

# Химиотерапия в лечении больных метастатическим раком предстательной железы: современное состояние проблемы

**Б.Я. Алексеев**

*НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России; Россия, 105425, Москва, ул. 3-я Парковая, 51*

**Контакты:** Борис Яковлевич Алексеев [byalekseev@mail.ru](mailto:byalekseev@mail.ru)

*В статье приведен обзор современных возможностей цитостатической химиотерапии у больных метастатическим раком предстательной железы. Представлены данные исследований по раннему назначению доцетаксела у больных с гормонально чувствительными опухолями, проанализированы подходы к последовательной терапии доцетакселом, кабазитакселом и антиандрогенными препаратами (абиратерон, энзалутамид) у больных кастрационно-резистентным раком предстательной железы. На основании оценки прогностической роли различных клинических и биологических факторов представлен алгоритм выбора терапии 1-й и 2-й линии у пациентов с кастрационной резистентностью.*

**Ключевые слова:** рак предстательной железы, химиотерапия, андроген-депривационная терапия, кастрационная резистентность, доцетаксел, кабазитаксел, абиратерон, энзалутамид

DOI: 10.17650/1726-9776-2015-11-3-108-116

## Chemotherapy in the treatment of metastatic prostate cancer: the present state of the problem

**B. Ya. Alekseev**

*N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4 Bldg, 51, 3<sup>rd</sup> Parkovaya St., Moscow, 105425, Russia*

*The paper reviews the current possibilities of cytostatic chemotherapy in patients with metastatic prostate cancer. It gives the data of studies dealing with the early use of docetaxel in patients with hormone-susceptible tumors and analyzes approaches to sequential therapy with docetaxel, cabazitaxel, and antiandrogens (abiraterone, enzalutamide) in patients with castration-refractory prostate cancer. Assessment of the prognostic role of different clinical and biological factors could provide an algorithm for the choice of first- and second-line therapy in patients with castration resistance.*

**Key words:** prostate cancer, chemotherapy, androgen deprivation therapy, castration resistance, docetaxel, cabazitaxel, abiraterone, enzalutamide

### Введение

Лечение больных метастатическим раком предстательной железы (РПЖ) является актуальной проблемой современной онкоурологии. Несмотря на тенденцию к уменьшению доли больных с первично выявленной IV клинической стадией опухолевого процесса с 22,7 % в 2004 г. до 16,5 % в 2014 г., общее число больных РПЖ в России продолжает увеличиваться [1]. Так, в 2003 г. диагноз злокачественного новообразования предстательной железы (ПЖ) был впервые установлен у 13 881 мужчины, а в 2014 г. – у 34 443 мужчин, прирост показателя за десятилетие (до 2013 г.) составил 122 % [1, 2]. Кроме того, наблюдается также и рост смертности от РПЖ (31,8 % за 10 лет), что свидетельствует о недостаточно эффективных подходах к лечению больных. Причем, по-видимому, увеличение смертности может быть связано

как с высокой частотой генерализации больных с первично выявленным локализованным и местно-распространенным процессом после проведенного местного лечения, так и с устаревшими и нередко неправильными подходами к лечению метастатического РПЖ (мРПЖ) и особенно кастрационно-резистентного РПЖ (КРРПЖ). В то же время в течение последнего десятилетия, и особенно в последние 5 лет, были апробированы и внедрены в клиническую практику несколько новых препаратов и инновационных методов лечения, которые позволяют существенно увеличить продолжительность жизни больных мРПЖ. Наибольшие достижения, изменившие парадигму лечения пациентов как не получавших стандартную андрогендепривационную терапию (АДТ), так и больных на стадии развития кастрационной резистентности, связаны с применением цитостатиче-

ской химиотерапии (ХТ) препаратами доцетаксел и кабазитаксел.

### **Химиотерапия у больных мРПЖ, не получавших андрогендепривационной терапии**

В течение 70 лет после исследований С. Huggins и С. V. Hoges, которые установили, что тестостерон оказывает стимулирующее действие на опухолевые клетки аденокарциномы ПЖ, основным методом лечения больных мРПЖ является гормональная терапия (ГТ), направленная на подавление (супрессию) андрогенов или андроген-депривационная терапия (АДТ) [3]. В настоящее время применяют 3 основных варианта АДТ: хирургическую кастрацию, терапию агонистами лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона (ЛГРГ) и антагонистами ЛГРГ. Терапия эстрогенами имеет в большей степени историческое значение и в современной практике применяется редко вследствие высокой токсичности [4, 5]. Монотерапия антиандрогенами (стероидными и нестероидными), которая не приводит к супрессии синтеза тестостерона, а блокирует его взаимодействие с андрогеновыми рецепторами (АР) в ядрах опухолевых клеток, оказалась менее эффективной у больных мРПЖ, чем кастрационная терапия, и в настоящее время не рекомендуется [6, 7]. Проведение АДТ приводит к увеличению времени до прогрессирования, снижению частоты осложнений опухолевого процесса, но в исследованиях по сравнению немедленной и отсроченной ГТ не было показано преимуществ опухолевоспецифической выживаемости при проведении немедленной ГТ у больных мРПЖ [8]. Средний период до развития резистентности к АДТ у больных мРПЖ составляет 2 года, а медиана общей выживаемости (ОВ) — приблизительно 3 года [9]. Кроме того, известно, что значительно хуже отвечают на АДТ больные мРПЖ с большим числом метастазов или группы неблагоприятного прогноза. К факторам, влияющим на ухудшение ОВ, как правило, относят множественные метастазы в костях (> 5) или костные поражения вне аксиального скелета (позвоночник, кости таза), наличие висцеральных метастазов, высокий уровень простатспецифического антигена (ПСА), плохой соматический статус, выраженную симптоматику, низкую степень дифференцировки. Так, в исследовании SWOG 8894 медиана ОВ в группе больных с благоприятным прогнозом (отсутствие метастазов вне аксиального скелета и висцеральных метастазов, статус по шкале ECOG < 1, сумма баллов по шкале Глисона (индекс Глисона) < 8 баллов, ПСА < 65 нг/мл) составила 54 мес, тогда как в группе плохого прогноза (наличие внеаксиальных или висцеральных метастазов, статус по шкале ECOG ≥ 1, уровень ПСА > 65 нг/мл) — только 21 мес [10].

