

Последовательная терапия метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы: новые возможности

А.С. Маркова¹, В.Б. Матвеев¹, Б.М. Назранов²

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

²ГБУЗ «Городская клиническая больница № 1»; Россия, Кабардино-Балкарская республика, 360004 Нальчик, ул. Головки, 7

Контакты: Анна Сергеевна Маркова Mark-an1@yandex.ru

В настоящее время в арсенале врача имеется целый ряд лекарственных препаратов, позволяющих увеличить продолжительность жизни больных кастрационно-резистентным раком предстательной железы (КРРПЖ). Большинство из них разрешены для применения в 1-й линии терапии и признаются потенциально равно эффективными ввиду отсутствия их прямого сравнения. Пациенты, страдающие КРРПЖ, нуждаются в непрерывном лечении для сдерживания прогрессирования заболевания, что требует последовательного применения терапевтических агентов. Современные стандарты и рекомендации не дают четкого алгоритма по назначению лечения, поэтому необходим индивидуальный подход в каждом конкретном случае с учетом разнообразных факторов от характера предшествующей терапии до предпочтений пациента. В настоящей статье рассмотрены роль наиболее значимых факторов, влияющих на выбор терапии, и способы оптимизации терапии КРРПЖ в приложении к установленным стандартам лечения и с учетом списка разрешенных в России препаратов.

Ключевые слова: кастрационно-резистентный рак предстательной железы, последовательная терапия, абиратерон, доцетаксел, кабазитаксел, радий-223, энзалутамид

Для цитирования: Маркова А.С., Матвеев В.Б., Назранов Б.М. Последовательная терапия метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы: новые возможности. Онкоурология 2018;14(3):120–7.

DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-3-120-127

Sequential therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer: new possibilities

A.S. Markova¹, V.B. Matveev¹, B.M. Nazranov²

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

²City Clinical Hospital No. 1; 7 Golovko St., Nalchik 360004, Kabardino-Balkar Republic, Russia

Currently, doctors have at their disposal a number of drugs prolonging life of patients with castration-resistant prostate cancer (CRPC). The majority is approved for use as the 1st line therapy and, in absence of direct comparison, is considered potentially equally effective. Patients with CRPC need continuous treatment for suppression of disease progression resulting in sequential use of therapeutic agents. Modern standards and recommendations do not provide a clear algorithm for prescription, therefore an individual approach is necessary taking in account various factors of a particular case ranging from previous therapies to patients' preferences. This article considers the most significant factors affecting CRPC therapy selection and ways of therapy optimization in compliance with the established treatment standards and taking into account the list of drugs approved for use in Russia.

Key words: castration-resistant prostate cancer, sequential therapy, abiraterone, docetaxel, cabazitaxel, radium-223, enzalutamide

For citation: Markova A.S., Matveev V.B., Nazranov B.M. Sequential therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer: new possibilities. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2018;14(3):120–7.

Введение

Кастрационно-резистентный рак предстательной железы (КРРПЖ) развивается, когда опухоль перестает отвечать на кастрационную терапию. На момент установления диагноза КРРПЖ 84 % больных имеют

отдаленные метастазы [1]. КРРПЖ без отдаленных метастазов примерно в 1/3 случаев в течение 2 лет может перейти в метастатический. Медиана выживаемости больных метастатическим КРРПЖ (МКРРПЖ) в среднем варьирует от 15 до 36 мес. Выявление

отдаленных метастазов в настоящее время в значительной степени зависит от применяемых методов диагностики. В частности, такие новые методы диагностики, как позитронно-эмиссионная томография, которые находят все более широкое применение в рутинной клинической практике, могут изменить визуализацию распространенности КРРПЖ и повлиять на тактику лечения [2, 3].

Остановить стремительное прогрессирование заболевания и продлить жизнь пациента в максимальном ее качестве — основные цели лечения. Более 10 лет назад доцетаксел был первым препаратом, доказавшим свою эффективность в отношении продления общей выживаемости (ОВ) больных мКРРПЖ [4, 5]. Ранее ни один другой химиопрепарат, ни их комбинация не демонстрировали эффективности у данной категории больных. Начиная с 2011 г. один за другим стали появляться новые препараты, доказавшие увеличение продолжительности жизни больных мКРРПЖ, что стало революцией в лечении этого заболевания. В настоящее время при мКРРПЖ одобрены для применения в мире и разрешены в России антиандрогены нового поколения (абиратерон, энзалутамид), цитостатики из группы таксанов (доцетаксел, кабазитаксел) и радиофармацевтический препарат с таргетным воздействием на кости радий-223 [6, 7].

