

Москва, 16 ноября 2016 г.

Обсуждение вопросов лечения рака предстательной железы и определения места препарата кабазитаксел в лечении пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы: резолюция по итогам Совета экспертов

16 ноября 2016 г. в Москве состоялось заседание научного Совета экспертов в области онкоурологии по проблеме лечения метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы, в котором приняли участие ведущие российские онкологи. Заседание было посвящено проблемам оптимальной последовательности химиотерапии, определению места химиотерапии и кабазитаксела в реальной клинической практике, а также выявлению категории пациентов, у которых терапия кабазитакселем при сравнении с гормональной терапией и другими видами лечения может приводить к наилучшим клиническим исходам.

Актуальность проблемы рака предстательной железы (РПЖ) на сегодняшний день достаточно велика. Изменения, которые произошли в рекомендациях по лечению РПЖ Европейского общества онкологов, Американского общества онкологов и урологических профессиональных международных сообществ, пока еще полностью не внедрены в клиническую практику в России, но с каждым днем все больше и больше меняют представление о терапии пациентов распространенным РПЖ [1–5].

В настоящее время медицинское сообщество активно обсуждает место химиотерапии не только в лечении метастатического РПЖ (мРПЖ), но и в терапии гормоночувствительного рака [6]. Данные клинического исследования STAMPEDE [7, 8], в котором рандомизированы около 3000 пациентов как с метастатическим, так и с мРПЖ показали, что добавление доцетаксела к андрогендепривационной (гормональной) терапии (АДТ) при лечении пациентов с чувствительным к кастрационной терапии РПЖ увеличивает общую выживаемость (ОВ) у всех пациентов с РПЖ с 67 до 77 мес ($p = 0,003$), а в подгруппе пациентов с мРПЖ с 43 до 65 мес ($p = 0,002$). По данным клинического исследования CHAARTED [8], добавление доцетаксела к АДТ улучшало качество жизни пациентов с РПЖ и увеличивало ОВ во всех группах с 44 до 58 мес ($p < 0,001$), а в группе пациентов с обширным метастатическим поражением — с 32,2 до 49,2 мес

(+17 мес, $p < 0,001$). По данным исследования GETUG 15 (Gravis G., et al: 2015 ASCO Annual Meeting. Abstract 140), не было показано преимущества ОВ при добавлении доцетаксела к АДТ по сравнению с монотерапией гормонами, но медиана безрецидивной выживаемости достоверно была выше в группе пациентов, получавших химиотерапию в комбинации с АДТ (23 мес против 15 мес; $p = 0,015$).

В ходе дискуссии эксперты отметили, что данные, представленные в этих исследованиях, на сегодняшний день не позволяют точно определить группу пациентов с гормоночувствительным РПЖ, которые получают максимальный выигрыш от добавления химиотерапии. Для определения такой когорты необходимы более длительные сроки наблюдения, повторные прямые сравнительные исследования с заранее запланированным анализом и стратификацией результатов по прогностическим факторам.

Известно, что существует ряд пациентов с гормоночувствительным РПЖ с минимальным объемом метастатического поражения, у которых АДТ может оставаться эффективной в течение 5 лет, поэтому такие пациенты, возможно, не будут нуждаться в комбинированной химио-, гормонотерапии. Основываясь на данных клинических исследований и собственном опыте, эксперты отметили, что пациентам с мРПЖ с хорошим ответом на кастрационную терапию через 3 мес после ее начала, а также с быстрым снижением

уровня простатического специфического антигена (ПСА) < 1 нг/мл и небольшой распространенностью процесса может быть рекомендовано продолжение гормональной терапии без добавления химиотерапии.

С другой стороны, в пользу раннего назначения комбинированной химио-, гормонотерапии пациентам с мРПЖ могут свидетельствовать следующие клинические факторы: первичная или ранняя резистентность опухоли к АДТ, исходно большой объем метастатического поражения, наличие висцеральных метастазов. Важно помнить, что чем тяжелее общее соматическое состояние пациента, тем выше вероятность развития гематологических осложнений при проведении химиотерапии доцетакселом.