Прогрессия опухолевого процесса в ходе проведения кастрационной ГТ может быть патогенетически

обусловлена 2 механизмами, способными сочетаться друг с другом, — адаптацией и селекцией опухолевых клеток [11]. Модель адаптации подразумевает появление изменений в опухолевых клетках, которые позволяют им ускользать от ингибирующего влияния андрогенной супрессии и, соответственно, выживать и пролиферировать в условиях кастрационного уровня тестостерона. Теория селекции основана на наблюдениях, свидетельствующих о наличии до начала кастрационной терапии в опухоли ПЖ небольшой популяции клеток, которые первично являются резистентными к андрогенам. В процессе АДТ в результате постепенного выбывания пула андрогензависимых клеток опухоли, андрогенрезистентная клеточная популяция начинает преобладать, что приводит к прогрессии и переходу РПЖ в кастрационно-рефрактерную стадию. С учетом данных представлений о механизме прогрессии опухоли, а также о возможных причинах первичной резистентности к ГТ применение цитотоксической ХТ в сочетании с кастрационной терапией у больных мРПЖ патогенетически оправдано.

В 80–90-х годах прошлого столетия проведено несколько исследований, в которых сравнивали эффективность ГТ и комбинации ГТ с различными цитостатиками (митомин, доксорубин, эпирубин, эстрамустин, 5-фторурацил и др.). Большинство этих протоколов не показало достоверных различий в показателях безрецидивной выживаемости (БРВ) и ОВ. Результаты одного из крупных исследований III фазы, проведенного в период до включения в схемы ХТ таксанов, опубликованы в 2008 г. [12]. В протокол включили 306 больных с ПСА-рецидивом после местного лечения и с мРПЖ, которых рандомизировали в группу только кастрационной ГТ и в группу комбинации ГТ с 3 курсами ХТ. Схема ХТ включала сочетание доксорубина и кетоконазола с последующим назначением винбластина и эстрамустина, длительность курса — 8 нед. При медиане наблюдения 6,4 года средний период до развития КРРПЖ составил 24 мес в группе ГТ и 34 мес в группе ГТ + ХТ ( $p = 0,39$ ), а медиана ОВ — 5,5 и 6,1 года в группах соответственно ( $p = 0,41$ ). Таким образом, несмотря на тенденцию к улучшению результатов, применение цитотоксической ХТ без включения таксанов в комбинации с АДТ не привело к достоверному увеличению выживаемости.

После получения результатов исследования TAX327 основным препаратом для лечения КРРПЖ становится доцетаксел [13]. Эффективность его применения на стадии резистентности к АДТ позволила предположить, что раннее назначение доцетаксела в комбинации с кастрационной терапией в начале лечения мРПЖ может привести к увеличению показателей выживаемости. Однако результаты одного из первых

рандомизированных исследований, посвященных сравнению результатов гормонохимиотерапии с включением доцетаксела и только ГТ (GETUG-AFU 15), не показали достоверных преимуществ раннего назначения ХТ [14]. Несмотря на значительное увеличение БРВ в группе таксотера (22,9 мес) по сравнению с группой только АДТ (12,9 мес,  $p = 0,0052$ ), различия ОВ в группах не достигли статистической достоверности. Возможно, что отсутствие достоверных различий связано с тем, что больные с большим объемом метастатического поражения составляли менее половины от числа включенных в исследование. Медиана ОВ в группе только АДТ (54,2 мес) также свидетельствует о преобладании больных с хорошим прогнозом.

В 2014 г. на конгрессе Американского общества клинических онкологов (ASCO) были впервые представлены результаты большого рандомизированного исследования III фазы CHAARTED (E3805), в котором изучали эффективность ХТ доцетакселом в сочетании с АДТ у больных мРПЖ [15]. В 2006–2012 гг. в исследование были включены 790 больных мРПЖ, не получавших ранее ГТ более 4 мес. Пациентов рандомизировали в 2 группы: только АДТ и АДТ + доцетаксел. Следует отметить, что 66,2 % больных в группе комбинированного лечения и 63,6 % в группе моно-ГТ имели большой объем метастатического поражения (неблагоприятный прогноз), который определяли как наличие висцеральных метастазов или 4 и более костных очагов с наличием хотя бы 1 метастаза вне аксиального скелета. Более 60 % больных в каждой группе имели опухоли с индексом Глисона  $\geq 8$ . После рандомизации в группе комбинированного лечения пациентам помимо стандартной кастрационной терапии проводили 6 курсов ХТ таксотером в стандартном режиме: 75 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 21 день. При медиане периода наблюдения 28,9 мес достигнуты значимые различия выживаемости больных в пользу раннего назначения доцетаксела: в группе комбинированного лечения медиана ОВ на 13,6 мес превышала ОВ в группе АДТ (57,6 и 44 мес соответственно,  $p < 0,001$ ). При стратификации больных по объему метастатического поражения увеличение продолжительности жизни пациентов с большим объемом метастазов при добавлении к АДТ таксотера составило 17 мес (49,2 мес в группе АДТ + доцетаксел и 32,2 в группе только АДТ,  $p < 0,001$ ). Преимущество комбинации ХТ и ГТ отмечено и при анализе вторичных конечных точек исследования. В группе доцетаксела достигнуто увеличение медианы времени до развития кастрационной резистентности до 20,2 мес по сравнению 11,7 мес в группе АДТ ( $p < 0,001$ ), а частота снижения уровня ПСА  $< 0,2$  нг/мл через 12 мес после начала лечения (наиболее сильный предиктор выживаемости) составила в группах комбинированного и гормонального лечения 27,7 и 16,8 % соответственно ( $p < 0,001$ ). При анализе ток-