Трудности терапии метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы

Наличие сразу целого ряда препаратов предполагает их последовательное применение. Проведение нескольких линий терапии позволяет замедлить прогрессирование заболевания и достичь максимального преимущества выживаемости. Все из перечисленных выше препаратов, кроме кабазитаксела, разрешены для применения в 1-й линии терапии мКРРПЖ [6, 7]. Проспективные исследования по сравнению этих препаратов не проводились, поэтому четкие рекомендации по последовательной терапии мКРРПЖ в стандартах ведущих мировых онкологических организаций отсутствуют. В настоящее время последовательность лечения главным образом определяется выбором врача, доступностью препарата и предпочтениями пациента. При выборе препарата врачу необходимо попытаться учесть целый ряд факторов, начиная от предшествующей терапии и заканчивая пожеланиями больного. При этом пациенты часто не соответствуют всем критериям регистрационных протоколов, и назначение препарата в этой клинической ситуации не гарантирует заявленную в исследовании эффективность.

Новые возможности

Хлорид радия-223, уже известный за рубежом в течение нескольких лет, в России появился около года

назад в силу регистрационных сложностей и только начинает применяться российскими специалистами. Под торговым названием Ксофиго (Байер) он пополнил ряд разрешенных препаратов для лечения мКРРПЖ в нашей стране и дает новые возможности для реализации последовательной терапии. Это первый таргетный радиофармацевтический препарат, излучающий альфа-частицы изотопа радия-223, который доказал увеличение продолжительности жизни больных КРРПЖ с метастазами в кости. Костно-поисковый эффект реализуется за счет того, что радий-223 подобно кальцию, являясь его миметиком, захватывается костной тканью, образуя комплексы с гидроксипапатитом, и таргетно воздействует на опухолевые очаги и участки ремоделирования костной ткани, сопутствующие метастатической трансформации. Таким образом, радий-223 способствует не только элиминации опухоли, но и восстановлению и сохранению нормальной костной структуры, предотвращая развитие костных осложнений [8].

Преимущества альфа-эмиттера радия-223, по сравнению с ранее известными бета-эмиттерами самарием-153 и стронцием-89, основаны на свойствах альфа-частиц, которые имеют более короткую дистанцию распространения в отличие от бета-частиц и которые приводят к двуцепочечным разрывам ДНК. Последние гораздо труднее восстановить, чем одноцепочечные разрывы. Локальным механизмом действия обусловлена низкая гематологическая токсичность радия-223, являющаяся основной проблемой применения самария-153 и стронция-89 [9–11]. Благоприятный профиль безопасности также объясняется фармакодинамикой радия-223. Экскреция происходит в основном через кишечник, в то время как только 5 % выводится через мочу, что нивелирует гепато- и нефротоксичность. Уже через сутки 99 % радионуклидов локализируются в костях. Период полураспада радия-223 до стабильного изотопа свинца составляет 11,4 дня [12].

Радий-223 был одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США после успешного завершения плацебо-контролируемого исследования III фазы ALSYMPCA [13], в котором радий-223 показал 30 % снижение риска смерти по сравнению с плацебо. Медиана ОВ больных составила 14,9 и 11,3 мес при терапии радием-223 и плацебо соответственно ($p < 0,001$). Преимущество выживаемости больных при терапии радием-223 наблюдалось вне зависимости от предшествующего применения доцетаксела. В группе пациентов, получавших предшествующую терапию доцетакселом, медиана ОВ была больше на 3,1 мес ($p = 0,002$), а в группе пациентов, не принимавших доцетаксел, — на 4,6 мес ($p = 0,01$) при терапии радием-223 по сравнению с плацебо [14]. Медиана времени до развития первого костного метастаза составила 15,6 мес

при терапии радием-223 и 9,8 мес при использовании плацебо ($p < 0,001$) [15].

В исследовании ALSYMPCA радиий-223 продемонстрировал хорошую переносимость. Значимые различия в частоте нежелательных явлений (НЯ) между группой радия-223 и плацебо не наблюдались. Терапия радием-223 показала низкий уровень гематологической токсичности, сопоставимый с плацебо. Анемия встречалась в 31 %, тромбоцитопения – в 12 %, нейтропения – в 5 % случаев. В группе лечения радием-223 большее число пациентов отметили улучшение качества жизни, которое оценивалось по суммарному показателю FACT-P (25 % против 16 %; $p = 0,02$) [13]. Число пациентов, прекративших лечение в связи с развитием побочных эффектов, было ниже в группе радия-223, чем в группе плацебо, что свидетельствует о положительном эффекте лечения и благоприятном профиле безопасности [16].

