



¹ Иркутский
областной
онкологический
диспансер

² Иркутская
государственная
медицинская академия
последипломного
образования

³ Иркутский
областной центр
СПИД

Кабазитаксел в терапии метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы

Д.М. Пономаренко^{1, 2}, Д.Ю. Юкальчук¹, Ю.А. Чапыгина³, Е.В. Снетков¹,
А.М. Новопашин¹, Г.Н. Тепикина¹

Адрес для переписки: Дмитрий Михайлович Пономаренко, ponomarenkodm@gmail.com

Для цитирования: Пономаренко Д.М., Юкальчук Д.Ю., Чапыгина Ю.А. и др. Кабазитаксел в терапии метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 33. С. 36–39.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-33-36-39

В статье обсуждается применение кабазитаксела у значительно предлеченного пациента с кастрационно-резистентным раком предстательной железы.

Ключевые слова: рак предстательной железы, метастатический кастрационно-резистентный рак, гормонотерапия, химиотерапия

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) является одной из самых распространенных опухолей в мире [1]. В России в 2019 г. впервые выявлено 44 706 случаев РПЖ, из них 18,7% IV стадии [2]. Грубые показатели заболеваемости и смертности составляют 62,43 и 19,06 на 100 тыс. мужского населения соответственно, прирост заболеваемости за десять лет – 87,7%, средний возраст заболевших – 69,5 года [3]. Ежегодно в Иркутской области РПЖ диагностируют более чем у 850 мужчин. Из них около 20% имеют отдаленные метастазы на момент первичной диагностики [2, 4]. Несмотря на снижение количества пациентов с распространенным РПЖ благодаря широкому внедрению теста на определение простатспецифического антигена (ПСА) и программ скрининга, уровень смертности остается высоким. К сожалению, метастатический РПЖ – неизлечимое заболевание с уровнем пятилетней выживаемости

около 31% [5]. Неудовлетворительные отдаленные результаты связаны и с развитием в процессе лечения кастрационно-резистентных форм заболевания, характеризующихся более агрессивным течением и высокой летальностью. Количество терапевтических опций в отношении метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы ограничено.

Исторически использовались эстрамустин и митоксантрон, но их эффективность невысока. В 2004 г. в практику вошел доцетаксел как первый агент с доказанным влиянием на общую выживаемость [6]. В последние годы арсенал расширился за счет антиандроенов нового поколения, радиотерапии и кабазитаксела. В будущем возможна разработка персонализированного лечения на основании биомаркеров, но пока выбор определяется имеющимися методами [7]. Появление таксанов существенно повлияло на результаты лечения.

Обладея уникальным механизмом при РПЖ, таксаны в дополнение к индукции апоптоза за счет разрушения микротрубочек уменьшают транслокацию рецептора андрогена в ядро в клетках рака простаты, а также снижают транскрипцию белка рецептора андрогена [8]. Кабазитаксел – препарат группы таксанов, который показал на доклинических моделях улучшение цитотоксичности по сравнению с доцетакселом и активность в отношении клеток, резистентных к другим таксанам [9].

Клинический случай

Пациент Д., 1949 года рождения, обратился в Иркутский областной онкологический диспансер в мае 2015 г. с жалобами на боль в костях без четкой локализации, снижение массы тела на 10 кг в течение шести месяцев. Пациент без вредных привычек с неотягощенным онкологическим анамнезом, сопутствующей патологией: ишемическая болезнь



сердца, стенокардия напряжения, функциональный класс I, артериальная гипертензия 3-й степени, ожирение 1-й степени (индекс массы тела – 30,5 кг/м²), сахарный диабет 2-го типа, компенсированный приемом сахароснижающих препаратов.

В ходе обследования установлен РПЖ, T4N1M1, стадия IV. При исследовании трукат-биоптатов первичной опухоли обнаружены: в правой доле рост мелкоацинарной аденокарциномы с градацией по шкале Глисона 8 баллов (4+4) с очагом периневрального роста опухоли; в левой доле рост мелкоацинарной аденокарциномы с градацией по шкале Глисона 7 баллов (3+4). Данные лабораторных анализов: общий кальций – 2,07 мм/л (2,1–2,6), общий белок – 50 г/л (64–83), лактатдегидрогеназа – 218 Ед/л (240–480), щелочная фосфатаза – 1714 Ед/л (40–130), глюкоза – 7,1 мм/л (3,9–5,8), гемоглобин – 108 г/л (130–160), гематокрит – 30,7 (40,48), ПСА общий (от 20 мая 2015 г.) – 4287 нг/мл, тестостерон общий – 7,8 нмоль/л.

