

Кабазитаксел в лечении метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы

Н.А. Огнерубов✉

ФГБОУ ВО «Тамбовский государственный университет им. Г.Р. Державина», Тамбов, Россия

Аннотация

Рак предстательной железы в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями занимает 4-е место, что составляет 7,3%. В 2020 г. в мире было выявлено 1 414 259 новых случаев, за этот же период умерли 375 304 человека. В последние десятилетия отмечается значительный рост числа случаев метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы (мКРРПЖ). В настоящее время не существует единого мнения по выбору оптимальной тактики лечения. Для этих целей предложены различные лечебные опции. Однако режимы и последовательность их применения являются спорными и далеки от решения. Целью данного обзора является анализ исследований, посвященных применению кабазитаксела в лечении мКРРПЖ. История применения таксанов при распространенном и метастатическом раке предстательной железы берет начало в 2004 г., когда Управление по контролю пищевых продуктов и лекарств в США зарегистрировало доцетаксел в качестве терапии 1-й линии при метастатическом раке предстательной железы. В 2010 г. появился новый таксан II поколения – кабазитаксел, показавший активность при развитии кастрационной резистентности. Он продемонстрировал высокую противоопухолевую активность и значимую эффективность при прогрессировании на фоне лечения доцетакселом и ингибиторами рецепторов андрогена. В настоящее время анализу доступны результаты ряда рандомизированных клинических исследований, посвященных различным аспектам лечебной тактики при мКРРПЖ. Однако их данные и особенно клиническая польза неоднозначны, а порой и противоречивы. В обзоре приведены результаты научных изысканий, международных клинических исследований, касающихся различных аспектов мКРРПЖ, в особенности выбора современной оптимальной лечебной тактики.

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

Для цитирования: Огнерубов Н.А. Кабазитаксел в лечении метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы. Современная Онкология. 2021; 23 (3): DOI: 10.26442/18151434.2021.3.201201

REVIEW

Nikolai A. Ognerubov✉

Derzhavin Tambov State University, Tambov, Russia

Abstract

Keywords: metastatic prostate cancer, castration-resistant prostate cancer, chemotherapy, cabazitaxel

For citation: Ognerubov NA. Journal of Modern Oncology. 2021; 23 (3): DOI: 10.26442/18151434.2021.3.201201

Информация об авторе / Information about the author

✉Огнерубов Николай Алексеевич – д-р мед. наук, канд. юрид. наук, проф., зав. каф. онкологии Медицинского института ФГБОУ ВО «ТГУ им. Г.Р. Державина», зам. глав. врача по КЭР ГБУЗ ТООКД, засл. работник высшей школы РФ, засл. врач РФ. E-mail: ognerubov_n.a@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4045-1247; SPIN-код: 3576-3592; Author ID: 632250

✉Nikolai A. Ognerubov – D. Sci. (Med.), Cand. Sci. (Law), Prof., Derzhavin Tambov State University, Tambov Regional Oncological Clinical Dispensary. E-mail: ognerubov_n.a@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4045-1247; SPIN code: 3576-3592; Author ID: 632250

КАБАЗИТАКСЕЛ 60 МГ³

КАБАЗРЕД®

ТЕРАПИЯ РПЖ* НЕ МОЖЕТ ЖДАТЬ

Кабазитаксел достоверно
снижает риск смерти
от РПЖ* на 30 %¹



КАБАЗРЕД® – кабазитаксел
с ОПТИМАЛЬНОЙ СТОИМОСТЬЮ²

* РПЖ – Рак предстательной железы

1. De Bono et al. Lancet 2010; 367: 1147-1154.

2. Государственный реестр предельных отпускных цен. 25.06.2021
<https://grls.rosminzdrav.ru>

3. Инструкция по медицинскому применению препарата Кабазред. ЛП-004783.

Введение

Рецепторы андрогенов являются основной терапевтической мишенью при распространенном и метастатическом раке предстательной железы. С целью терапии применяют как депривацию андрогенов в виде хирургической или гормональной кастрации, так и ингибиторы рецепторов андрогена: абиратерон, энзалутамид, апалутамид, даралутамид. Андроген-депривационная терапия (АДТ) является стандартным вариантом лечения в сочетании с химиотерапией и/или ингибиторами пути рецепторов андрогена [1, 2]. Такое лечение позволяет снизить уровень простат-специфического антигена (ПСА) у 80% пациентов и достичь контроля над заболеванием в виде уменьшения размеров первичной опухоли и метастазов. Тем не менее, невзирая на достигнутые успехи, у большинства больных наблюдается прогрессирование опухолевого процесса в виде развития метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы (мКРРПЖ). В среднем время прогрессирования составляет первые 3 года после постановки первичного диагноза [3].

В 2004 г. первым лекарственным препаратом в лечении мКРРПЖ стал доцетаксел, одобренный Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (Food and Drug Administration – FDA). Комбинация доцетаксела с преднизолоном стала первой схемой, которая продемонстрировала существенное увеличение выживаемости пациентов и стала стандартом терапии 1-й линии [4]. При этом химиотерапия показана при симптоматических распространенных метастазах и быстром прогрессировании болезни.

