее S. Feuerabend и соавт. представили результаты непрямого сравнения абиратерона и доцетаксела, основанные на данных всего 2 исследований [32]. Кроме того, аналогичное сравнение недавно опубликовали С. J. D. Wallis и соавт. [33]. Проблемные стороны обоих исследований понятны: недостатки методологического подхода, в частности включение в исследование больных как с наличием метастатических очагов, так и без них, и т. д. [34].

Еще одним вариантом применения таксанов при сохранении чувствительности к ГТ является неоадьювантный режим. Наиболее исследованный вариант — с выполнением последующей радикальной простатэктомии (РПЭ). Идея состоит в том, что на фоне неоадьювантного лечения уменьшается распространенность процесса и повышается резектабельность заболевания. Кроме того, по некоторым данным у единичных пациентов возможен полный регресс заболевания [11]. В ряде исследований показано улучшение онкологических показателей. Так, по данным А. Nosov и соавт., уменьшение уровня ПСА более чем на 50 % зафиксировано у 11 (52,4 %) из 21 пациентов. При этом отмечено статистически достоверное увеличение раковоспецифической выживаемости при длительном

наблюдении (11,6 года) с 60,9 % при выполнении только РПЭ до 90,0 % ($p = 0,042$) при сочетании неoadъювантной химиотерапии и хирургического лечения [35].

Опыт применения при локализованном и местно-распространенном раке предстательной железы

Несмотря на оптимизацию лечения локализованного и местно-распространенного РПЖ (РПЖ высокого и очень высокого риска), относительный риск раковоспецифической смертности при этом остается высоким. Лечение аденокарциномы предстательной железы этой группы риска является одним из наиболее спорных и сложных моментов современной онкоурологии. На сегодняшний день нет консенсуса по оптимальной тактике лечения РПЖ высокого и очень высокого риска. Доступные опции включают в себя РПЭ как монотерапию, а также различные комбинации, наиболее популярными из которых являются дистанционная лучевая терапия с ГТ или химиотерапией. Так, M.R. Coorgerberg и соавт. оценили частоту применения тех или иных подходов в лечении 1790 пациентов, клинически отнесенных к группе высокого риска (15 % общего числа больных РПЖ), в 36 клиниках. Авторы выяснили, что у 3,2 % пациентов проводилось активное наблюдение, у 7,5 % — брахитерапия, у 18,1 % — наружная лучевая терапия, у 6,1 % — криотерапия и у одинакового числа пациентов — 32,8 и 32,2 % — ГТ и РПЭ [36].

Пациенты с РПЖ высокого и очень высокого риска относятся к повышенному риску развития микрометастазов на момент диагностики [37], поэтому логично предположить необходимость более агрессивного лечения, возможно, с системным компонентом.

Первые результаты использования доцетаксела были представлены в 2001 г. W.K. Oh и соавт., которые продемонстрировали безопасность этой схемы лечения [38], а позднее — данные об онкологической эффективности [39]. Тем не менее на сегодняшний день нет единого мнения об эффективности и целесообразности проведения неoadъювантной терапии перед выполнением РПЭ. Еще меньше данных имеется об эффективности неoadъювантной химиотерапии, которая, как и ГТ, показала свою эффективность у пациентов с распространенным заболеванием в виде снижения уровня ПСА, уменьшения выраженности симптомов и увеличения выживаемости. Кроме того, неoadъювантная химиотерапия показала свою эффективность в виде более выраженного снижения уровня ПСА и уменьшения размеров как предстательной железы, так и опухоли [40]. Недавний анализ долгосрочного наблюдения (11,4 года) за пациентами, перенесшими неoadъювантную терапию препаратом доцетаксел в дозе 36 мг/м² с еженедельным введением 6 доз и последующей РПЭ, показал увеличение раковоспецифической выживаемости [41].

Несмотря на это частота локального и системного прогрессирования остается высокой как при РПЭ в качестве монотерапии, так и при комбинации с системным лечением. Одним из наиболее частых механизмом прогрессирования является лимфогенный путь, который отмечается примерно в 10 % случаев радикального хирургического лечения РПЖ [42].

Безопасность химиотерапии таксанами

По данным A. Nosov и соавт., при применении химиотерапии в неoadъювантной режиме гематологические осложнения встречались не более чем в 50 % введений, преобладали нарушения I и II степеней. Частота негематологических осложнений не превышала 10 %. Среди осложнений >II степени тяжести, приведших к смене режима введения, отмечены единичные случаи алопеции, гипергликемия, нейтропения и повышение уровня щелочной фосфатазы. Ни у одного пациента из 20, подвергнутых терапии, не потребовалось изменения объема операции или лечебной тактики [35]. Авторы сделали вывод о безопасности данной методики.

Интерес представляет тот факт, что помимо различий в механизме действия и противоопухолевой эффективности, кабазитаксел имеет отличный от доцетаксела профиль токсичности. В регистрационном исследовании TAX327 основными нежелательными явлениями любой степени тяжести, ассоциированными с терапией доцетакселом (75 мг/м² 1 раз в 3 нед), были алопеция (65 %), тошнота и рвота (42 %), диарея (32 %), нарушение структуры ногтей (30 %) и сенсорная нейропатия (30 %). При этом частота развития гематологических осложнений ≥III степени тяжести в виде нейтропении, анемии и тромбоцитопении составляла 32, 5 и 1 % соответственно. Фебрильная нейтропения была зафиксирована всего у 3 % пациентов [3]. При этом основным осложнением при терапии кабазитакселом является гематологическая токсичность. По данным исследования TROPIC, нейтропения, лейкопения и анемия ≥III степени проявлялись у 82, 68 и 11 % пациентов в группе кабазитаксела (25 мг/м² 1 раз в 3 нед). Фебрильная нейтропения была отмечена у 8 % пациентов. Среди наиболее распространенных негематологических осложнений ≥III степени тяжести выделяли диарею (6 %). При этом периферическая нейропатия практически не характерна для кабазитаксела [5].