сичности III–IV степени в группе комбинированной терапии наиболее часто регистрировались такие побочные эффекты ХТ доцетакселом, как аллергические реакции (2,1 %), утомляемость (4,1 %), тромбоэмболические осложнения (0,8 %), анемия (1,3 %), нейтропения (12,1 %). Фебрильная нейтропения III–IV степени диагностирована у 6,1 % пациентов. Один больной умер в процессе лечения доцетакселом по неизвестной причине. В группе ХТ 86 % больных получили 6 курсов терапии доцетакселом, у 74 % не потребовалось коррекции дозы цитостатика в процессе лечения. Таким образом, исследование CHAARTED демонстрирует значительное увеличение выживаемости больных, особенно в группе неблагоприятного прогноза, при добавлении доцетаксела к стандартной АДТ в начале лечения мРПЖ при неплохой переносимости комбинированной терапии.

В 2015 г. выводы, сделанные в протоколе CHAARTED, подтвердились результатами исследования STAMPEDE, представленными на конгрессе ASCO [16]. В исследование включали больных мРПЖ, а также с местно-распространенным или рецидивным РПЖ с высоким риском прогрессирования. При анализе результатов лечения 2962 больных, рандомизированных в 4 группы (только АДТ, АДТ + доцетаксел, АДТ + золедроновая кислота, АДТ + доцетаксел + золедроновая кислота), увеличение ОВ при добавлении к стандартному лечению доцетаксела при медиане наблюдения 42 мес составило 10 мес (67 мес в группе ГТ и 77 в группе ГТ + ХТ). В подгруппе больных с метастазами увеличение продолжительности жизни было еще более значимым и составило 22 мес (43 мес в группе ГТ и 65 мес в группе ГТ + доцетаксел). В то же время добавление золедроновой кислоты не привело к улучшению выживаемости.

Результаты исследований CHAARTED и STAMPEDE убедительно демонстрируют преимущество раннего назначения доцетаксела у больных мРПЖ, особенно при наличии большого объема метастатического поражения. Добавление ХТ к АДТ не сопровождается значительным увеличением токсичности лечения. Выраженное преимущество в выживаемости (1,5–2 года) при проведении комбинированного химиогормонального лечения позволяет рекомендовать данный метод лечения для обсуждения с пациентами с мРПЖ как метод выбора. Уже в 2015 г. сочетание АДТ с доцетакселом рекомендовано как 1-я линия терапии при мРПЖ Европейским обществом медицинских онкологов (ESMO) [17].

#### **Доцетаксел в лечении больных на стадии КРПЖ**

До 2004 г. для лечения больных мРПЖ с развившейся резистентностью к кастрационной терапии применяли различные варианты ГТ 2-й линии (отме-

на и замена антиандрогена, бикалутамид в высоких дозах, эстрогены, кетоконазол), цитостатическую ХТ (митоксантрон, доксорубин, винбластин) и терапию, направленную на костные метастазы (бисфосфонаты, радиоактивные изотопы стронция и др.). Все эти методики приводили только к кратковременному ответу в виде снижения уровня ПСА или к симптоматическому анальгезирующему эффекту, но ни один из данных способов лечения не увеличивал объективную БРВ и ОВ больных на стадии КРРПЖ.

В 2004 г. в рандомизированных клинических исследованиях TAX327 [13] и SWOG 99–16 [18] впервые продемонстрировано улучшение ОВ больных КРРПЖ при применении ХТ доцетакселом в комбинации с преднизолоном по сравнению с таковой при применении ХТ митоксантроном. В исследовании TAX 327 медиана ОВ в группе больных, получавших доцетаксел в дозе 75 мг/м<sup>2</sup> каждые 3 нед, оказалась достоверно выше, чем в группе митоксантрона и составила 19,2 мес против 16,3 мес ( $p = 0,004$ ). Больные, прожившие более 3 лет, также преобладали в группе доцетаксела по сравнению с группой митоксантрона (18,6 и 13,5 %). Помимо увеличения продолжительности жизни больных, при назначении таксотера по сравнению с митоксантроном отмечены достоверное увеличение частоты снижения уровня болевого синдрома и улучшение качества жизни.

По результатам исследований TAX327 и SWOG 99–16, ХТ доцетакселом в комбинации с преднизолоном в течение нескольких лет была единственным вариантом лечения КРРПЖ, достоверно приводившим к увеличению ОВ больных. Однако с появлением препаратов, которые относят к классу антиандрогенов нового поколения (абиратерон и энзалутамид), появились новые возможности терапии пациентов на стадии кастрационной резистентности. Максимально возможное подавление продукции тестостерона и активности АР — патогенетически оправданная лечебная тактика, так как одной из причин развития КРРПЖ, как упоминалось выше, является существенное увеличение количества и чувствительности АР в клетках опухоли ПЖ, что приводит к их активации даже в условиях низких концентраций тестостерона (теория адаптации).

Несколько крупных рандомизированных исследований продемонстрировали эффективность и неплохую переносимость абиратерона в комбинации с преднизолоном и энзалутамида у больных КРРПЖ как до, так и после проведения цитотоксической ХТ [19–22]. Результаты, полученные в протоколах COU-AA-302 и PREVAII, продемонстрировавшие при назначении абиратерона с преднизолоном и энзалутамида увеличение ОВ больных КРРПЖ, которые не получали доцетаксел, позволили рекомендовать данные препараты для 1-й линии терапии при развитии кастрационной резистентности. В связи с этим выбор

варианта терапии 1-й линии у больных КРРПЖ (доцетаксел или антиандрогены) представляется актуальной задачей.