Начиная с 2010 г. стали появляться другие препараты, такие как таксан II поколения – кабазитаксел, одобренный для лечения пациентов, которые уже получали доцетаксел [5]. Затем появились лекарственные препараты, действие которых направлено на рецепторы андрогена: абиратерона ацетат, энзалутамид, апалутамид и даралутамид, а также радиофармпрепарат радий-223 для лечения симптоматических костных метастазов при отсутствии висцеральных проявлений [6].

Проведенный ретроспективный анализ данных литературы позволил установить, что применение доцетаксела, кабазитаксела и препаратов, нацеленных на рецепторы андрогена, дает наибольший выигрыш для пациентов с мКРРПЖ. Однако рациональная последовательность их применения после доцетаксела на сегодняшний день неясна [7].

В 2020 г. FDA одобрило олапариб для лечения пациентов с мКРРПЖ с мутациями в гене BRCA 1/2.

Тем не менее на сегодняшний день нет убедительных доказательств того, приводит ли переход на химиотерапию 2-й линии кабазитакселем и/или применение препаратов, нацеленных на рецепторы андрогена, к лучшим результатам. Этому вопросу посвящено несколько рандомизированных исследований. В доступной литературе ему посвящены немногочисленные клинические исследования, результаты которых рассматриваются в данном обзоре [5, 8–10].

Статистика и эпидемиология

В 2020 г., по данным Globocan, в мире зарегистрировано 1 414 259 новых случаев рака предстательной железы: в Европе – 473 344, в Азии – 371 225, в Северной Америке – 239 574, в США – 214 522, в Африке – 93 173. В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями рак предстательной железы занимает 4-е место после рака молочной железы, легких и колоректального рака, при этом на его долю приходится 7,3% случаев. Численность больных раком предстательной железы, состоящих на учете 5 лет, в мире достигла 4 956 901 человека [11].

В 2020 г. максимальные показатели стандартизированной заболеваемости зарегистрированы в Северной и Восточной Европе: они составляют 83,4 и 77,6 соответственно; в Карибском регионе, в Австралии и Новой Зеландии – по 75,8 (табл. 1). При этом показатель заболеваемости в мире равен 30,7 на 100 тыс. населения.

В 2020 г. в мире от рака предстательной железы умерли 375 304 человек – таким образом, он занимает 8-е место в

Таблица 1. Стандартизированные показатели заболеваемости и смертности от рака предстательной железы в мире в 2020 г. (Globocan, 2020)
Table 1.

Регионы	Заболеваемость на 100 тыс. населения	Смертность на 100 тыс. населения
Северная Европа	83,4	13,0
Восточная Европа	77,6	9,8
Южная Европа	59,1	7,8
Австралия и Новая Зеландия	75,8	10,3
Карибский регион	75,8	27,9
Северная Америка	73,0	8,3
Южная Америка	62,5	13,6
Центральная Америка	43,8	11,0
Полинезия	66,2	20,5
Южная Африка	65,9	22,0
Центральная Африка	40,8	24,8
Юго-Западная Азия	13,5	5,4
Центральная Азия	6,3	3,1

структуре смертности, составляя 3,8%. Максимальное количество смертей зарегистрировано в Азии и Европе, где умерло 120 593 и 108 088 пациентов соответственно. В Африке и Северной Америке эти показатели составили 47 249 и 37 192 больных соответственно.

Стандартизированные показатели смертности в мире колеблются от 3,1 до 27,9, причем максимальная величина показателя наблюдается в Карибском регионе и в Центральной Африке, составляя 27,9 и 24,8 соответственно.

Показатель смертности в мире равен 7,7 на 100 тыс. населения [11]. Безусловно, такая смертность сопровождается большими социальными и экономическими потерями.

В России в 2019 г. в структуре онкологической заболеваемости рак предстательной железы занял 2-е место (15,7%) после рака трахеи, бронхов и легкого (16,1%), в абсолютных цифрах – 40 986 случаев. Грубый стандартизированный показатель заболеваемости при этом составил 67,19. За период с 2009 по 2019 г. заболеваемость увеличилась в 1,7 раза, при этом прирост составил 80,44% при среднегодовом темпе прироста 5,58%. На долю метастатического рака предстательной железы приходится 18,7%, а в структуре смертности он составляет 4,6% [12].

Смертность от рака предстательной железы является следствием мКРРПЖ, средняя выживаемость при котором составляет менее 2 лет. Появление новых лекарственных препаратов по результатам клинических исследований вселяет надежду на увеличение продолжительности жизни.

В связи с этим вызывает определенный интерес эпидемиология метастатического рака предстательной железы, особенно кастрационно-резистентного. В «Журнале урологии» («Journal of Urology») в апреле 2021 г. опубликованы результаты систематического обзора литературы, посвященного этой проблеме. Обзор включал литературные данные с января 2009 г. по май 2019 г. для оценки глобальной эпидемиологии по метастатическому гормоночувствительному, неметастатическому гормонорезистентному и метастатическому гормонорезистентному раку предстательной железы [13].