Среди пациентов, включенных в исследование ALSYMPCA, 408 (44 %) не имели болевого синдрома и не использовали анальгетики или имели слабую выраженность боли и применяли ненаркотические анальгетики (градация боли по классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 0–1 – неопиоидная группа) и 513 (56 %) – умеренную боль с периодическим использованием наркотических анальгетиков или сильную боль с регулярным ежедневным приемом наркотических анальгетиков (градация боли по классификации ВОЗ 2–3 – опиоидная группа). Радиий-223 значительно увеличивал выживаемость больных мКРРПЖ в обеих группах по сравнению с плацебо, т. е. вне зависимости от того, принимали ли пациенты наркотические анальгетики (относительный риск (ОР) 0,68; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,54–0,86; $p = 0,001$) или нет (ОР 0,70; 95 % ДИ 0,52–0,93; $p = 0,013$). Также в обеих группах больных терапия радием-223 была ассоциирована с достоверным снижением риска симптомных костных осложнений по сравнению с плацебо и увеличением времени до начала применения наркотических анальгетиков. НЯ были сопоставимы между группами сравнения [17]. Результаты субанализа предусматривают эффективность и безопасность применения радия-223 не только у пациентов с наличием боли, но и без болевого синдрома или с другими симптомами заболевания.

Одним из выводов программы раннего доступа к радию-223, проведенной после регистрационного исследования ALSYMPCA, является расширение возможностей применения радия-223 у пациентов без симптомов заболевания. В этом исследовании приняли участие 113 центров из 14 стран мира, включая Россию. В период 2012–2013 гг. были включены 839 больных мКРРПЖ преимущественно с костными метастазами (≥ 2 очагов), но без висцеральных

метастазов. Ограничений по наличию или отсутствию симптомов, связанных с метастатическим поражением костей, не проводилось. Медиана ОВ больных составила 16 мес. НЯ, наиболее вероятно ассоциированные с лечением, регистрировались у 281 (40 %) пациента. Самыми частыми НЯ III степени тяжести и выше были анемия (5 %), тромбоцитопения (2 %) и нейтропения (1 %) [18].

Способ и режим введения радия-223 также относительно просты и удобны. Радиий-223 вводится внутривенно из расчета массы тела пациента с интервалом каждые 4 нед. Полный курс составляет 6 введений. Противопоказаниями к терапии радием-223 являются заболевания кишечника (например, болезнь Крона или язвенный колит) [19]. Важная особенность – возможность назначения у пациентов как до химиотерапии доцетакселом, так и после нее, что делает радиий-223 полноправным терапевтическим агентом при мКРРПЖ. Уникальный механизм действия радия-223 исключает развитие перекрестной резистентности и токсичности с гормональными препаратами или таксанами.

Первая линия терапии

Первая линия лечения мКРРПЖ должна проводиться с использованием абиратерона, доцетаксела, радия-223 или энзалутамида по текущим стандартам Европейской ассоциации урологов (EAU) [6] и NCCN (National Comprehensive Cancer Network) [7]. Все препараты имеют наивысший уровень рекомендаций и считаются сопоставимо эффективными. Экспертами EAU при выборе препарата для 1-й линии терапии рекомендовано учитывать общее состояние здоровья пациента, характер сопутствующих заболеваний, симптомы заболевания, степень распространенности опухолевого процесса, предпочтения пациента и предшествующее лечение кастрационно-чувствительного метастатического рака предстательной железы [6].

Предшествующее лечение – один из основных факторов, влияющих на 1-ю линию терапии мКРРПЖ. При лечении метастатического кастрационно-чувствительного рака предстательной железы равные права имеют абиратерон и доцетаксел, призванные усилить действие андрогендепривационной терапии (АДТ). Это стандарт для всех пациентов, кроме тех, кто по состоянию здоровья не может перенести терапию одним из этих препаратов [6, 7]. Соответственно, большинство больных мКРРПЖ уже получали либо терапию абиратероном, либо 6 курсов химиотерапии доцетакселом до развития кастрационной резистентности. В зависимости от того, какой из этих препаратов назначался ранее и насколько лечение было успешным, следует делать выбор при планировании 1-й линии терапии мКРРПЖ. Таким образом, если у пациента в анамнезе уже значится применение доцетаксела,

выбор в 1-й линии происходит между абиратероном, энзалутамидом, кабазитакселом и радием-223, а в случае приема абиратерона на более раннем этапе – между доцетакселом, энзалутамидом и радием-223. Кабазитаксел не показал преимущества при сравнении с доцетакселом, по данным исследования FIRSTANA, поэтому применяется только, если пациент был предлечен доцетакселом [20]. Также сама по себе длительность ответа на АДТ может склонить решение в пользу химиотерапии, если прогрессирование наступило в течение 12 мес АДТ и менее [21, 22]. Повторное назначение доцетаксела теоретически возможно при наступлении кастрационной резистентности [6, 7], хотя при наличии большого арсенала лекарственных препаратов и возможности выбора среди них, в этом, наверное, нет необходимости.