В исследовании FIRSTANA частота токсичности III–IV степеней тяжести в группах кабазитаксела в дозах 20 и 25 мг/м² и доцетаксела в дозе 75 мг/м² составила 41,2; 60,1 и 46,0 % соответственно. Фебрильная нейтропения, диарея и гематурия чаще встречались при большей дозе доцетаксела, тогда как периферическая нейропатия, отеки, алопеция и изменения ногтей — в группе доцетаксела. Таким образом, несмотря

на принадлежность к одной группе препаратов, кабазитаксел и доцетаксел показали различный профиль токсичности; при этом доза кабазитаксела 20 мг/м² оказалась в этом плане более благоприятной. Авторы сделали вывод о том, что независимо от дозы в случае терапии кабазитакселем использование его предпочтительно сопровождать профилактическим назначением гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) для контроля нейтропении и сепсиса [43].

На основании подгруппового анализа исследования TROPIC A. Meisel и соавт. опубликовали данные о наличии взаимосвязи между частотой развития нейтропении ≥III степени тяжести и эффективностью терапии кабазитакселем [44]. В частности, медиана ОВ и ВБП пациентов, у которых на фоне терапии кабазитакселем развилась нейтропения ≥III степени тяжести составляла 16,3 и 4,6 мес соответственно по сравнению с пациентами, у которых не отмечено данного нежелательного явления, — 14 и 2,1 мес.

Дополнительным аргументом в пользу профилактического применения Г-КСФ при терапии таксанами могут служить данные подгруппового исследования TROPIC [45]. Отмечено, что профилактическое использование Г-КСФ со 2-го по 10-й циклы терапии позволило вдвое снизить частоту развития нейтропении ≥III степени тяжести (44,6 % против 24,7 %). Более того, при анализе частоты развития нежелательных реакций у пациентов, получавших кабазитаксел в стандартной дозе в рамках европейской программы расширенного доступа (746 пациентов из 20 стран Европы), было выявлено, что нейтропения ≥III степени тяжести развивалась всего у 17,0 % пациентов, лейкопения — у 7,4 %, фебрильная нейтропения — у 5,4 %, анемия — у 4,7 %, тромбоцитопения — у 1,1 % [46]. При этом 44 % пациентов, получавших кабазитаксел, были старше 70 лет. Авторы связали более низкую частоту токсичности кабазитаксела в программе расширенного доступа по сравнению с исследованием TROPIC с тем, что в рамках этой программы были рекомендованы проактивный менеджмент нежелательных реакций и профилактическое и терапевтическое использование Г-КСФ начиная с 1-го курса химиотерапии [46].

Отдельного внимания заслуживает взаимодействие таксанов с другими противоопухолевыми препаратами и медикаментами поддерживающей терапии. Снижение клиренса доцетаксела зарегистрировано в исследованиях, оценивавших результаты его сочетания с топотеканом, — на 50 %, что привело к повышению частоты развития нейтропении [47], и с пазопанибом [48]. В то же время при сочетании с эрлотинибом не отмечено ухудшения фармакокинетики, однако частота осложнений возрастала [49]. Среди поддерживающей терапии одними из наиболее часто используемых являются препараты, действие

которых направлено на профилактику тошноты и рвоты. Так, апрепитант за счет своих механизмов действия — ингибирование СYP3A4 и индуцирование СYP2C9 — может снижать клиренс доцетаксела [50]. Аналогичный эффект отмечен и при сочетании с другими сильными ингибиторами СYP3A4, например с кетоконазолом — снижение клиренса доцетаксела на 40–50 %. В то же время проведение пре- и постмедикации дексаметазоном не повлияло на фармакокинетику таксана [51]. При этом безопасность комбинации кабазитаксела с данными препаратами не оценивалась, однако с учетом схожего механизма действия есть основания предполагать и схожий результат.

Аналогично манипуляциям с доцетакселем предпринимались попытки уменьшить токсичность кабазитаксела без ущерба эффективности за счет разделения дозы. Одна из последних таких работ, II фаза рандомизированного исследования, включила 101 пациента, получавшего 1 из 2 режимов терапии кабазитакселем — 25 мг/м² 1 раз в 3 нед (группа А) или 10 мг/м² 1 раз в 7 дней (группа В, полный курс терапии 5–6 нед). В группе В больше пациентов прекратили терапию вследствие токсичности, однако в группе стандартного режима у многих больных отмечена фебрильная нейтропения — у 10 пациентов против 1 из группы В. В то же время в группе В чаще встречалась гематурия I–II степеней тяжести. Медиана ВБП (6,0 и 6,4 мес в группах А и В соответственно) и ОВ (14,6 и 15,6 мес в группах А и В соответственно) не различалась между режимами терапии [52].