При анализе результатов исследований с применением антиандрогенов стало очевидно, что далеко не все больные отвечают на терапию абиратероном и энзалутамидом: у 30 % больных заболевание прогрессирует в течение первых 3 мес, что свидетельствует о первичной резистентности к АДТ [23, 24]. D.E. Rathkopf и H.I. Scher описали 3 клинических сценария ответа по изменению уровня ПСА на терапию энзалутамидом в клинической практике: быстрое и устойчивое (длительное) снижение концентрации маркера, быстрое снижение уровня ПСА с последующим медленным его ростом и отсутствие значимых изменений концентрации маркера, в том числе и его рост [25]. Раннее выявление больных КРРПЖ, которые будут резистентны или слабочувствительны к терапии абиратероном и энзалутимидом, и назначение доцетаксела в 1-й линии данным пациентам имеет важное значение, так как отсрочка эффективного лечения (ХТ) в этих случаях может приводить к осложнениям опухолевого процесса и существенному снижению продолжительности жизни.

Одним из основных клинических факторов прогноза, позволяющих предвидеть плохой ответ на терапию антиандрогенами у больных КРРПЖ, является длительность предшествующей АДТ. Так, в исследовании M. Nakabayashi и соавт. показано, что длительность АДТ до развития кастрационной резистентности < 19 мес как при однофакторном, так и при многофакторном анализе служит независимым фактором прогноза снижения ОВ больных КРРПЖ при лечении антиандрогенами [26]. В другом исследовании французских авторов изучены результаты применения ГТ антиандрогенами как до, так и после доцетаксела у 173 больных КР РПЖ, при этом у 57 пациентов применяли энзалутамид, у 17 — абиратерон [27]. Медиана продолжительности АДТ от начала лечения до развития кастрационной резистентности составила 17,8 мес. При этом у больных, у которых длительность АДТ не превышала 12 мес, отмечено существенное уменьшение медианы БРВ (2,8 мес) по сравнению с больными, у которых фаза КРРПЖ развивалась более чем через 12 мес от начала АДТ (5,8 мес,  $p = 0,002$ ). Также в группе больных с более длительной продолжительностью первичной кастрационной ГТ достоверно чаще регистрировали снижение уровня ПСА  $\geq 50$  % (41 и 16 %,  $p = 0,005$ ). В недавно опубликованных данных мультицентрового клинического исследования канадских авторов, включавшего 519 больных, которые получали абиратерон в 1-й линии и после доцетаксела, также показано, что длительность АДТ до развития кастрационной резистентности (больше или меньше 36 мес)

является независимым фактором прогноза ОВ в многофакторном анализе [28]. Таким образом, при выборе варианта терапии 1-й линии КРРПЖ следует принимать во внимание, что у больных с относительно непродолжительным ответом на АДТ (< 18–24 мес) вряд ли можно рассчитывать на длительный ответ при назначении АДТ, и назначение доцетаксела у этих больных более оправдано.

Другими клиническими предикторами ответа на терапию у больных КРРПЖ, которые могут быть использованы для индивидуализации выбора 1-й линии терапии, являются наличие симптоматики (болевого синдрома), висцеральные метастазы, соматический статус больного, индекс Глисона, время удвоения уровня ПСА и некоторые биохимические и гематологические показатели (гемоглобин, альбумин, нейтрофилы и др.). Так, в протокол TAx327 включали пациентов как с наличием, так и с отсутствием симптомов, и доцетаксел показал преимущество в ответе у больных с наличием симптоматики по сравнению с таковым на фоне митоксантрона [13]. В то же время в исследованиях COU-AA-302 и PREVAIL включали больных с отсутствующей или слабо выраженной симптоматикой [19, 20]. Также недостаточно данных имеется об эффективности абиратерона и энзалутамида у больных с висцеральными метастазами, что позволяет рекомендовать применение у пациентов с метастазами в печени или легких ХТ доцетакселом. В обзоре E.A. Mostaghel и D.W. LinM., посвященном современным представлениям о применении абиратерона у больных КРРПЖ, такие факторы прогноза, как индекс Глисона > 7, плохой ответ на первичную АДТ, быстрое прогрессирование заболевания и плохо контролируемая симптоматика, рассматриваются как показания к назначению доцетаксела в 1-й линии терапии КРРПЖ [29]. В руководстве Европейского общества урологов (EAU) 2015 г. наличие симптоматики и висцеральных метастазов также является показанием к назначению доцетаксела, хотя возможность выбора ХТ в 1-й линии допускается и у больных без симптомов [30].

Помимо клинических факторов прогноза ответа на терапию антиандрогенами или доцетакселом, в последние годы проводится активный поиск специфических биомаркеров — предикторов результатов лечения больных КРРПЖ [31]. Но в основном изучаемые маркеры демонстрировали корреляцию с общим прогнозом заболевания и не обладали предикторной специфичностью в отношении различных вариантов терапии. В 2014 г. опубликованы результаты исследования, проведенного в университете Johns Hopkins и посвященного изучению роли сплайс-варианта AR AR-V7 в прогнозе ответа на терапию абиратероном и энзалутамидом у больных КРРПЖ [32]. AR-V7 представляет собой изоформу AR, возникшую в результате