Кастрационно-резистентный РПЖ, несомненно, также остается актуальной проблемой. У всех пациентов с исходно чувствительным к кастрации РПЖ закономерным исходом длительной андрогенной аблации становится развитие кастрационно-резистентной формы заболевания в результате адаптации опухоли к андрогенному дефициту.

Более того, у 10–20 % больных наблюдается исходная резистентность к АДТ. Медиана времени до развития кастрационно-резистентной формы РПЖ колеблется от 1,5 до 3,0 лет, а медиана выживаемости от момента постановки диагноза кастрационно-резистентного РПЖ составляет около 14 мес. Диагноз кастрационной резистентности устанавливается у пациентов с 3 последовательными увеличениями уровня ПСА, выполненными с разницей в 1 нед, и с увеличением уровня маркера на 50 % и более от надира при исходном значении ПСА > 2 нг/мл.

При этом уровень тестостерона должен быть ниже кастрационного. В настоящее время существуют 2 цитостатических препарата, которые могут быть назначены пациентам с метастатическим кастрационно-резистентным РПЖ (мКРРПЖ) – доцетаксел и кабазитаксел. Доцетаксел [9–12] доказал свою более высокую эффективность по сравнению с митоксантроном и преднизолоном в 1-й линии терапии у пациентов с мКРРПЖ.

По мнению экспертов, наиболее важные критерии при выборе метода лечения у пациентов с мКРРПЖ – длительность предшествующей АДТ, которая однозначно признается фактором, прогнозирующим эффективность гормональной терапии во 2-й линии, а также профиль токсичности препарата и наличие сопутствующих заболеваний у пациента.

Если говорить о возможности терапии доцетакселом у пациентов, ранее получавших данный препарат при лечении гормоночувствительного РПЖ, то его повторное применение при рецидиве возможно, если прогрессирование заболевания наступило не ранее чем через 6 мес после предшествующей терапии доцетакселом [13].

Кабазитаксел – препарат, доказавший свою эффективность в регистрационном рандомизированном исследовании III фазы TROPIC во 2-й линии терапии мКРРПЖ. В данном исследовании проводилось сравнение эффективности и безопасности комбинации кабазитаксел (25 мг/м²) + преднизолон с комбинацией митоксантрон + преднизолон у пациентов с прогрессированием болезни на фоне терапии доцетакселом.

Лечение кабазитакселом способствовало достоверному увеличению медианы ОВ как во всей группе (15,1 мес против 12,7 мес), так и в различных подгруппах пациентов, за исключением пациентов с низким соматическим статусом.

Эксперты обратили внимание на то, что кабазитаксел показал свою эффективность у пациентов с прогрессированием болезни на фоне терапии доцетакселом, что еще раз указывает на отсутствие полной перекрестной резистентности между препаратами. Важный факт заключается в том, что длительность предшествующей гормонотерапии не влияет на эффективность кабазитаксела, что показано в проведенном подгрупповом анализе исследования TROPIC [14, 15].

Данные ретроспективных анализов указывают на то, что максимальные показатели ОВ достигаются при последовательном использовании 2 таксанов и ингибитора передачи андрогенного сигнала в 3-й линии (доцетаксел–кабазитаксел–абиратерон/энзалутамид). В то же время эксперты подчеркнули, что эти данные основываются на ретроспективных непрямых сравнениях клинических исследований, и в будущем проведение прямого сравнительного исследования по изучению оптимальной последовательности препаратов внесло бы большую ясность и понимание при выборе терапии у пациентов с мКРРПЖ [16–18].

Эксперты также отметили, что важным остается вопрос о времени назначения кабазитаксела в зависимости от критериев, определяющих прогрессирование процесса на фоне терапии доцетакселом: следует ли переходить на альтернативный таксан сразу при развитии биохимического прогрессирования, при прогрессировании болезни по критериям RECIST или позже, когда уже появляются признаки клинического прогрессирования? Пока нет однозначного ответа на этот вопрос.