Такие демографические показатели, как пол, раса и возраст, не показали достоверного влияния на клиренс таксанов. Тем не менее пациенты, включаемые в исследования с применением доцетаксела, обычно получают меньшую дозу препарата по сравнению с западными странами. Это связано с результатом исследования II фазы, показавшим большую токсичность у этих пациентов по сравнению с больными из западных стран [53]. К прочим факторам, снижающим клиренс доцетаксела и кабазитаксела и вследствие этого потенциально повышающим токсичность препарата, относятся нарушение функции печени, кастрационный статус и площадь поверхности тела [54]. Интересно, что несмотря на то, что курение не влияет на фармакокинетику доцетаксела, была показана меньшая частота развития нейтропении IV степени у курильщиков (35 %) по сравнению с некурящими пациентами (52 %). Один из возможных механизмов этого эффекта заключается в повышении выработки КСФ ИЛ-6 и гранулоцитарными макрофагами [55].

Тактика при развитии резистентности к таксанам

Резистентность к доцетакселу обусловлена уменьшением внутриклеточной концентрации препарата вследствие повышенного выброса лекарства помпами

белков множественной лекарственной резистентности, регулируемые Р-гликопротеином, уменьшения связывания с MAPs и наличия мутаций в тубулинсвязывающих зонах [22, 31].

Стандартным и клинически доказанным решением в таких ситуациях является использование препаратов с механизмом действия, не связанным с описанным влиянием на микротрубочки. В последние годы свою эффективность при мКРРПЖ показали ингибитор СУР17 абиратерон, антагонист андрогеновых рецепторов энзалутамид, еще один препарат группы таксанов кабазитаксел, а также иммунный препарат сипулецел-Т и для пациентов с костными метастазами — альфа-эмиттер радий-223 [56].

В отличие от доцетаксела, кабазитаксел обладает низкой аффинностью к Р-гликопротеину, что обеспечивает его эффективность в доцетаксел-резистентных опухолях [57].

S. Oudard и соавт. по результатам ретроспективного анализа лечения 223 пациентов с прогрессированием при терапии доцетакселом сделали вывод о возможной эффективности его повторного назначения при продолжительном первичном ответе (более 18 мес) [58].

Предикторы резистентности к таксанам и способы ее преодоления. Развитие резистентности к таксанам — процесс неизбежный, поэтому с момента внедрения доцетаксела в качестве терапии 1-й линии КРРПЖ стали предприниматься попытки пролонгировать эффект. В первой же работе TAX327 отмечена хорошая переносимость и меньшая токсичность еженедельной схемы введения, что однако сопровождалось отсутствием преимуществ в показателях ОВ [3].

В рандомизированном исследовании III фазы, включившем 156 пациентов с мКРРПЖ, не получавших химиотерапию, проведено сравнение 2 режимов применения доцетаксела — непрерывного и интермиттирующего (с возобновлением лечения при развитии прогрессирования по общепринятым критериям). В обеих группах пациенты ($n = 78$ в каждой) получали доцетаксел в 2 режимах — 35 мг/м^2 1 раз в неделю или 75 мг/м^2 каждые 3 нед. Первичной конечной точкой была 1-летняя выживаемость, вторичными — ОВ (19,0 мес в непрерывном режиме и 15,8 мес в интермиттирующем), ВВП, среднее время до прогрессирования и токсичность. Режим интермиттирующей терапии оказался не хуже в плане оценки 1-летней выживаемости, но уступал по ОВ. Различия в ВВП и среднее время до прогрессирования были незначимы. Средний интервал между введениями в группе интермиттирующей терапии составил 110 сут (13–486 сут), или 38 % от общей длительности лечения, однако это не привело к улучшению профиля токсичности [59].

Для оценки динамики уровня ПСА как предиктора ВВП и ОВ на фоне терапии кабазитакселом мКРРПЖ Р. Наммерг и соавт. провели анализ результатов

лечения 527 пациентов, из которых 266 получили не менее 4 циклов терапии кабазитакселом (25 мг/м^2 каждые 3 нед). После 4 циклов у 34,6 % пациентов отмечено снижение уровня ПСА на ≥ 50 % и у 49,6 % — на ≥ 30 %. Медиана ВВП составила 7,7 мес (95 % ДИ 6,2–9,5), ОВ — 19,5 мес (95 % ДИ 16,0–30,9). У пациентов с зарегистрированным снижением уровня ПСА ВВП была почти в 3 раза выше — 15,7 мес против 5,5 мес при пороге снижения 50 % и 15,7 мес против 5,3 мес при пороге 30 % ($p < 0,0001$). ОВ составила 23,3 мес у пациентов со снижением уровня ПСА более чем на 50 % по сравнению с 16,0 мес у больных, не достигших этого уровня ($p = 0,068$); при принятии порога снижения уровня ПСА 30 % ОВ составила 21,7 и 16,0 мес соответственно ($p = 0,057$). Авторы сделали вывод о надежности использования уровня ПСА как предиктора ответа на терапию кабазитакселом и развития резистентности [60].