альтернативного сплайсинга, в которой отсутствует домен, связывающийся с лигандом (дигидротестостерон, энзалутамид и др.). В то же время данный сплайс-вариант AR остается функционально активным и способен к активации целевых генов. Для определения статуса AR в циркулирующих опухолевых клетках больных КРРПЖ методом полимеразной цепной реакции определяли мРНК AR-V7. В исследование включили 31 больного, получавшего терапию энзалутамидом, и 31 больного, получавшего абиратерон. При анализе результатов терапии отмечена выраженная корреляция статуса сплайс-варианта AR (AR-V7+ или AR-V7–) с основными показателями эффективности терапии. В подгруппе пациентов, получавших энзалутамид, больные с AR-V7-позитивным статусом демонстрировали существенно худшие результаты лечения по сравнению с AR-V7-негативными больными по различным параметрам: снижение уровня ПСА (0 и 56 %,  $p = 0,004$ ), медиана времени до клинического прогрессирования (2,1 и 6,1 мес,  $p < 0,001$ ), медиана ОВ (5,5 мес, в группе AR-V7– не достигнута,  $p = 0,002$ ). В подгруппе больных, получавших абиратерон, — сходные результаты: снижение ПСА — 0 и 68 % ( $p = 0,004$ ), медиана БРВ — 2,3 мес и не достигнута ( $p < 0,001$ ), медиана ОВ — 10,6 мес и не достигнута ( $p = 0,006$ ) соответственно у больных с AR-V7-позитивным и AR-V7-негативным статусом. В 2015 г. теми же авторами представлены результаты исследования прогностической роли сплайс-варианта AR-V7 у 37 больных КРРПЖ, получавших терапию таксанами (доцетаксел и кабазитаксел) [33]. Оказалось, что наличие AR-V7-позитивного статуса у пациентов не влияет на эффективность лечения таксанами: частота снижения уровня ПСА составила 41 и 65 % ( $p = 0,19$ ), медиана БРВ (ПСА) — 4,5 и 6,2 мес ( $p = 0,06$ ), медиана ОВ — 9,2 и 14,7 мес ( $p = 0,11$ ) у больных AR-V7+ и AR-V7– соответственно. При этом эффективность ХТ таксанами у больных с AR-V7-позитивным статусом была достоверно выше, чем таковая при терапии абиратероном и энзалутамидом в этой подгруппе больных. Таким образом, в настоящее время определение сплайс-варианта AR AR-V7 является единственным специфичным методом прогноза, позволяющим рекомендовать пациентам с данным типом рецептора проведение ХТ как в 1-й, так и во 2-й линии терапии.

#### Кабазитаксел в лечении больных КРРПЖ

Кабазитаксел — таксан нового поколения, показавший в экспериментальных доклинических исследованиях активность в отношении опухолей, резистентных к доцетакселу [34]. Эффективность кабазитаксела при доцетаксел-резистентных опухолях РПЖ связана с заменой 2 гидроксигрупп на метоксигруппы, что обуславливает отсутствие, в отличие от доцетаксела, средства к глико-

протеину Р, являющемуся одним из факторов резистентности к таксанам [35, 36]. Наличие 2 метоксигрупп также способствует проникновению препарата через гематоэнцефалический барьер – еще одно важное отличие кабазитаксела от доцетаксела и паклитаксела [37, 38].

На основании результатов крупного рандомизированного исследования TROPIC, продемонстрировавшего эффективность ХТ 2-й линии с применением препарата кабазитаксел, данный препарат был одобрен Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США для терапии больных КРПЖ, получавших доцетаксел [39]. В исследовании TROPIC было включено 755 пациентов с метастатическим КРПЖ, у которых зарегистрировали прогрессирование заболевания на фоне ХТ доцетакселом и преднизолоном. Анализ результатов исследования продемонстрировал достоверное улучшение показателей выживаемости в подгруппе больных, получавших терапию кабазитакселом. ОВ пациентов, получавших терапию кабазитакселом и преднизолоном, составила 15,1 мес, а в группе митоксантрона и преднизолона – 12,7 мес ( $p < 0,0001$ ). Медиана выживаемости без признаков прогрессирования составила 2,8 и 1,4 мес соответственно ( $p < 0,0001$ ), а риск смерти от РПЖ в группе кабазитаксела был на 30 % ниже, чем при терапии митоксантроном ( $p < 0,0001$ ). При анализе продолжительности жизни больных, включенных в исследование, начиная с первого введения доцетаксела, медиана выживаемости в группе кабазитаксела составила 29,4 мес, а в группе митоксантрона – 25 мес [40]. Объективный ответ по уровню ПСА составил 39,2 и 17,8 % ( $p = 0,002$ ), а медиана времени до биохимического прогрессирования – 6,1 и 3,1 мес в группе кабазитаксела и митоксантрона соответственно. Частота объективного ответа по данным лучевых методов диагностики также была достоверно выше в группе больных, получавших кабазитаксел, по сравнению с частотой ответа в группе митоксантрона: 14,4 и 4,4 % соответственно ( $p = 0,0005$ ). Медиана количества полученных циклов лечения для группы кабазитаксела и митоксантрона была 6 и 4 курса соответственно. Основной причиной для прекращения терапии в обеих группах было прогрессирование заболевания.

Основным побочным эффектом проводимого лечения оказалась нейтропения, которая несколько чаще наблюдалась в группе больных, получавших терапию кабазитакселом. С учетом риска развития нейтропении у больных при проведении ХТ кабазитакселом EORTC и ASCO разработали рекомендации, согласно которым риск развития нейтропенических осложнений следует оценивать у каждого больного, которому планируется проведение цитотоксической ХТ. Кроме того, рекомендовано проводить профилактическое назначение колониестимулирующих факто-

ров роста у всех больных с наличием высокого риска развития нейтропенических осложнений. Среди наиболее важных факторов риска развития данных осложнений выделяют возраст больных  $> 65$  лет, наличие эпизодов нейтропении в анамнезе, предшествующая лучевая терапия, а также статус по шкале ECOG  $> 2$ . Таким образом, у больных с наличием 1 и более факторов риска рекомендуется назначение профилактической стимуляции костного мозга лейкоцитарными колониестимулирующими факторами роста [41, 42].