В небольшом исследовании TAXYNERGY [19], которое продолжается и в настоящее время, оценена возможность раннего переключения с одного таксана на другой при снижении уровня ПСА менее чем на 30 % после 4 циклов индукции. У пациентов, которым проведена ранняя замена таксанов, в 53 % случаев зарегистрирован биохимический ответ в виде падения уровня ПСА более чем на 50 %, что свидетельствует о том, что раннее переключение с одного таксана на другой в случае отсутствия хорошего отве-

та может быть эффективной опцией. Безусловно, данный факт требует дальнейшего клинического изучения, так как не совсем понятно, как он влияет на показатели выживаемости пациентов.

В ходе дискуссии также был затронут вопрос возможности применения кабазитаксела в 1-й линии химиотерапии мКРППЖ. Данные прямого сравнительного исследования FIRSTANA [20] по оценке эффективности и безопасности кабазитаксела в дозе 20 и 25 мг/м² и доцетаксела в дозе 75 мг/м² у пациентов с мКРППЖ, ранее не получавших химиотерапию, показали, что медианы беспрогрессивной и ОБ между группами оказались сопоставимы. Тем не менее эксперты обратили внимание, что частота объективных ответов достоверно выше в группе пациентов, получающих кабазитаксел в дозе 25 мг/м².

В рамках Совета экспертов были обсуждены и вопросы безопасности применения химиотерапии у пациентов с РПЖ. В первую очередь, эксперты обозначили, что основными причинами отказа от химиотерапии у врачей в рутинной клинической практике могут быть: низкий соматический статус пациента вследствие прогрессирования опухолевого процесса или снижения костномозговой функции; наличие анемии, уже существующей у многих пациентов на этапе возможного назначения кабазитаксела и требующей уточнения причин ее развития; тяжелые нежелательные реакции в анамнезе на фоне предшествующей терапии доцетакселом.

Наиболее частыми нежелательными реакциями в исследовании TROPIC на фоне применения кабазитаксела были проявления гематологической токсичности, в том числе высокая частота фебрильной нейтропении — 7,5 % и диарея III–IV степени тяжести — 6,2 %. Однако оценка факторов риска развития нейтропении и, при необходимости, профилактическое назначение колониестимулирующего фактора со 2-го по 10-й циклы лечения в исследовании существенно снизили частоту нейтропении и повысили безопасность терапии кабазитакселом. Данный факт получил свое подтверждение в широкой клинической практике. Кроме того, следует отметить, что применение кабазитаксела, несмотря на возможные нежелательные явления, приводит к улучшению качества жизни пациентов с мКРППЖ. В рамках программы расширенного доступа в Великобритании дополнительно проводили оценку качества жизни больных, получающих терапию кабазитакселом. Процент пациентов, сообщивших об «отсутствии боли» согласно вопроснику EQ-5D, увеличился с 22,3 % в начале исследования до 57,1 % к 10-му циклу.

PROSELICA — рандомизированное, многоцентровое, открытое исследование III фазы, которое должно было подтвердить, что кабазитаксел в дозе 20 мг/м² «не хуже» (дизайн non-inferiority) по своей

эффективности дозового режима 20 мг/м² в сочетании с преднизолоном у пациентов с мКРППЖ, которые ранее получали лечение доцетакселом [21].