Еще один широко исследуемый способ преодоления резистентности к таксанам (в частности, к кабазитакселу) и продолжения эффекта терапии — сочетание различных препаратов. Так, большие надежды возлагали на антисмысловые протеины, например кустирсен, олигонуклеотид, ингибирующий экспрессию кластерина, антиапоптотического цитопротективного протеина, предположительно ассоциированного с резистентностью к терапии мКРРПЖ. В рандомизированном исследовании III фазы терапии мКРРПЖ кустирсен не показал увеличения выживаемости, однако анализ лечения пациентов в группе высокого риска продемонстрировал достоверное улучшение эффективности таксанов, что привело к инициации исследования эффективности сочетания терапии мКРРПЖ во 2-й линии путем сравнения комбинации кабазитаксела с преднизолоном \pm кустирсен. Среди 635 пациентов, включенных в исследование, половина ($n = 317$) помимо кабазитаксела получали кустирсен. Медиана ОВ не различалась между группами и составила 28,3 мес (24,4–34,5 мес) в комбинированной группе по сравнению с 29,8 мес (25,3–35,2 мес) при монотерапии кабазитакселом. В подгруппе плохого прогноза ОВ также не различалась — 11,0 (95 % ДИ 9,3–13,3) и 10,9 (95 % ДИ 8,2–12,4) мес в группах с кустирсеном и без него (ОР 0,97; 95 % ДИ 0,80–1,21; $p = 0,80$). Исследователи сделали вывод об отсутствии преимуществ дополнения стандартной терапии (кабазитаксел и преднизолон) кустирсеном [61].

Из многочисленных попыток манипуляций с дозировками кабазитаксела стоит отметить еще одну работу, в которой С. Jarvis и соавт. оценили эффективность метромных малых доз кабазитаксела с пигментным эпителиальным фактором (PEDF) или без него при КРРПЖ. Комбинация PEDF и кабазитаксела показала выраженное ингибирование миграции опухолевых клеток и повышение противоопухолевой активности макрофагов [62].

Альтернативные препараты для терапии. При развитии резистентности к таксанам, а позднее и в качестве 1-й линии терапии мКРРПЖ, были разработаны и одобрены несколько препаратов.

Положительные результаты при прогрессировании заболевания после терапии доцетакселом показаны в III фазе исследования COU-AA-301 [63], а позднее — до терапии таксанами в исследовании COU-AA-302 [64]. В первом случае 1195 пациентов были рандомизированы в отношении 2:1 на получение абиратерона ацетата в сочетании с преднизолоном (медиана ОВ при продолжительности наблюдения 20,2 мес составила 15,8 мес) или плацебо + преднизолон (медиана ОВ 11,2 мес) (ОР 0,74; $p < 0,0001$). В 1-й группе также отмечено увеличение времени до прогрессирования по уровню ПСА, радиологическим показателям, без значительной разницы в увеличении частоты осложнений III–IV степеней тяжести.

Схожие результаты были получены в исследовании AFFIRM в отношении преимуществ еще одного нового синтетического антиандрогена энзалутамида [65]. ОВ у пациентов в группе энзалутамида составила 18,4 мес по сравнению с 13,6 мес в группе плацебо (ОР 0,63; $p < 0,001$). Вторичные конечные точки — ПСА-ответ, качество жизни, время до прогрессирования по уровню ПСА и частота объективного ответа — также были более благоприятные в группе пациентов, получавших терапию антиандрогеном.

Единственным радиофармпрепаратом, показавшим увеличение выживаемости пациентов с мКРРПЖ с наличием только костных метастазов, на сегодняшний день является альфа-эмиттер радий-223. В рандомизированном исследовании III фазы ALSYMPCA 6 введений этого препарата в дозе 50 кБк/кг по сравнению с плацебо показали улучшение ОВ на 3,6 мес (ОР 0,70; $p < 0,001$), что также было ассоциировано с увеличением времени до первых скелетных осложнений, уменьшением баллов при оценке по шкале боли и улучшением качества жизни [66]. Результаты последующих исследований показали эффективность радия-223 независимо от предшествующего проведения терапии доцетакселом [67].

В отличие от многих других онкологических заболеваний, иммунотерапия РПЖ не заняла достойного места в повседневной практике. Сипулецел-Т, первый препарат, одобренный как FDA (2010), так и ЕМА (2013), на основании исследования III фазы IMPACT (увеличение выживаемости на 4,1 мес с 21,7 до 25,8 мес по сравнению с плацебо) в 2015 г. был отозван с Европейского рынка по коммерческим причинам [68]. PROSTVAC-VF, вакцина, показавшая эффективность во II фазе исследования TRICOM (125 пациентов с мКРРПЖ) в виде уменьшения смертности на 44 % [69]. В то же время препарат не показал желаемых результатов в исследовании III фазы PROSPECT (NCT01322490).

Ингибиторы контрольных точек являются стимуляторами иммунной системы, ответственной за предотвращение инвазии или распространение опухолевых клеток. Так, ипилимумаб, моноклональное антитело, таргетно воздействующее на рецептор CTLA-4 и показавшее в 2011 г. преимущество в виде улучшения выживаемости при меланоме, оказался способен значимо улучшить выживаемость в III фазе исследования при сравнении с плацебо ($p = 0,053$) у пациентов с мКРРПЖ с прогрессированием на фоне терапии доцетакселом [70]. Еще одно исследование III фазы также не продемонстрировало преимущества ипилимумаба у бессимптомных или малосимптомных пациентов с мКРРПЖ до применения доцетаксела [71]. Аналогично ситуация выглядит и с другими ингибиторами контрольных точек — ниволумабом, ингибирующим блокирование рецептора программируемой смерти (PD-1), комбинация которого с ипилимумабом у пациентов с мКРРПЖ показала ответ только у 4 из 15 пациентов [72], и пембролизумабом, частота ответа на который в Ib фазе у больных с мКРРПЖ не превысила 13 % [73]. Таким образом, в качестве монотерапии мКРРПЖ как до назначения доцетаксела, так и при развитии таксан-резистентности, иммунотерапия не привела к существенному улучшению онкологических показателей. Современные исследования оставляют надежду на разработку эффективных комбинаций — вышеупомянутых препаратов с уже зарекомендовавшими себя с хорошей стороны при мКРРПЖ доцетакселом, абиратероном и энзалутамидом [74].