ХТ кабазитакселом в комбинации с преднизолоном стала первым возможным вариантом терапии 2-й линии после доцетаксела у больных КРПЖ, но после проведения протоколов COU-AA-301 и AFFIRM абиратерон с преднизолоном и энзалутамид также были зарегистрированы как возможные варианты лечения после доцетаксела [21, 22]. Таким образом, в настоящее время имеется возможность проведения не только 2, но и 3 линий терапии КРПЖ, в связи с чем актуальна проблема выбора оптимальной последовательности препаратов. В случае применения в 1-й линии терапии антиандрогенного препарата (абиратерон или энзалутамид), при прогрессировании заболевания дальнейшая тактика очевидна: больному необходимо назначить доцетаксел и в последующем кабазитаксел, так как возврат к АДТ после ХТ будет неэффективен. В случае проведения в 1-й линии ХТ доцетакселом возможна реализация 2 вариантов 2-й и 3-й линий терапии: кабазитаксел с последующим назначением АДТ (доцетаксел – кабазитаксел – антиандроген – ДКА) и антиандроген (абиратерон или энзалутамид) с последующим назначением кабазитаксела (доцетаксел – антиандроген – кабазитаксел – ДКА). При выборе последовательности лечения необходимо понимать, что прогрессия опухоли после проведенной ХТ доцетакселом может иметь очень быстрый характер, приводя к выраженному ухудшению состояния больного, что нередко лишает пациента возможности получать специфическое лечение. В связи с этим назначение менее эффективного варианта терапии может приводить к уменьшению продолжительности жизни больных [43]. Возможно, для быстрой оценки чувствительности опухолевого процесса к терапии целесообразно использовать измерение уровня ПСА уже через 4 нед после начала лечения. Так, в исследовании R. Rescigno и соавт., включавшем 138 больных КРПЖ, получавших абиратерон после доцетаксела, наблюдалась достоверная корреляция снижения уровня ПСА на 30 % через 4 нед терапии и ОВ больных [48]. В подгруппе больных, у которых концентрация маркера снизилась на 30 % через месяц лечения, медиана ОВ составила 11,1 мес, а в подгруппе больных без снижения ПСА – 6,8 мес ( $p = 0,004$ ).

Одним из основных факторов прогноза неэффективности антиандрогенов после доцетаксела, так же

как и в 1-й линии терапии, является короткий период до развития кастрационной резистентности. В указанных выше мультицентровых исследованиях, проведенных во Франции и Канаде, длительность АДТ до развития рефрактерности была наиболее значимым фактором прогноза ответа на терапию абиратероном после доцетаксела [27, 28]. В исследовании М. Afshar и соавт. изучали факторы прогноза эффективности абиратерона во 2-й линии терапии после доцетаксела в группе, включающей 61 больного КРРПЖ [44]. При мультивариантном анализе выявлены 3 независимых фактора прогноза ОВ: длительность ответа на первичную АДТ ( $p = 0,006$ ), статус общего состояния больного ( $p = 0,013$ ) и исходный уровень гемоглобина ( $p < 0,001$ ). Таким образом, очевидно, что при относительно коротком периоде до развития кастрационной резистентности ( $< 2$  лет), вероятность получения эффекта от абиратерона после доцетаксела невелика, в связи с чем данным больным более целесообразно назначать кабазитаксел.

Индекс Глисона  $\geq 8$  также может рассматриваться как фактор неблагоприятного прогноза ответа на терапию абиратероном. В мультицентровом французском наблюдательном исследовании только 2 фактора оказались независимыми предикторами неэффективности абиратерона: индекс Глисона  $\geq 8$  по сравнению с  $\leq 7$  и количество циклов предшествующей ХТ  $> 1$  [45].

При анализе факторов прогноза, влиявших на выживаемость больных, получавших абиратерон после доцетаксела в исследовании COU-AA-301, были выявлены следующие предикторы ухудшения ОВ: статус ECOG = 2, наличие метастазов в печени, длительность АДТ до начала терапии абиратероном  $\leq 36$  мес, низкий уровень альбумина, высокий уровень щелочной фосфатазы и аланинаминотрансферазы [46]. На основании выявленных факторов риска авторы предложили стратифицировать больных, получающих абиратерон после доцетаксела, на 3 группы прогноза: хороший прогноз (0–1 фактор), промежуточный прогноз (2–3 фактора) и плохой прогноз (4–6 факторов). Медиана ОВ в группах хорошего, промежуточного и плохого прогноза составила соответственно 21,3; 13,9 и 6,1 мес. Таким образом, на основании данной прогностической модели проведение терапии абиратероном после ХТ доцетакселом больным с промежуточным и плохим прогнозом нецелесообразно.

В то же время основные предикторы низкой эффективности терапии абиратероном не являются факторами прогноза плохого ответа на ХТ кабазитакселом. В ходе исследования S. Oudard и соавт. 84 больным КРРПЖ проводили терапию кабазитакселом после доцетаксела в 8 французских клиниках [47]. Такие факторы плохого прогноза результатов АДТ, как длительность эффекта АДТ, индекс Глисона, число линий предшествующей ХТ и уровень тестос-

терона, не влияли на выживаемость больных, получавших кабазитаксел. Так, ОВ в подгруппах больных с длительностью кастрационной терапии  $< 20$  и  $\geq 20$  мес составила 17,9 и 16,4 мес соответственно, ОВ больных с индексом Глисона  $< 8$  и 8–10 составила 14,6 и 16,8 мес соответственно.