Распространенность заболевания также оказывает влияние на выбор терапии. Кости скелета являются основной локализацией метастазов при раке предстательной железы, которые развиваются более чем у 90 % больных и в большинстве случаев имеют множественный характер [23]. Все одобренные при мКРРПЖ препараты могут быть применены у пациентов с костными метастазами. Из различий – способ применения и необходимость использования преднизолона. При терапии энзалутамидом и радием-223 энзалутамид не требуется. Однако только радиий-223 нацелен именно на лечение КРРПЖ с метастазами в кости. Радиий-223 не только дает преимущество в выживаемости больным КРРПЖ, но и увеличивает время до появления костных осложнений почти на 6 мес (медиана 15,6 мес против 9,8 мес; $p < 0,001$), а также достоверно снижает выраженность болевого синдрома и улучшает качество жизни больных [15].

Отдельную категорию представляют пациенты с висцеральными метастазами. При выявлении метастазов в легкие или печень препаратами выбора согласно международным рекомендациям являются таксаны [6, 7]. Спорным остается назначение энзалутамида и абиратерона. В отличие от исследования PREVAIL, протокол COU-302 исключал больных с висцеральными метастазами. Однако большинство (88 %) экспертов St Gallen Advanced Prostate Cancer Consensus Conference (2015) высказались в пользу применения абиратерона у всех пациентов независимо от линии терапии при наличии висцеральных метастазов, посчитав возможным экстраполировать данные об эффективности абиратерона у этой категории больных после химиотерапии доцетакселом на пациентов, не получавших доцетаксел [24].

Терапия радием-223 противопоказана при наличии у пациентов висцеральных метастазов [20]. Поэтому применение радиия-223, вероятно, более целесообразно перед химиотерапией. Тем более, что назначение его после доцетаксела наряду ($p = 0,035$) со сниженными

уровнями гемоглобина ($p = 0,008$) и тромбоцитов ($p = 0,030$) является фактором риска развития тромбоцитопении II–IV степеней, которая возникла у 6 % пациентов на фоне терапии радием-223 [25]. Химиотерапия доцетакселом особенно показана при большой распространенности заболевания, наличии висцеральных метастазов, высокой скорости удвоения уровня простатического специфического антигена (ПСА), сумме баллов по шкале Глисона ≥ 8 и коротком ответе на предшествующую АДТ [6].

Не упомянутый в рекомендациях EAU, но значимый для врачей фактор – степень злокачественности опухоли – не считается независимым и определяющим тактику лечения при КРРПЖ по мнению консенсусной конференции по раку предстательной железы 2015 г., за что проголосовали 88 % экспертов [24]. Однако в совокупности данных сумма баллов по шкале Глисона 9–10 может быть в пользу химиотерапии.

Если говорить о симптомах при КРРПЖ, чаще всего имеются в виду именно боли в костях как наиболее частая жалоба среди этих пациентов. Такие симптомы, как общая слабость, недомогание, повышенная утомляемость и им подобные, не всегда берутся в расчет, как бы подразумевается, что они есть как некоторый фон, с которым уже ничего не сделать. Даже сами пациенты могут не предъявить эти жалобы без четкого прямого вопроса врача, но зато отметить, что стали значительно лучше себя чувствовать после начала лечения. На конференции St Gallen Advanced Prostate Cancer Consensus Conference (2015) наиболее приемлемым определением категории пациентов без симптомов или с умеренными проявлениями заболевания было признано отсутствие необходимости в обезболивающих препаратах или их эпизодическое применение, а не просто наличие боли [24]. Утомляемость и потеря аппетита были отмечены также как очень важные симптомы заболевания. Именно из-за мнимого отсутствия симптомов иногда не назначается лечение, которое в большей степени считается показанным пациентам с симптомами заболевания. Ранее применение доцетаксела в большей степени было ориентировано на пациентов с симптомами заболевания, хотя в рекомендациях последних лет был снят акцент на симптомы, и сейчас доцетаксел может использоваться вне зависимости от наличия симптомов [6, 7]. Абиратерон и энзалутамид исследовались преимущественно в когорте пациентов без симптомов заболевания или с их умеренными проявлениями. Опять же многое зависит от трактовки того, что считать симптомами, и от тщательности выяснения жалоб. Согласно текущим рекомендациям радиий-223 показан при наличии симптомов заболевания [6, 7], хотя результаты последних исследований показывают его эффективность у пациентов без болевого синдрома и вне зависимости от симптомов заболевания [17, 18].

Также выбор между антиандрогенами нового поколения – насущный вопрос в клинической практике. По данным W. Zhang и соавт., которые провели системный обзор литературы и не прямое сравнение абиратерона и энзалутамида, последний имеет потенциальное преимущество перед абиратероном по большинству вторичных конечных точек исследования [26]. По мнению J. Richards и соавт., объяснением полученных данных может быть сочетанное применение с абиратероном глюкокортикоидов, которые являются возможными активаторами сигнального пути андрогенного рецептора [27]. Несмотря на мягкий профиль токсичности антиандрогенов нового поколения, необходимо также учитывать основные побочные эффекты при выборе между абиратероном (гипокалиемию, задержка жидкости, нарушение функции печени и сердечно-сосудистые побочные эффекты) и энзалутамидом (астения/усталость, риск судорог, удлинение интервала QT).