Работы по изучению дальнейших линий терапии не останавливаются. Современные данные о биологии РПЖ помогают выявить новые молекулы и мишени для выявления метастазов в лимфатические узлы, такие как экспрессия антигенов, андрогенные рецепторы, липиды. Наиболее активно исследуемой мишенью является простатический специфический мембранный антиген (PSMA), трансмембранный гликопротеин, экспрессируемый на поверхности опухолевых клеток. PSMA используется в виде комплекса 68Ga-меченого PSMA-лиганда. Несколько клинических исследований в настоящее время используют зонды для выявления этого маркера с оценкой опухолевой распространенности на разных стадиях (NCT02282137, NCT02611882, NCT02488070, NCT02048150). Существуют и другие биологически активные мишени РПЖ — простатический антиген стволовых клеток, гастриновые пептидные рецепторы и т.д. (NCT02559115, NCT02624518).

Заключение

РПЖ остается одним из наиболее распространенных заболеваний, в ряде случаев имеющих признаки процесса с высокой летальностью. Стандартным подходом

в лечении метастатического гормоночувствительного процесса является первичная ГТ, в последнее время все чаще сочетаемая с химиотерапией. Преимущество назначения таксанов при первичном метастатическом процессе показано в ряде исследований,

а последовательность назначения доцетаксела и кабази-таксела продемонстрировала свою эффективность при КРПЖ. Таким образом, препараты группы таксанов (доцетаксел, кабазитаксел) на сегодняшний день — наиболее изученные в арсенале средства терапии МРПЖ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* 2017;67(1):7–30. DOI: 10.3322/caac.21387. PMID: 28055103.
- Petrylak D.P., Tangen C.M., Hussain M.H.A. et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351(15):1513–20. DOI: 10.1056/NEJMoa041318. PMID: 15470214.
- 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.
- Garmey E.G., Sartor O., Halabi S., Vogelzang N.J. Second-line chemotherapy for advanced hormone-refractory prostate cancer. *Clin Adv Hematol Oncol* 2008;6(2):118–22, 127–32. PMID: 18347563.
- Oudard S., de Bono J., Ozguroglu M. et al. Impact of cabazitaxel (Cbz) + prednisone (P; CbzP) on overall survival (OS) at 2 yrs and in patients (pts) with aggressive disease: post-hoc analyses of TROPIC trial. *Ann Oncol* 2012;23(suppl 9; abstr 933P):933.
- Kuppens I.E. Current state of the art of new tubulin inhibitors in the clinic. *Curr Clin Pharmacol* 2006;1(1):57–70. PMID: 18666378.
- Fukasawa K. Oncogenes and tumour suppressors take on centrosomes. *Nat Rev Cancer* 2007;7(12):911–24. DOI: 10.1038/nrc2249. PMID: 18004399.
- Jordan M.A., Wendell K., Gardiner S. et al. Mitotic block induced in HeLa cells by low concentrations of paclitaxel (Taxol) results in abnormal mitotic exit and apoptotic cell death. *Cancer Res* 1996;56(4):816–25. PMID: 8631019.
- Attard G., Greystoke A., Kaye S., De Bono J. Update on tubulin-binding agents. *Pathol Biol* 2006;54(2):72–84. DOI: 10.1016/j.patbio.2005.03.003. PMID: 16545633.
- Gravis G., Boher J.M., Joly F. et al. Androgen Deprivation Therapy (ADT) plus docetaxel versus ADT alone in metastatic non castrate prostate cancer: impact of metastatic burden and long-term survival analysis of the randomized phase 3 GETUG-AFU15 Trial. *Eur Urol* 2016;70(2):256–62. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2015.11.005>. PMID: 26610858.
- Oh W.K. Neoadjuvant therapy before radical prostatectomy in high-risk localized prostate cancer: defining appropriate endpoints. *Urol Oncol* 2003;21(3):229–34. PMID: 12810211.