Назначение кабазитаксела во 2-й линии терапии после доцетаксела имеет преимущество, если также рассматривать возможность проведения терапии 3-й линии. В исследовании, проведенном G. Sonpavde и соавт., проанализированы результаты лечения 350 больных КРРПЖ, получавших в 1-й линии доцетаксел [49], 183 (52,3 %) из них получили в последующим абиратерон (последовательность ДА), 54 (15,4 %) – кабазитаксел (последовательность ДК), 77 (22 %) – кабазитаксел и затем абиратерон (последовательность ДКА) и 36 (10,3 %) – абиратерон и затем кабазитаксел (последовательность ДАК). При многофакторном анализе различные последовательности 2-х линий терапии (ДА и ДК) не имели достоверных различий во влиянии на выживаемость больных. В то же время проведение 3-й линии терапии являлось фактором, достоверно увеличивающим выживаемость. При сравнении 2 вариантов терапии в мультивариантном анализе выявлено достоверное снижение риска смерти при проведении последовательности ДКА по сравнению с последовательностью ДАК ( $p = 0,021$ ). ОВ при назначении кабазитаксела во 2-й линии (ДКА) составила 18,2 и при назначении во 2-й линии абиратерона – 11,8 мес (ДАК) ( $p = 0,0023$ ). При выборе последовательности ДКА удавалось проводить больше курсов ХТ кабазитакселом, чем при последовательности ДАК (медиана числа циклов составила 6 и 4 курса соответственно,  $p < 0,0001$ ). Сходные результаты получены в исследовании S. Oudard и соавт. [50]. Таким образом, данные ретроспективных исследований демонстрируют преимущество назначения кабазитаксела во 2-й линии при проведении 3 линий лечения.

### Заключение

Современная ХТ препаратами группы таксанов доцетакселом и кабазитакселом – один из наиболее эффективных методов лечения больных мРПЖ. Назначение доцетаксела в комбинации с АДТ в начале лечения мРПЖ приводит к увеличению выживаемости больных на 13–22 мес. Особенно выражены преимущества ранней ХТ у больных с большим объемом метастатического поражения (плохим прогнозом). Доцетаксел является стандартом терапии 1-й линии у больных КРРПЖ и препаратом выбора у больных с коротким периодом ответа на кастрационную терапию ( $< 18$ –24 мес), выраженной симптоматикой, быстрым прогрессированием заболевания и наличием висцеральных метастазов. Кабазитаксел достоверно увеличивает продолжительность жизни больных

при назначении после доцетаксела и имеет преимущество перед антиандрогенами при длительности АДТ < 36 мес, индексе Глисона  $\geq 8$ , низком уровне тестостерона. При назначении антиандрогенов во 2-й линии терапии необходимо быстро оценить их эффективность (в течение 1–2 мес), чтобы не упустить возможность проведения ХТ кабазитакселом при быстром прогрессировании заболевания. Последовательность

доцетаксел – кабазитаксел – абиратерон в ретроспективных исследованиях демонстрирует улучшение выживаемости по сравнению с последовательностью доцетаксел – абиратерон – кабазитаксел. Определение положительного статуса AR-V7 является показанием к назначению ХТ таксанами, так как применение абиратерона и энзалутамида у больных с AR-V7-положительным сплайс-вариантом AP неэффективно.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2014 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2015. [Status of cancer care for people of Russia in 2014. By eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow, 2014. (In Russ.)].
2. Злокачественные новообразования в России в 2013 году: заболеваемость и смертность. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2015. [Malignant neoplasms in Russia in 2013: morbidity and mortality. By eds.: A.D. Caprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow, 2015. (In Russ.)].
3. Huggins C., Huges C.V. Studies on prostate cancer. The effect of castration. *Cancer Res* 1941;385–402.
4. Hedlund P.O., Damber J.E., Hagerman I. et al. Parenteral estrogen versus combined androgen deprivation in the treatment of metastatic prostatic cancer: part 2. Final evaluation of the Scandinavian Prostatic Cancer Group (SPCG) Study №. 5. *Scand J Urol Nephrol* 2008;42(3):220–9.
5. Klotz L., McNeill I., Fleshner N. A phase 1–2 trial of diethylstilbestrol plus low dose warfarin in advanced prostate carcinoma. *J Urol* 1999;161(1):169–72.
6. Moffat LE. Comparison of Zoladex, diethylstilboestrol and cyproterone acetate treatment in advanced prostate cancer. *Eur Urol* 1990;18(Suppl 3):26–7.
7. Iversen P. Antiandrogen monotherapy: indications and results. *Urology* 2002;60 (3 Suppl 1):64–71.
8. Nair B., Wilt T., MacDonald R., Rutks I. *Cochrane Database Syst Rev*. Early versus deferred androgen suppression in the treatment of advanced prostatic cancer. 2002;(1):CD003506.
9. Wu J.N., Fish K.M., Evans C.P. et al. No improvements noted in overall or cause-specific survival in patients presented with metastatic prostate cancer over a 20-year period. *Cancer* 2014;120:818–23.
10. Glass T.R., Tangen C.M., Crawford E.D. et al. Metastatic carcinoma of the prostate: identifying prognostic groups using recursive partitioning. *J Urol* 2003;169(1):164–9.
11. Zong Y., Goldstein A.S. Adaptation or selection – mechanisms of castration-resistant prostate cancer. *Nature Review Urology* 2013;10:90–8.
12. Millikan R.E., Wen S., Pagliaro L.C. et al. Phase III trial of androgen ablation with or without three cycles of systemic chemotherapy for advanced prostate cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:5936–42.
13. 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 TAX327 study. *J Clin Oncol* 2008;26:242–5.
14. Gravis G., Fizazi K., Joly F. et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase III trial. *Lancet Oncol* 2013;14(2):149–58.
15. 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.
16. James N.D., Sydes M.R., Mason M.D. et al. Docetaxel and/or zoledronic acid for hormone-naïve prostate cancer: First overall survival results from STAMPEDE (NCT00268476). 2010 ASCO Annual Meeting. Abstr. 4517.
17. Parker C., Gillissen S., Heidenreich A., Horwich A. Cancer of the prostate: ESMO Clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 00: 1–9, 2015 doi:10.1093/annonc/mdv222.
18. Petrylak D.P., Tangen C.M., Hussain M.H. et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1513–20.
19. Rathkopf D.E., Smith M.R., de Bono J.S. et al. Updated interim efficacy analysis and long-term safety of abiraterone acetate in metastatic castration-resistant prostate cancer patients without prior chemotherapy (COU-AA-302). *Eur Urol* 2014;66(5): 815–25.
20. Beer T.M., Tombal B. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 2014;371(5): 424–33.
21. 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, doubleblind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2012;13(10):983–92.
22. 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.
23. de Bono J.S., Logothetis C.J., Molina A. et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Eng J Med* 2011;364:1995–2005.
24. Ryan C.J. Clinical trial design strategies in the post-abiraterone/enzalutamide setting. 2013. ASCO Genitourinary Cancers Symposium: a transformative multidisciplinary approach, Orlando, Florida. Proceedings, Educational Summaries. Pp.26–8.
25. Rathkopf D.E., Scher H.I. Androgen receptor antagonists in castration resistant prostate cancer. *Cancer Journal* 2013;19(1):43–9.
26. Nakabayashi M., Hayes J., Taplin M.E. et al. Clinical predictors of survival in men with castration-resistant prostate cancer. *Clin Genitourin Cancer* 2011;9(2):95–103.
27. Loria Y., Eymard J.C., Patrikidou A. Prior long response to androgen deprivation predicts response to next-generation androgen receptor axis targeted drugs in castration resistant prostate cancer. *Eur J Cancer* 2015;51(14):1946–52.
28. Azad A.A., Eigel B.J., Leibowitz-Amit R. et al. Outcomes with Abiraterone Acetate in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Patients Who Have Poor Performance Status. *Eur Urol* 2015;67(3):441–7.
29. Mostaghel E.A., Lin D.W. Practical guide to the use of abiraterone in castration resistant prostate cancer. *Can J Urol* 2014;21 (2 Suppl 1):57–63.
30. Mottet N., Bellmunt J., Briers E. et al. Guidelines on prostate cancer. European Association of Urology, March 2015 Update.
31. Armstrong A.J., Eisenberger M.A., Halabi S. et al. Biomarkers in the management and treatment of men with