Вторая линия терапии

Сегодня во 2-й линии могут применяться все доступные при мКРРПЖ препараты: абиратерон, доцетаксел, кабазитаксел, радий-223 и энзалутамид [6, 7]. Если обратиться к рекомендациям EAU, то в них также предлагается ориентироваться на общее состояние здоровья пациента, симптомы заболевания, характер сопутствующих заболеваний, степень распространенности опухолевого процесса и предпочтения пациента [6]. Информация об ответе пациента на 1-ю линию еще больше сужает круг выбора терапии во 2-й линии, поэтому такие факторы, как пожелания пациента и более удобный способ введения препарата принимают второстепенный характер. Общее состояние здоровья и сопутствующие заболевания, безусловно, учитываются, но редко оказывают влияние именно на выбор терапии. Все ограничения, как правило, носят относительный характер и позволяют в большинстве случаев все-таки применять лечение с осторожностью, так как другие исключаящие факторы иногда сильно сужают выбор.

До появления радия-223 при выборе между абиратероном, кабазитакселем и энзалутамидом во 2-й линии терапии предпочтение нередко отдавалось антиандрогенам нового поколения ввиду их меньшей токсичности по сравнению с кабазитакселем. Однако, по мнению авторов ретроспективного исследования G. Sonpavde и соавт., последовательность доцетаксел – кабазитаксел – абиратерон более оптимальна, чем доцетаксел – абиратерон – кабазитаксел, так как ассоциирована с большей ОВ больных мКРРПЖ ($p = 0,0210$). Последовательность из 3 препаратов имела большую эффективность в отношении увеличения продолжительности жизни, чем последовательность из 2 препаратов ($p = 0,0002$), по данным исследования [28]. Концепцию раннего переключения

на кабазитаксел у пациентов со снижением уровня ПСА <30 % на фоне терапии доцетакселем предлагают исследователи протокола TAXYNERGY, однако только у 46,7 % больных достигнут ответ ПСА >50 % после инициации кабазитакселем [29]. Таким образом, радий-223 создает дополнительную альтернативу для последовательной терапии мКРРПЖ и проведения большего количества линий. Независимые практические рекомендации, сформулированные по итогам консультаций 11 ведущих медицинских центров из 6 стран Европы, имеющих опыт применения радия-223, дали следующую характеристику идеальному кандидату для терапии радием-223: наличие ≥ 2 костных метастазов, наличие первых симптомов костных метастазов, лимфаденопатия менее 3 см в диаметре [30].

По данным американской программы расширенного доступа, пациенты, получившие ≥ 3 линий предшествующей терапии, с суммой баллов по шкале ECOG ≥ 2 и низким уровнем гемоглобина перед началом лечения имеют меньше шансов завершить полный курс терапии из 6 инъекций и не получают должного преимущества от терапии радием-223 [31]. С учетом того, что назначение радия-223 в более поздних линиях не всегда позволяет провести полный курс терапии [32], необходимый для реализации должного лечебного эффекта, а также последних данных о возможности применения препарата на более раннем этапе у пациентов без болевого синдрома [17, 18] предполагается назначение радия-223 в первых 2 линиях терапии мКРРПЖ.

Кроме того, применение радия-223 во 2-й линии терапии может быть целесообразным в случае необходимости смены механизма действия для нивелирования возможных эффектов перекрестной резистентности или кумулятивной токсичности, характерных для препаратов-одноразовников. Дело в том, что некоторые препараты уменьшают эффективность других, что необходимо учитывать при составлении плана лечения. Например, кабазитаксел, одобренный во 2-й линии терапии мКРРПЖ, эффективен не только в случае чувствительности к доцетакселу, но и в случае резистентности [33]. А вот последовательное назначение абиратерона и энзалутамида считается не совсем удачным из-за вероятного нарушения активности сигнального пути андрогенного рецептора, что требует смены механизма действия [34–36].

Токсичность является значимым фактором, влияющим на выбор последующей терапии. Так, при назначении кабазитаксела после доцетаксела можно рассчитывать на эффективность, но проблемным моментом в последовательном применении таксанов может быть их кумулятивная токсичность. Многие пациенты, получившие химиотерапию доцетакселем, предъявляют жалобы на пожелтение и онемение пальцев рук и ног. Именно симптомы периферической полинейропатии нередко становятся причиной

прекращения терапии доцетакселом и небезосновательных опасений пациента относительно возобновления или усугубления симптомов при выборе кабазитаксела во 2-й линии терапии мКРРПЖ.