Данные остеогаммасцинтиграфии и компьютерной томографии: множественные метастазы в костной системе.

С мая 2015 г. назначена терапия в режиме максимальной андрогенной блокады в комбинации с бисфосфонатами: лейпрорелин 45 мг подкожно один раз в шесть месяцев, бикалутамид (таблетки) 50 мг ежедневно длительно, золедроновая кислота 4 мг внутривенно один раз в четыре недели, после 12 введений – один раз в три месяца, в том числе на протяжении всего периода наблюдения.

На фоне терапии отмечались купирование болевого синдрома, нормализация показателей гемоглобина, общего белка, снижение уровня ПСА с 4287 до 1,9 нг/мл за семь месяцев, тестостерона – до посткастрационного уровня.

В июне 2016 г. ПСА увеличился до 216 нг/мл. Назначили терапию доцетакселом 75 мг/м² и преднизолоном 10 мг. После восьми курсов химиотерапии наблюдалось снижение ПСА до 1,57 нг/мл к декабрю 2016 г. Пациент был оставлен



Рис. 1. Динамика уровня ПСА на фоне проводимого лечения

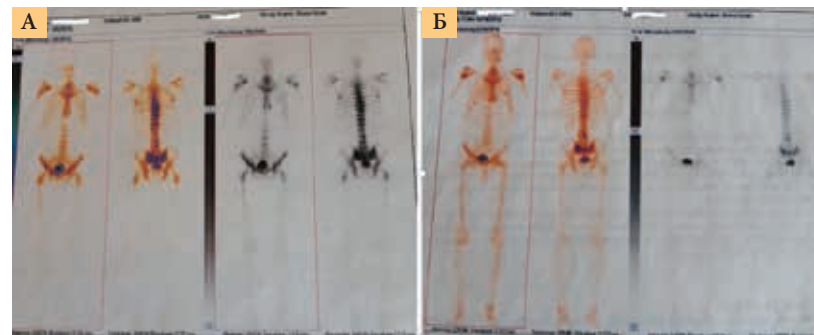


Рис. 2. Метастазы в костной системе при гаммасцинтиграфии (А – май 2015 г.) и динамика на фоне терапии (Б – май 2016 г.)

на андрогендепривационной терапии. В октябре 2017 г. показатель ПСА вновь начал увеличиваться. В феврале 2018 г. была начата терапия энзалутамидом, которая продолжалась до августа 2019 г. По достижении уровня ПСА 565 нг/мл пациент перевели на терапию кабазитакселом.

Кабазитаксел назначали в дозе 25 мг/м² с поддержкой колоние-стимулирующими факторами. Проведено восемь курсов терапии с последующим применением только андрогендепривационной терапии. К моменту окончания терапии, в начале февраля 2020 г., уровень ПСА снизился с 565 до 100 нг/мл. В мае ПСА составил 31 нг/мл, в августе – 8 нг/мл. С сентября 2020 г. вновь зафиксирован рост показателя ПСА. Пациенту назначили абиратерон (рис. 1–3).

Обсуждение

В мае 2015 г. у пациента в возрасте 66 лет диагностирован первичный диссеминированный РПЖ с большим объемом поражения по критериям CHARTED, высокой суммой баллов по шкале Глисона и крайне высоким уровнем ПСА – 4287 нг/мл, а также другими лабораторными отклонениями (увеличение щелочной фосфатазы, снижение гемоглобина, гематокрита, общего кальция, общего белка), ассоциированными с неблагоприятным прогнозом. Пациенту назначили терапию в режиме максимальной андрогенной блокады. На сегодняшний день данный режим нельзя назвать оптимальным. В клинических рекомендациях NCCN-2020 в качестве предпочтительных режимов указаны андрогендепривационная терапия в комбинации с апалутамидом, или абиратероном,