Первичная конечная точка исследования PROSELICA продемонстрировала неменьшую эффективность терапии кабазитакселом в дозе 20 мг/м² по сравнению с дозой 25 мг/м². Между 2 исследуемыми группами не выявлено статистически значимых различий по показателю ОБ. В группе кабазитаксела в дозе 25 мг/м² показатели ОБ, беспрогрессивной выживаемости и ответа опухоли были численно более высокими, но статистически значимых различий не обнаружено. При применении кабазитаксела в дозе 25 мг/м² отмечено только достоверное увеличение времени до биохимического (ПСА) прогрессирования. Частота нежелательных явлений III и IV стадий, вызванных применением препарата, была ниже при использовании режима лечения кабазитакселом в дозе 20 мг/м². Снижение дозы на 20 % позволяет сохранить эффективность и достоверно уменьшить частоту тяжелых нежелательных явлений, таких как фебрильная нейтропения — до 2 % (7,5 % при дозе 25 мг), диарея — до 1,5 % (2,1 % при дозе 25 мг).

Эксперты считают необходимым еще раз подчеркнуть роль химиотерапии в лечении РПЖ.

- Химиотерапия — один из важнейших компонентов лекарственного лечения пациентов с гормоночувствительным и мКРППЖ.
- Возможность раннего добавления доцетаксела к АДТ при гормоночувствительном РПЖ в первую очередь следует рассматривать у пациентов с распространенным процессом (наличие висцеральных метастазов и большой объем поражения), а также в случае недостаточного биохимического ответа (ПСА) на АДТ в течение 3 мес после ее начала.
- Повторное применение препарата доцетаксел при рецидиве возможно, если прогрессирование заболевания у пациента наступило не ранее чем через 6 мес после предшествующей терапии доцетакселом.

На основании вышеизложенного эксперты формулируют основные преимущества кабазитаксела.

- Препарат обладает эффективностью, подтвержденной результатами клинического исследования TROPIC, и обеспечивает длительную стабилизацию процесса, позволяя при этом сохранить качество жизни и работоспособность пациентов.
- Длительность и эффективность предшествующей АДТ не влияет на эффективность кабазитаксела.
- Кабазитаксел эффективен при прогрессировании после терапии доцетакселом, а также менее

чем через 3 мес после последнего цикла лечения доцетакселом, что указывает на отсутствие перекрестной резистентности между препаратами.

- Дозы кабазитаксела 20 и 25 мг/м² у пациентов с мКРРПЖ, ранее получавших химио- и гормонотерапию по поводу гормоночувствительного

РПЖ, сопоставимы по своей эффективности в отношении показателей ОВ и беспрогрессивной выживаемости. При этом доза 20 мг/м² обладает лучшим профилем безопасности в отношении частоты развития диареи и фебрильной нейтропении.

Участники Совета экспертов:

д.м.н. Б.Я. Алексеев, д.м.н. В.И. Борисов, д.м.н. В.И. Бяхов, д.м.н. Е.И. Велиев, д.м.н. Л.Ю. Владимирова, д.м.н. Л.В. Болотина, д.м.н. М.И. Волкова, к.м.н. Р.А. Гафанов, д.м.н. А.В. Зырянов, к.м.н. П.А. Карлов, д.м.н. В.Б. Матвеев, д.м.н. В.М. Моисеенко, д.м.н. Д.А. Носов, к.м.н. К.М. Нюшко, д.м.н. И.Г. Русаков, к.м.н. В.М. Шерстнев