Также управляемая или даже бессимптомная нейтропения, возникающая на фоне терапии доцетакселом, уже не так легко контролируется при терапии кабазитакселом. По данным исследования III фазы TROPIC, наиболее частое НЯ \geq III степени тяжести при терапии кабазитакселом – нейтропения, которая развивалась у 82 % пациентов [33]. При терапии кабазитакселом рекомендуется применение колониестимулирующего фактора при наличии факторов риска, в частности у пожилых ослабленных пациентов. Эти обстоятельства в реальной клинической практике заставляют врачей и пациентов откладывать препарат с наибольшей токсичностью на случай крайней необходимости. Однако не надо забывать о возможности модификации дозы кабазитаксела до 20 мг/м², которая показала себя не хуже, чем стандартная – 25 мг/м², в отношении ОВ больных, но является менее токсичной [37]. Тем не менее кабазитаксел является самым токсичным из всего спектра одобренных препаратов и должен применяться специалистами, имеющими опыт лечения нейтропении.

Третья линия терапии

Стандарты 3-й линии терапии мКРРПЖ не существует. Согласно данным международных рекомендаций возможно применение абиратерона, кабазитаксела (после доцетаксела), радия-223, энзалутамида, доцетаксела, если они не использовались ранее и согласно установленным показаниям для их назначения, а также повторное назначение доцетаксела [6, 7].

Консенсус экспертов St Gallen Advanced Prostate Cancer Consensus Conference (2015) выражается в рекомендациях по использованию кабазитаксела в 3-й линии терапии, за которые проголосовали 73 % участников экспертного совета [24]. По данным исследований, эффективность кабазитаксела не снижается

после терапии доцетакселом и 1 или 2 линий терапии абиратероном и/или энзалутамидом и сопоставима с результатами TROPIC [33, 38–40]. Кабазитаксел сохраняет значительную активность после прогрессирования на фоне антиандрогенов нового поколения [41], хотя количество возможных циклов лечения закономерно ниже по сравнению с применением во 2-й линии терапии [42]. Также проспективный анализ данных 3 тыс. пациентов из Регистра рака предстательной железы показал, что использование абиратерона или энзалутамида во 2-й линии терапии после доцетаксела ассоциировано с клинически значимым улучшением качества жизни по сравнению с применением кабазитаксела во 2-й линии [43]. Однако более позднее назначение кабазитаксела также нежелательно в виду резкого повышения частоты осложнений, обусловленных развитием токсичности у ослабленных пациентов [44].

Заключение

Таким образом, необходимость и эффективность последовательной терапии мКРРПЖ не вызывают сомнения, однако представляют трудный выбор для врача при отсутствии данных о прямом сравнении рекомендованных лекарственных агентов, как одинаково эффективных, и с учетом необходимости многофакторного индивидуального подхода к лечению каждого пациента. Возможности последовательной терапии в нашей стране недавно расширились с появлением радия-223, который доказал свою эффективность у больных КРРПЖ с метастазами в кости как до химиотерапии доцетакселом, так и после нее. Последние результаты исследований клинической эффективности говорят о целесообразности более раннего назначения радия-223 для достижения максимального преимущества по продлению жизни пациентов с мКРРПЖ, в том числе без симптомов заболевания. Новые данные клинических исследований должны внести большее понимание в определение оптимальной последовательности лечения мКРРПЖ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Kirby M., Hirst C., Crawford E.D. Characterising the castration-resistant prostate cancer population: a systematic review. *Int J Clin Pract* 2011;65(11):1180–92. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2011.02799.x. PMID: 21995694.
2. Afshar-Oromieh A., Avtzi E., Giesel F.L. et al. The diagnostic value of PET/CT imaging with the (68)Ga-labelled PSMA ligand HBED-CC in the diagnosis of recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42(2):197–209. DOI: 10.1007/s00259-014-2949-6. PMID: 25411132.
3. Ceci F., Uprimny C., Nilica B. et al. (68) Ga-PSMA PET/CT for restaging recurrent prostate cancer: which factors are associated with PET/CT detection rate. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42(8):1284–94. DOI: 10.1007/s00259-015-3078-6. PMID: 25975367.
4. 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 Eng J Med* 2004;351(15):1513–20. DOI: 10.1056/NEJMoa041318. PMID: 15470214.
5. Tannock I.F., de Wit R., Berry W.R. et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Eng J Med* 2004;351(15):1502–12. DOI: 10.1056/NEJMoa040720. PMID: 15470213.
6. Mottet N., van den Bergh R.C.N., Briers E. EAU–ESTRO–ESUR–SIOG Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology 2017. P. 145.
7. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines)/Prostate cancer/version 4.2018. August 15, 2018.

- Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf
8. Suominen M.I., Fagerlund K.M., Rissanen J.P. et al. Radium-223 inhibits osseous prostate cancer growth by dual targeting of cancer cells and bone microenvironment in mouse models. *Clin Cancer Res* 2017;23(15):4335–46. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-2955. PMID: 28364014.
 9. Porter A.T., McEwan A.J., Powe J.E. et al. Results of a randomized phase-III trial to evaluate the efficacy of strontium-89 adjuvant to local field external beam irradiation in the management of endocrine resistant metastatic prostate cancer. *Int J Radiat Oncol* 1993;25(5):805–13. PMID: 8478230.
 10. Cheetham P.J., Petrylak D.P. Alpha particles as radiopharmaceuticals in the treatment of bone metastases: mechanism of action of radium-223 chloride (Alpha-radin) and radiation protection. *Oncology* 2012;26(4):330–7. PMID: 22655525.
 11. Nilsson S. Radium-223 dichloride for the treatment of bone metastatic castration-resistant prostate cancer: an evaluation of its safety. *Expert Opin. Drug Saf* 2015;14(7):1127–36. DOI: 10.1517/14740338.2015.1045874. PMID: 26022669.
 12. Carrasquillo J.A., O'Donoghue J.A., Pandit-Taskar N. et al. Phase I pharmacokinetic and biodistribution study with escalating doses of 223Ra-dichloride in men with castration-resistant metastatic prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013;40(9):1384–93.
 13. 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.
 14. 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.
 15. Sartor O., Coleman R., Nilsson S. et al. Effect of radium-223 dichloride on symptomatic skeletal events in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases: results from a phase 3, double-blind, randomised trial. *Lancet Oncol* 2014;15(7):738–46. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70183-4. PMID: 24836273.
 16. Logue J., Wedel S., Chodacki A. et al. Reasons for patients discontinuing study treatment in the phase 3 ALSYMPCA trial of radium-223 dichloride in castration-resistant prostate cancer with bone metastases. *Ann Oncol* 2014;25(Suppl 4):abstract 770P.
 17. Parker C., Finkelstein S.E., Michalski J.M. et al. Efficacy and safety of radium-223 dichloride in symptomatic castration-resistant prostate cancer patients with or without baseline opioid use from the phase 3 ALSYMPCA Trial. *Eur Urol* 2016;70(5):875–83. DOI: 10.1016/j.euro.2016.06.002. PMID: 27344296.
 18. Saad F., Carles J., Gillessen S. et al. Radium-223 and concomitant therapies in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: an international, early access, open-label, single-arm phase 3b trial. *Lancet Oncol* 2016;17(9):1306–16. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30173-5. PMID: 27473888.
 19. Xofigo (radium-223 dichloride). Summary of Product Characteristics. Berlin, Germany: Bayer Pharma AG, 2016.
 20. Sartor A. 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. Abstract 5006.
 21. Huillard O., Albiges L., Eymard J.C. et al. Efficacy of docetaxel chemotherapy in metastatic prostate cancer (mPC) patients (pts) experiencing early castration resistance (CR). *J Clin Oncol* 2013;31 [suppl; abstract 5075].
 22. Loriot Y., Eymard J.C., Patrikidou A. et al. 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. DOI: 10.1016/j.ejca.2015.06.128. PMID: 26208462.
 23. Dawson N.A., McLeod D.G. The assessment of treatment outcomes in metastatic prostate cancer: Changing endpoints. *Eur J Cancer* 1997;33(4):560–5. PMID: 9274435.
 24. Gillessen S., Omlin A., Attard G. et al. Management of patients with advanced prostate cancer: recommendations of the St Gallen Advanced Prostate Cancer Consensus Conference (APCCC) 2015. *Ann Oncol* 2015;26(8):1589–604. DOI: 10.1093/annonc/mdv257. PMID: 26041764.
 25. Vogelzang N.J., Coleman R.E., Michalski J.M. et al. Hematologic safety of radium-223 dichloride: baseline prognostic factors associated with myelosuppression in the ALSYMPCA trial. *Clin Genitourin Cancer* 2017;15(1):42–52. DOI: 10.1016/j.clgc.2016.07.027. PMID: 27613490.
 26. Zhang W., Wu T.U., Chen Q. et al. Indirect comparison between abiraterone acetate and enzalutamide for the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review. *Asian J Androl* 2017;19(2):196–202. DOI: 10.4103/1008-682X.178483. PMID: 27212123.
 27. Richards J., Lim A.C., Hay C.W. et al. Interactions of abiraterone, eplerenone, and prednisolone with wild-type and mutant androgen receptor: a rationale for increasing abiraterone exposure or combining with MDV3100. *Cancer Res* 2012;72(9):2176–82. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-11-3980. PMID: 22411952.