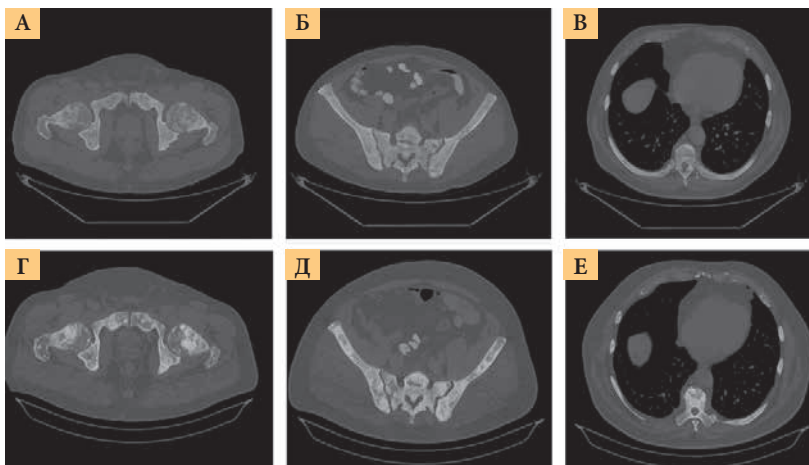


Рис. 3. Множественные остеолитические костные метастазы при постановке диагноза (А, Б, В – май 2015 г.) и склерозирование метастазов на фоне терапии (Г, Д, Е – май 2020 г.)

или доцетакселом, или энзалутамидом. В качестве возможной опции рассматривается также только андрогендепривационная терапия [10], которая оставалась мировым стандартом лечения на протяжении многих десятилетий.

В ряде анализов показано, что добавление антиандрогенов первого поколения к андрогендепривационной терапии не дает очевидных преимуществ, а ведет к увеличению токсичности [11]. Сегодня максимальная андрогенная блокада не входит в клинические рекомендации [12]. Но у данного пациента такой режим ожидаемо привел к улучшению состояния, лабораторных показателей и снижению показателя ПСА до 1,9 нг/мл.

По данным исследования SWOG9346, уровень ПСА в течение семи месяцев после кастрации является важнейшим прогностическим фактором, определяющим продолжительность жизни больного. При снижении уровня ПСА менее 0,2 нг/мл медиана продолжительности жизни составляет 75 месяцев, при снижении до 0,2–4 нг/мл – 44 месяца, при уровне ПСА более 4 нг/мл – всего 13 месяцев [13]. Через год терапии в режиме максимальной андрогенной блокады у пациента развилась гормонорезистентность, что согласуется с имеющимися данными [14]. Пациенту была назначена терапия доцетакселом с хорошим ответом в течение 17 месяцев со снижением ПСА до 0,4 нг/мл.

Доцетаксел – препарат, изменивший подход к лечению РПЖ, продемонстрировал достоверные преимущества перед митоксантроном и преднизолоном в сравнительном исследовании 2004 г. [6]. Применение доцетаксела после развития гормонорезистентности вполне оправданно.

Вопрос выбора оптимальной последовательности терапии остается открытым, но опции немногочисленны. В международном многоцентровом ретроспективном анализе CATS Database не зафиксировано отличий в отношении выживаемости без прогрессирования, общей выживаемости и ответа ПСА между группами с последовательностью терапии «доцетаксел → кабазитаксел → антиандроген» и «доцетаксел → антиандроген → кабазитаксел» [15].

Следующим этапом стало использование энзалутамида – препарата, относящегося к группе антиандрогенов нового поколения, наравне с апалутамидом и абиратероном. Появление антиандрогенов нового поколения абиратерона, энзалутамида, а впоследствии апалутамида значительно расширило возможности терапии. Выбор конкретного препарата данной группы может основываться на сопутствующей патологии, профиле токсичности и доступности, а также предпочтениях врача.

Назначение нашему пациенту в сентябре 2019 г. кабазитаксела

способствовало клиническому улучшению, снижению ПСА с 565 до 8 нг/мл. Выживаемость без прогрессирования после начала применения кабазитаксела составила 11 месяцев. Это очень хороший результат для пациента, получившего в анамнезе несколько линий терапии, включая доцетаксел и антиандрогены нового поколения. В многоцентровом рандомизированном исследовании CARD сравнивали эффективность кабазитаксела, абиратерона/энзалутамида у пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком, у которых заболевание прогрессировало в течение 12 месяцев на фоне предшествующего лечения антиандрогенами нового поколения до или после использования доцетаксела. Эффективность кабазитаксела превысила эффективность абиратерона/энзалутамида. Выживаемость без прогрессирования составила 4,4 и 2,7 месяца, а общая выживаемость – 13,6 и 11,0 месяца соответственно. Первичной конечной точкой была выживаемость без прогрессирования: преимущество также продемонстрировал кабазитаксел – 8,0 и 3,7 месяца соответственно. Преимущество было достигнуто во всех заранее спланированных группах независимо от возраста, характера метастазирования, предшествующей терапии и типа прогрессирования [16]. На основании результатов исследования кабазитаксел включен в Европейские рекомендации по лечению метастатического кастрационно-резистентного РПЖ после доцетаксела и первой линии нового антиандрогена [17].