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Носов Д.А., Воробьев Н.А., Гладков О.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака предстательной железы. С. 343–352. Доступно по: <http://www.rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/29.pdf>. [Nosov D.A., Vorob'ev N.A., Gladkov O.A. et al. Practical guidelines for prostate cancer drug therapy. Pp. 343–352. Available at: <http://www.rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/29.pdf>. (In Russ.)]. DOI: 10.18027/2224-5057-2016-4s2-343-352.
2. Российские клинические рекомендации по урологии по лечению мКРРПЖ. Дзевтана. М., 2013. 304 с. Доступно по: <http://www.minzdravrb.ru/minzdrav/docs/urol.pdf>. [Russian clinical urological guidelines for mCRPC treatment. Dzhevtana. Moscow, 2013. 304 p. Available at: <http://www.minzdravrb.ru/minzdrav/docs/urol.pdf>. (In Russ.)].
3. Mottet N., Bellmunt J., Briers E. et al. Guidelines on prostate cancer. Eur Assocat Urol 2016. URL: <http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer>.
4. NCCN Guidelines. Version 1.2017.
5. Parker C., Gillissen S., Heidenreich A. et al. Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2015;26(suppl 5): 69–77. DOI: 10.1093/annonc/mdv222. PMID: 26205393.
6. Sweeney C., Chen Y.-H., Carducci M.A. et al. Impact on overall survival (OS) with chemohormonal therapy versus hormonal therapy for hormone-sensitive newly metastatic prostate cancer (mPrCa): An ECOG-led phase III randomized trial. Proc Am Soc Clin Oncol 2014;32(suppl 1): BA2 (abstr).
7. 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.
8. van Soest R.J., de Wit R. Irrefutable evidence for the use of docetaxel in newly diagnosed metastatic prostate cancer: results from the STAMPEDE and CHAARTED trials. BMC Med 2015;13:304. DOI: 10.1186/s12916-015-0543-9. PMID: 26695172.
9. 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.
10. 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(2):242–5. DOI: 10.1200/JCO.2007.12.4008. PMID: 18182665.
11. Berthold D.R., Pond G.R., Roessner M. et al. Treatment of hormone-refractory prostate cancer with docetaxel or mitoxantrone: relationships between prostate-specific antigen, pain, and quality of life response and survival in the TAX-327 study. Clin Cancer Res 2008;14(9):2763–7. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-0944. PMID: 18451243.
12. Van Soest R.J., de Morree E.S., Shen L. et al. Initial biopsy gleason score as a predictive marker for survival benefit in patients with castration-resistant prostate cancer treated with docetaxel: data from the TAX327 study. Eur Urol 2013;66:330–6.
13. Oudard S., Kramer G., Caffo O. et al. Docetaxel rechallenge in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. BJU Int 2015;115(5):744–52. DOI: 10.1111/bju.12845. PMID: 24947139.
14. 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61389-X. PMID: 20888992.
15. Bahl A., Oudard S., Tombal B. et al. Impact of cabazitaxel on 2-year survival and palliation of tumour-related pain in men with metastatic castration-resistant prostate cancer treated in the TROPIC trial. Ann Oncol 2013;24(9): 2402–8. DOI: 10.1093/annonc/mdt194. PMID: 23723295.
16. Sonpavde G., Bhor M., Hennessy D. et al. Sequencing of cabazitaxel and abiraterone acetate after docetaxel in metastatic castration-resistant prostate cancer: treatment patterns and clinical outcomes in multicenter community-based US oncology practices. Clin Genitourin Cancer 2015;13(4):309–18. DOI: 10.1016/j.clgc.2014.12.019. PMID: 25743206.
17. Maines F. Caffo O., Vecchia A. et al. Sequencing new agents after docetaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. Crit Rev Oncol Hematol 2015;96(3):498–506. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2015.07.013. PMID: 26318091.
18. Angelergues A. Efficacy of cabazitaxel, abiraterone, enzalutamide and docetaxel sequence in men with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) in real life practice: the multinational, retrospective, observational CAT study. Poster 744P. Ann Oncol 2016;27(suppl 6):vi254.
19. Sartor A.O. TAXYNERGY: randomized phase II trial of early switch from first-line docetaxel to cabazitaxel or vice versa with CTC biomarkers in patients with mCRPC who have not received prior chemotherapy. J Clin Oncol 2016;34(suppl); abstr 5007.
20. Sartor A.O. Cabazitaxel vs docetaxel in chemotherapy-naïve (CN) patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): a three-arm phase III study (FIRSTANA). J Clin Oncol 2016;34(suppl); abstr 5006.
21. de Bono J.S. Phase III Non-Inferiority study of cabazitaxel 20 mg/m² versus cabazitaxel 25 mg/m² in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer previously treated with docetaxel (PROSELICA) J Clin Oncol 2016;34(suppl); abstr 5008). Oral presentation.