 28. 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 multi-center community-based us oncology practices. *Clin Genitourin Cancer* 2015;13(4):309–18. DOI: 10.1016/j.clgc.2014.12.019. PMID: 25743206.
 29. Antonarakis E.S., Tagawa S.T., Galletti G. et al. Randomized, noncomparative, phase II trial of early switch from docetaxel to cabazitaxel or vice versa, with integrated biomarker analysis, in men with chemotherapy-naïve, metastatic, castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2017;35(28):3181–8. DOI: 10.1200/JCO.2017.72.4138. PMID: 28632486.
 30. Du Y., Carrio I., De Vincentis G. et al. Practical recommendations for radium-223 treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017;44(10):1671–8. DOI: 10.1007/s00259-017-3756-7. PMID: 28631036.
 31. Sartor O., Vogelzang N.J., Sweeney C. et al. Radium-223 safety, efficacy, and concurrent use with abiraterone or enzalutamide: first U.S. experience from an expanded access program. *Oncologist* 2018;23(2):193–202. DOI: 10.1634/theoncologist.2017-0413. PMID: 29183960.
 32. Logue J., Schostak M., Baldari S. et al. REASSURE observational study of radium-223 (Ra-223): First interim results by prior/concomitant treatment (Tx) in patients (Pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) enrolled in Europe. *Eur Urol Suppl* 2018;17(2):e1855.
 33. de Bono J.S., Oudard S., Ouzguroglu 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.
 34. Crona D.J., Milowsky M.I., Whang Y.E. Androgen receptor targeting drugs in castration-resistant prostate cancer and mechanisms of resistance. *Clin Pharmacol Ther* 2015;98(6):582–9. DOI: 10.1002/cpt.256. PMID: 26331358.
 35. Nakazawa M., Antonarakis E.S., Luo J. Androgen receptor splice variants in the era of enzalutamide and abiraterone. *Horm Cancer* 2014;5(5):265–73. DOI: 10.1007/s12672-014-0190-1. PMID: 25048254.
 36. 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.
37. de Bono J.S. Phase III non-inferiority study of cabazitaxel (C) 20 mg/m² (C20) versus 25 mg/m² (C25) in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) previously treated with docetaxel (D). *J Clin Oncol* 2016;34:abstract 5008.
38. Al Nakouzi N., Le Moulec S., Albiges L. et al. Cabazitaxel remains active in patients progressing after docetaxel followed by novel androgen receptor pathway targeted therapies. *Eur Urol* 2015;68(2):228–35. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.04.015. PMID: 24837187.
39. Pezaro C.J., Omlin A.G., Altavilla A. et al. Activity of cabazitaxel in castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel and next-generation endocrine agents. *Eur Urol* 2014;66(3):459–65. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.11.044. PMID: 24411987.
40. Sella A., Sella T., Peer A. et al. Activity of cabazitaxel after docetaxel and abiraterone acetate therapy in patients with castration-resistant prostate cancer. *Clin Genitourin Cancer* 2014;12(6):428–32. DOI: 10.1016/j.clgc.2014.06.007. PMID: 25066221.
41. van Soest R.J., de Morrée E.S., Kweldam C.F. et al. Targeting the androgen receptor confers *in vivo* cross-resistance between enzalutamide and docetaxel, but not cabazitaxel, in castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2015;67(6):981–85.
42. Delaney N., Angelergues A., Efstathiou E. et al. Sequencing in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): updated results of the FLAC International Database. *J Clin Oncol* 2017;35:abstract 267.
43. Chowdhury S., Birtle A.J., Bjartell A. et al. Real-world outcomes in second-line treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): the Prostate Cancer Registry. *J Clin Oncol* 2017;35:abstract 5038.
44. von Hardenberg J., Schwartz M., Werner T. et al. Oncologic response and hospitalization rate of patients receiving cabazitaxel in the fourth-line and beyond in castration-resistant prostate cancer: analysis of a retrospective cohort and a structured literature review. *Urol Int* 2017;99(4):414–21. DOI: 10.1159/000477943. PMID: 28700990.

Вклад авторов

А.С. Маркова, В.Б. Матвеев: обзор литературы по тематике, написание статьи;

Б.М. Назранов: обзор литературы по тематике.

Authors' contributions

A.S. Markova, V.B. Matveev: reviewing of publications of the article's theme, article writing;

B.M. Nazranov: reviewing of publications of the article's theme.

ORCID авторов/ORCID of authors

А.С. Маркова/A.S. Markova: <https://orcid.org/0000-0002-3172-2909>

В.Б. Матвеев/V.B. Matveev: <https://orcid.org/0000-0001-7748-9527>

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.

Статья поступила: 28.06.2018. **Принята к публикации:** 11.09.2018.

Article received: 28.06.2018. **Accepted for publication:** 11.09.2018.