Несмотря на значительную предлеченность нашего пациента, в целом переносимость кабазитаксела была удовлетворительной. Отмечались нейтропения до 2-й степени, анемия 1-й степени, слабость 1-й степени, постинъекционный тромбофлебит. Снижения доз или модификации режима введения не потребовалось.

Заключение

Несмотря на появление новых препаратов, возможности терапии метастатического кастра-



ционно-резистентного рака предстательной железы остаются ограниченными. Кабазитаксел, будучи эффективным препаратом с удовлетворительной переносимостью, может быть рекомендован в первой и последующих линиях лечения метастатического кастрационно-резистентного рака после использования доцетаксела. В случае терапии с применением антиандрогенов нового поколения предпочтение отдают кабазитакселу. ☺

Литература

1. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2020 // *CA Cancer J. Clin.* Vol. 70. № 1. P. 7–30.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020.
3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019.
4. Данные организационно-методического отделения Областного онкологического диспансера. Иркутск, 2020 // www.iood.ru.
5. American Cancer Society Cancer Statistics Center. 2020 // cancerstatisticscenter.cancer.org/?_ga=1.219304414.65199597.1475460858#
6. 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. Vol. 351. № 15. P. 1502–1512.
7. Patel S.A., Hoffman-Censits J. Cabazitaxel in the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: patient selection and special considerations // *Onco. Targets Ther.* 2017. Vol. 10. P. 4089–4098.
8. Hurwitz M. Chemotherapy in prostate cancer // *Curr. Oncol. Rep.* 2015. Vol. 17. № 10. P. 44.
9. Mita A.C., Denis L.J., Rowinsky E.K. et al. Phase I and pharmacokinetic study of XRP6258 (RPR 116258A), a novel taxane, administered as a 1-hour infusion every 3 weeks in patients with advanced solid tumors // *Clin. Cancer Res.* 2009. Vol. 15. № 2. P. 723–730.
10. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Prostate cancer. Version 2.2020-May 21, 2020. NCCN.org // www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf Accessed November 10, 2020.
11. Schmitt B., Bennett C., Seidenfeld J. et al. Maximal androgen blockade for advanced prostate cancer // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2000. Vol. 2. CD001526.
12. Носов Д.А., Волкова М.И., Гладков О.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака предстательной железы. Злокачественные опухоли // Практические рекомендации RUSSCO. 2019. Т. 9. № 3s2. С. 519–532.
13. Hussain M., Tangen C.M., Higano C. et al. Absolute prostate-specific antigen value after androgen deprivation is a strong independent predictor of survival in new metastatic prostate cancer: data from Southwest Oncology Group Trial 9346 (INT-0162) // *J. Clin. Oncol.* 2006. Vol. 24. № 24. P. 3984–3990.
14. James N.D., Spears M.R., Clarke N.W. et al. Survival with newly diagnosed metastatic prostate cancer in the ‘Docetaxel Era’: data from 917 patients in the control arm of the STAMPEDE trial (MRC PR08, CRUK/06/019) // *Eur. Urol.* 2015. Vol. 67. № 6. P. 1028–1038.
15. Delaney N., Hardy-Bessard A.C., Efsthathiou E. et al. Sequencing of taxanes and new androgen-targeted therapies in metastatic castration-resistant prostate cancer: results of the International Multicentre Retrospective CATS Database // *Eur. Urol. Oncol.* 2018. Vol. 1. № 6. P. 467–475.
16. De Wit R., de Bono J., Sternberg C.N. et al. Cabazitaxel versus abiraterone or enzalutamide in metastatic prostate cancer // *N. Engl. J. Med.* 2019. Vol. 381. № 26. P. 2506–2518.
17. Parker C., Castro E., Fizazi K. et al. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // *Ann. Oncol.* 2020. Vol. 31. № 9. P. 1119–1134.

Cabazitaxel in the Treatment of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer

D.M. Ponomarenko^{1,2}, D.Yu. Yukalchuk¹, Yu.A. Chapigina³, Ye.V. Snetkov¹, A.M. Novopashin¹, G.N. Tepikina¹

¹ Irkutsk Regional Oncological Dispensary

² Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education

³ Irkutsk Regional AIDS Center

Contact person: Dmitry M. Ponomarenko, ponomarenkodm@gmail.com

The article discusses the use of cabazitaxel in the significantly pretreated patient with castration-resistant prostate cancer.

Key words: prostate cancer, metastatic castration-resistant cancer, hormone therapy, chemotherapy