- Kumar S., Shelley M., Harrison C. et al. Neo-adjuvant and adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;18(4):CD006019. DOI: 10.1002/14651858.CD006019.pub2. PMID: 17054269.
- Abidi A. Cabazitaxel: a novel taxane for metastatic castration-resistant prostate cancer—current implications and future prospects. *J Pharmacol Pharmacother* 2013;4(4):230–7. DOI: 10.4103/0976-500X.119704. PMID: 24250198.
- Mita A.C., Denis L.J., Rowinsky E.K. et al. Phase I and pharmacokinetic study of XRP6258 (RPR 116258A), a novel taxane, administered as a 1-hour infusion every 3 weeks in patients with advanced solid tumors. *Clin Cancer Res* 2009;15(2):723–30. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-0596. PMID: 19147780.
- Hunter J., Jepson M.A., Tsuruo T. et al. Functional expression of P-glycoprotein in apical membranes of human intestinal Caco-2 cells. Kinetics of vinblastine secretion and interaction with modulators. *J Biol Chem* 1993;268(20):14991–7. PMID: 8100817.
- Tucci M., Bertaglia V., Vignani F. et al. Addition of docetaxel to androgen deprivation therapy for patients with hormone-sensitive metastatic prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2016;69(4):563–73. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.09.013. PMID: 26422676.
- Jibodh R.A., Lagas J.S., Nuijen B. et al. Taxanes: old drugs, new oral formulations. *Eur J Pharmacol* 2013;717(1–3):40–6. DOI: 10.1016/j.ejphar.2013.02.058. PMID: 23660368.
- Sparreboom A., van Tellingen O., Scherrenburg E.J. et al. Isolation, purification and biological activity of major docetaxel metabolites from human feces. *Drug Metab Dispos* 1996;24(6):655–8. PMID: 8781781.
- Huisman M.T., Chhatta A.A., van Tellingen O. et al. MRP2 (ABCC2) transports taxanes and confers paclitaxel resistance and both processes are stimulated by probenecid. *Int J Cancer* 2005;116(15):824–9. DOI: 10.1002/ijc.21013. PMID: 15849751.
- Dieras V., Bonnetterre J., Laurence V. et al. Phase I combining a P-glycoprotein inhibitor, MS209, in combination with docetaxel in patients with advanced malignancies. *Clin Cancer Res* 2005;11(17):6256–60. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-04-2316. PMID: 16144929.
- Berthold D.R., Pond G.R., Soban F. et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: Updated survival in the TAX 327 study. *J Clin Oncol* 2008;26:242–5. DOI: 10.1200/JCO.2007.12.4008.
- Kelly W.K., Halabi S., Carducci M. et al. 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;30(13):1534–40. DOI: 10.1200/JCO.2011.39.4767. PMID: 22454414.
- Armstrong A.J., Garrett-Mayer E., de Wit R. et al. Prediction of survival following first-line chemotherapy in men with castration-resistant metastatic prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2010;16(1):203–11. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-2514. PMID: 20008841.
- Eisenberger M., Hardy-Bessard A.C., Kim C.S. et al. Phase III study comparing a reduced dose of cabazitaxel (20 mg/m²) and the currently approved dose (25 mg/m²) in postdocetaxel patients with metastatic castration-resistant prostate cancer — PROSELICA. *J Clin Oncol* 2017;35(28):3198–206. DOI: 10.1200/JCO.2016.72.1076. PMID: 28809610.
- Oudard S., Fizazi K., Sengelov L. et al. Cabazitaxel versus docetaxel as first-line therapy for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a randomized phase III trial — FIRSTANA. *J Clin Oncol* 2017;35(28):3189–97.