- metastatic castration-resistant prostate. *Cancer Eur Urol* 2012;61(3):549–59.
32. Antonarakis E.S., Lu C., Wang H. et al. AR-V7 and resistance to enzalutamide and abiraterone in prostate cancer. *N Engl J Med* 2014;371(11):1028–38.
33. Antonarakis E.S., Lu C., Luber B. et al. Androgen receptor splice variant 7 and efficacy of taxane chemotherapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *JAMA Oncol*. doi:10.1001/jamaoncol.2015.1341.
34. Sanofi-Aventis. Jevtana prescribing information. June 17, 2010. Available from: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2010/201023lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/201023lbl.pdf). Accessed February 2, 2011.
35. Jordan M.A., Wilson L. Microtubules as a target for anticancer drugs. *Nat Rev Cancer* 2004;4(4):253–65.
36. Borst P., Evers R., Koel M., Wijnholds J. A family of drug transporters: the multidrug resistance-associated proteins. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(16):1295–302.
37. Kingston D.G. Tubulin-interactive natural products as anticancer agents. *J Nat Prod* 2009;72(3):507–15.
38. Channing J. Paller, Emmanuel S. Antonarakis. Cabazitaxel: a novel second-line treatment for metastatic castration-resistant prostate cancer. *Drug Des Dev Ther* 2011;5:117–24.
39. de Bono J.S., Oudard S., Ozguroglu M. et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010;376(9747):1147–54.
40. Sartor A.O., Oudard S., Ozguroglu M. et al. Survival benefit from first docetaxel treatment for cabazitaxel plus prednisone compared with mitoxantrone plus prednisone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) enrolled in the TROPIC trial [abstract 4525]. *J Clin Oncol* 2011;29(Suppl).
41. Aapro M.S., Bohlius J., Cameron D.A. et al. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *Eur J Cancer* 2011;47(1):8–32. doi:10.1016/j.ejca.2010.10.013.
42. Smith T.J., Khatcheressian J., Lyman G.H. et al. 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2006;24(19):3187–205.
43. Birtle A. Maximizing survival in metastatic castrate-resistant prostate cancer: a clinical viewpoint. *Expert Rev Anticancer Ther* 2013;13(1):89–99; doi: 10.1586/era.12.160.
44. Afshar M., Al-Alloosh F., Pirrie S. et al. Predictive factors for response to abiraterone in metastatic castration refractory prostate cancer. *Anticancer Res* 2015;35(2):1057–63.
45. Azria D., Massard C., Tosi D. et al. An ambispective observational study evaluating safety and efficacy of abiraterone acetate in the French Temporary Authorizations for Use (ATU): Predictive parameters of response. *ASCO Genitourinary Cancer Symposium* 2012:B149.
46. Chi K.N., Kheoh T.C., Ryan C.J. et al. A prognostic model for predicting overall survival (OS) in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) treated with abiraterone acetate (AA) after docetaxel. *J Clin Oncol* 2013;31(suppl); abstr. 5013.
47. Oudard S., Mercier F., Flechon A. et al. Efficacy of cabazitaxel and its relationship with predictors of poor response to second hormonal therapies (2d HT) in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *J Clin Oncol* 2013;31(Suppl 6):abstr. 137.
48. Rescigno R., Lorente D., Ferraldeschi R. et al. Association between PSA declines at 4 weeks and overall survival (OS) in patients treated with abiraterone acetate (AA) for metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC) after docetaxel. Poster presented at 2015 ASCO Genitourinary Cancers Symposium: Integrating biology into patient-centric care, February 26–28, 2015, abstr. 215.
49. Sonpavde G., Bhor M., Hennessy D. et al. After docetaxel in metastatic castration-resistant prostate cancer: treatment patterns and clinical outcomes in multicenter community-based US oncology practices. *Clin Genitourin Canc* 2015;13(4):309–18.
50. Oudard S., Angelergues A., Gonzalez Maeso I. et al. Prognostic factors for survival and sequencing of life extending therapies in mCRPC patients in post-docetaxel setting. *ESMO* 2014, abstr., p. 789.