- DOI: 10.1200/JCO.2016.72.1068. PMID: 28753384.
26. Sweeney C.J., Chen Y.H., Carducci M. et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2015;373:737–46. DOI: 10.1056/NEJMoa1503747.
 27. James N.D., Sydes M.R., Clarke N.W. et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387(10024):1163–77. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01037-5. PMID: 26719232.
 28. Kyriakopoulos C.E., Chen Y.H., Carducci M.A. et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: long-term survival analysis of the randomized phase III E3805 CHARTED trial. *J Clin Oncol* 2018;36:1080–7. DOI: 10.1200/JCO.2017.75.3657.
 29. McNamara M., Sweeney C., Antonarakis E.S., Armstrong A.J. The evolving landscape of metastatic hormone-sensitive prostate cancer: a critical review of the evidence for adding docetaxel or abiraterone to androgen deprivation. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2017. DOI: 10.1038/s41391-017-0014-9. PMID: 29263421.
 30. Vale C.L., Burdett S., Ryzewska L.H.M. et al. Addition of docetaxel or bisphosphonates to standard of care in men with localised or metastatic, hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and meta-analyses of aggregate data. *Lancet Oncol* 2016;17(2):243–56. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00489-1. PMID: 26718929.
 31. Mason M.D., Clarke N.W., James N.D. et al. Adding celecoxib with or without zoledronic acid for hormone-naïve prostate cancer: long-term survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform, randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2017;35(14):1530–41. DOI: 10.1200/JCO.2016.69.0677. PMID: 28300506.
 32. Feyerabend S., Saad F., Li T. et al. 803P Indirect comparison of abiraterone acetate and docetaxel for treatment of metastatic “hormone-sensitive” prostate cancer. *Ann Oncol* 2017. DOI: 10.1093/annonc/mdx370.020.
 33. Wallis C.J.D., Klaassen Z., Bhindi B. et al. Comparison of abiraterone acetate and docetaxel with androgen deprivation therapy in high-risk and metastatic hormone-naïve prostate cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Eur Urol* 2018;73(6):834–44. DOI: 10.1016/j.eururo.2017.10.002. PMID: 29037513.
 34. Vale C., Fisher D., Tierney J. et al. Re: Christopher J.D. Wallis, Zachary Klaassen, Bimal Bhindi et al. Comparison of Abiraterone Acetate and Docetaxel with Androgen Deprivation Therapy in High-risk and Metastatic Hormone-naïve Prostate Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Eur Urol*. In press. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2017.10.002>. DOI: 10.1016/j.eururo.2017.11.027.
 35. Nosov A., Reva S., Petrov S. et al. Neoadjuvant chemotherapy using reduced-dose docetaxel followed by radical prostatectomy for patients with intermediate and high-risk prostate cancer: a single-center study. *Prostate* 2016;76(15):1345–52. DOI: 10.1002/pros.23165. PMID: 26864707.
 36. Cooperberg M.R., Broering J.M., Carroll P.R. Time trends and local variation in primary treatment of localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(7):1117–23. DOI: 10.1200/JCO.2009.26.0133. PMID: 20124165.
 37. van Poppel H., Joniau S. An analysis of radical prostatectomy in advanced stage and high-grade prostate cancer. *Eur Urol* 2008;53(2):253–9. DOI: 10.1016/j.eururo.2007.10.009. PMID: 17949893.
 38. Oh W.K., George D.J., Kaufman D.S. et al. Neoadjuvant docetaxel followed by radical prostatectomy in patients with high-risk localized prostate cancer: a preliminary report. *Semin Oncol* 2001;28(4 Suppl 15):40–4. PMID: 11685727.
 39. Febbo P.G., Richie J.P., George D.J. et al. Neoadjuvant docetaxel before radical prostatectomy in patients with high-risk localized prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2005;11(14):5233–40. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-05-0299. PMID: 16033841.
 40. Thalgot M., Horn T., Heck M.M. et al. Long-term results of a phase II study with neoadjuvant docetaxel chemotherapy and complete androgen blockade in locally advanced and high-risk prostate cancer. *J Hematol Oncol* 2014;7:20. DOI: 10.1186/1756-8722-7-20. PMID: 24598155.
 41. Носов А.К., Петров С.Б., Рева С.А. и др. Исследование безопасности и эффективности химиотерапии доцетакселем перед радикальной простатэктомией у больных раком предстательной железы промежуточного и высокого риска (наблюдение в течение 11,4 года). *Онкоурология* 2014;10(4):52–61. DOI: 10.17650/1726-9776-2014-10-4-52-61. [Nosov A.K., Petrov S.B., Reva S.A. Results of a unicenter randomized study of the safety and efficiency of docetaxel chemotherapy before radical prostatectomy in patients with intermediate- and high-risk prostate cancer: An 11.4-year follow-up. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2014;10(4):52–61. (In Russ.)].
 42. Gandaglia G., Karakiewicz P.I., Briganti A. et al. Impact of the site of metastases on survival in patients with metastatic prostate cancer. *Eur Urol* 2015;68(2):325–34. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.07.020. PMID: 25108577.
 43. Resnick M.J., Lacchetti C., Bergman J. et al. Prostate cancer survivorship care guideline: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline endorsement. *J Clin Oncol* 2015;33(1):1078–85. DOI: 10.1200/JCO.2014.60.2557. PMID: 25667275.
 44. Meisel A., von Felten S., Vögt D.R. et al. Severe neutropenia during cabazitaxel treatment is associated with survival benefit in men with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): a post-hoc analysis of the TROPIC phase III trial. *Eur J Cancer* 2016;56:93–100. DOI: 10.1016/j.ejca.2015.12.009. PMID: 26829012.
 45. Ozguroglu M., Oudard S., Sartor A.O. et al. Effect of G-CSF prophylaxis on the occurrence of neutropenia in men receiving cabazitaxel plus prednisone for the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) in the TROPIC study. *J Clin Oncol* 2011;29:144. DOI: 10.1200/jco.2011.29.7_suppl.144.
 46. Heidenreich A., Bracarda S., Mason M. et al. Safety of cabazitaxel in senior adults with metastatic castration-resistant prostate cancer: Results of the European compassionate-use programme. *Eur J Cancer* 2014;50(6):1090–9. DOI: 10.1016/j.ejca.2014.01.006. PMID: 24485664.
 47. Zamboni W.C., Egorin M.J., Van Echo D.A. et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic study of the combination of docetaxel and topotecan in patients with solid tumors. *J Clin Oncol* 2000;18(18):3288–94. DOI: 10.1200/JCO.2000.18.3288. PMID: 10986062.
 48. Hamberg P., Mathijssen R.H.J., de Bruijn P. et al. Impact of pazopanib on docetaxel exposure: results of a phase I combination study with two different docetaxel schedules. *Cancer Chemother Pharmacol* 2015;75(2):365–71. DOI: 10.1007/s00280-014-2655-x. PMID: 25533184.
 49. Kraut E.H., Rhoades C., Zhang Y. et al. Phase I and pharmacokinetic study of erlotinib (OSI-774) in combination with docetaxel in squamous cell carcinoma of the head and neck (SSCHN). *Cancer Chemother Pharmacol* 2011;67(3):579–86. DOI: 10.1007/s00280-010-1332-y. PMID: 20490801.

50. Hirth J., Watkins P.B., Strawderman M. et al. The effect of an individual's cytochrome CYP3A4 activity on docetaxel clearance. *Clin Cancer Res* 2000;6(4):1255–8. PMID: 10778948.
51. Bruno R., Vivier N., Veyrat-Follet C., et al (2001) Population Pharmacokinetics and Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Relationships for Docetaxel. *Invest New Drugs* 19:163–169. DOI: 10.1023/A:1010687017717
52. Yachnin J., Gilje B., Thon K. et al. Weekly versus 3-weekly cabazitaxel for the treatment of castration-resistant prostate cancer: a randomised phase II trial (ConCab). *Eur J Cancer* 2018;97:33–40. DOI: 10.1016/j.ejca.2018.03.007. PMID: 29685343.
53. Yano R., Konno A., Watanabe K. et al. Pharmacogenetics of docetaxel-induced severe neutropenia: integrated analysis of published phase II and III trials. *Int J Clin Oncol* 2013;18(1):96–104. DOI: 10.1007/s10147-011-0349-5. PMID: 22095245.
54. Nieuweboer A.J., de Morrèe E.S., de Graan A.J. et al. Inter-patient variability in docetaxel pharmacokinetics: A review. *Cancer Treat Rev* 2015;41(7):605–13. DOI: 10.1016/j.ctrv.2015.04.012. PMID: 25980322.
55. de Graan A.J., Loos W.J., Friberg L.E. et al. Influence of smoking on the pharmacokinetics and toxicity profiles of taxane therapy. *Clin Cancer Res* 2012;18(16):4425–32. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-0728. PMID: 22645049.
56. Heidenreich A., Bastian P.J., Bellmunt J. et al. EAU Guidelines on prostate cancer. Part II: treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2014;65:467–79. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.11.002.
57. Antonarakis E., Paller E.S. Cabazitaxel: a novel second-line treatment for metastatic castration-resistant prostate cancer. *Drug Des Devel Ther* 2011;5:117. DOI: 10.2147/DDDT.S13029.
58. Oudard S., Kramer G., Caffo O. et al. Docetaxel rechallenge after an initial good response in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *BJU Int* 2015;115(5):744–752. DOI: 10.1111/bju.12845. PMID: 24947139.
59. Cash H., Steiner U., Heidenreich A. et al. Intermittent vs continuous docetaxel therapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer — a phase III study (PRINCE). *BJU Int* 2018. DOI: 10.1111/bju.14239. PMID: 29635515.
60. Hammerer P., Al-Batran S.E., Windemuth-Kieselbach C. et al. PSA response to cabazitaxel is associated with improved progression-free survival in metastatic castration-resistant prostate cancer: the non-interventional QoLiTime study. *World J Urol* 2018;36(3):375–81. DOI: 10.1007/s00345-017-2138-x. PMID: 29305637.
61. Beer T.M., Hotte S.J., Saad F. et al. Custirsen (OGX-011) combined with cabazitaxel and prednisone versus cabazitaxel and prednisone alone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer previously treated with docetaxel (AFFINITY): a randomised, open-label, international, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(11):1532–42. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30605-8. PMID: 29033099.
62. Jarvis C., Nelius T., Martinez-Marin D. et al. Cabazitaxel regimens inhibit the growth of prostate cancer cells and enhances the anti-tumor properties of PEDF with various efficacy and toxicity. *Prostate* 2018. DOI: 10.1002/pros.23647. PMID: 29749077.
63. 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.
64. Ryan C.J., Smith M.R., de Bono J.S. et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med* 2013;368:138–48. DOI: 10.1056/NEJMoa1209096.
65. Scher H.I., Fizazi K., Saad F. et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012;367(13):1187–97. DOI: 10.1056/NEJMoa1207506. PMID: 22894553.
66. Parker C., Nilsson S., Heinrich D. et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2013;369(3):213–23. DOI: 10.1056/NEJMoa1213755. PMID: 23863050.
67. Hoskin P., Sartor O., O'Sullivan J.M. et al. Efficacy and safety of radium-223 dichloride in patients with castration-resistant prostate cancer and symptomatic bone metastases, with or without previous docetaxel use: a prespecified subgroup analysis from the randomised, double-blind, phase 3 ALSYMPCA trial. *Lancet Oncol* 2014;15(12):1397–406. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70474-7. PMID: 25439694.
68. Kantoff P.W., Higano C.S., Shore N.D. et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2010;363(5):411–22. DOI: 10.1056/NEJMoa1001294. PMID: 20818862.
69. Kantoff P.W., Schuetz T.J., Blumenstein B.A. et al. Overall survival analysis of a phase II randomized controlled trial of a poxviral-based PSA-targeted immunotherapy in metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(7):1099–105. DOI: 10.1200/JCO.2009.25.0597. PMID: 20100959.
70. Kwon E.D., Drake C.G., Scher H.I. et al. Ipilimumab versus placebo after radiotherapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer that had progressed after docetaxel chemotherapy (CA184-043): a multi-centre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15(7):700–12. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70189-5. PMID: 24831977.
71. Beer T.M., Kwon E.D., Drake C.G. et al. Randomized, double-blind, phase III trial of ipilimumab versus placebo in asymptomatic or minimally symptomatic patients with metastatic chemotherapy-naïve castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2017;35(1):40–7. DOI: 10.1200/JCO.2016.69.1584. PMID: 28034081.
72. Topalian S.L., Hodi F.S., Brahmer J.R. et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med* 2012;366(26):2443–54. DOI: 10.1056/NEJMoa1200690. PMID: 22658127.
73. Hansen A., Massard C., Ott P.A. et al. Pembrolizumab for patients with advanced prostate adenocarcinoma: preliminary results from the KEYNOTE-028 study. *Ann Oncol* 2016. DOI: 10.1093/annonc/mdw372.09.
74. Graff J.N., Alumkal J.J., Drake C.G. et al. Early evidence of anti-PD-1 activity in enzalutamide-resistant prostate cancer. *Oncotarget* 2016;7(33):52810–7. DOI: 10.18632/oncotarget.10547. PMID: 27429197.

Вклад авторов

А.К. Носов: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных;

С.А. Рева: анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста.

Authors' contributions

A.K. Nosov: developing the research design, analysis of the obtained data;

S.A. Reva: analysis of the obtained data, reviewing of publications of the article's theme, article writing.

ORCID авторов

С.А. Рева: <https://orcid.org/0000-0001-5183-5153>

ORCID of authors

S.A. Reva: <https://orcid.org/0000-0001-5183-5153>

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: 25.05.2018. **Принята к публикации:** 29.06.2018

Article received: 25.05.2018. **Accepted for publication:** 29.06.2018