Для анализа отобрано 22 статьи. Распространенность мКРРПЖ оценивалась от 1,2 до 2,1% среди всех случаев рака простаты. Авторы уверяют, что реально опубликованное количество статей, посвященных этой проблеме, невелико [13].

Так, Н. Scher и соавт. (2015 г.) с помощью модели динамического перехода оценили, что заболеваемость мКРРПЖ в США составила 2,2–2,5% среди всех случаев рака простаты, и предсказывали, что она вырастет на 19% – с 36 100 в 2009 г. до 49 970 в 2020 г. Большинство новых случаев мКРРПЖ (86%) является следствием прогрессирования гормоночувствительного рака предстательной железы. Исследование показало, что на долю метастатического гормоночувствительного рака простаты приходится менее 5% в структуре ежегодной заболеваемости [14].

Три ретроспективных когортных исследования содержат сведения о мКРРПЖ [15–17].

Так, в США оценочная распространенность мКРРПЖ, согласно результатам указанных исследований, в период с 2007 по 2017 г. составила 2,1%, или 13 818 случаев [16, 18].

В Великобритании, по данным С. Morgan и соавт. (2010 г.), распространенность мКРРПЖ составила 1,2% от всех случаев рака простаты – 820 в год за период с 1998 по 2009 г. [15].

Два британских ретроспективных исследования показали, что доля мКРРПЖ в популяции кастрационно-резистентного рака предстательной железы (КРРПЖ) колебалась от 8,8 до 15,7% – 1821–2600 больных за период между 1998 и 2009 г. [15, 17].

В 2 работах исследовался прогноз распространенности мКРРПЖ. Так, Н. Scher и соавт. (2015 г.) показали, что повышение выживаемости без прогрессирования (ВБП) заболевания на 25% в популяции неметастатического КРРПЖ позволит снизить распространенность мКРРПЖ в США на 12%, с 72 677 до 68 837 [14].

Данные ретроспективного исследования N. Parihar (2018 г.) указывают на то, что численность больных, получающих лекарственную терапию по поводу мКРРПЖ, увеличится на 30% и составит 331 тыс. в период с 2017 по 2027 г. [19].

Пациенты с мКРРПЖ достоверно имели более чем в 3 раза больше шансов умереть по сравнению с больными неметастатическим КРРПЖ (отношение рисков – ОР 3,438; $p < 0,001$).

История. Безопасность

На протяжении более чем 3 десятилетий таксаны – паклитаксел и доцетаксел – превратились в основной класс химиотерапевтических агентов, о чем свидетельствует их широкое использование как в самостоятельном варианте, так и в составе многочисленных схем терапии большинства злокачественных опухолей, при которых таксаны показывают значительную эффективность.

Начиная с июня 2004 г. для лечения пациентов с мКРРПЖ в качестве терапии 1-й линии был зарегистрирован доцетаксел. Схема лечения при этом предусматривала инфузию доцетаксела каждые 3 нед в комбинации с преднизолоном. Такой режим был утвержден по результатам клинического исследования III фазы TAX327, которое продемонстрировало более высокую эффективность этой схемы по сравнению с применением митоксантрона и преднизона по результатам общей выживаемости (ОВ) [4, 5]. При этом медиана выживаемости пациентов, получавших доцетаксел, составила 18,9 мес по сравнению с 16,5 мес у пациентов, получавших митоксантрон. У больных, получавших доцетаксел, риск смерти был достоверно ниже и составлял 0,76 ($p = 0,009$). Кроме того, доцетаксел значительно улучшал качество жизни пациентов по показателям снижения уровня ПСА и боли.

Более поздний обновленный анализ выживаемости показал, что большая часть пациентов (18,6%) после доцетаксела прожили 3 года и более [20].

Второе исследование III фазы SWG 996 также показало преимущество доцетаксела у больных КРРПЖ [21]. В исследовании оценивались доцетаксел, эстрамустин и дексаметазон в сравнении с митоксантроном и преднизолоном. Согласно полученным результатам доцетаксел улучшил медиану ОВ на 2 мес относительно митоксантрона: она составила 17,5 и 15,6 мес соответственно. Медиана времени до прогрессирования была в 2 раза больше, составляя 6,3 и 3,2 мес соответственно.

Первым исследованием для лечения мКРРПЖ с прогрессированием после доцетаксела стало SPARC. Это двойное слепое контролируемое исследование оценивало эффективность перорального сатраплатина и преднизона по сравнению с плацебо и преднизолоном [22].

Применение сатраплатина привело к некоторому улучшению медианы ВБП по сравнению с плацебо (11,1 и 9,7 нед соответственно; $p < 0,001$). Однако показатели ОВ были одинаковыми и составляли 61,3 и 61,4 нед соответственно [22].

Относительно времени начала химиотерапии при мКРРПЖ существуют различные мнения. Некоторые авторы считают показанием для начала лечения появление симптомов болезни или сокращение времени удвоения ПСА. В исследованиях показано, что пациенты с минимальными проявлениями костной боли жили дольше, чем с умеренным или сильным болевым синдромом, независимо от лечения. В связи с этим было выявлено, что раннее, до появления симптомов, начало лечения доцетакселем является предпочтительным [23, 24].

Однако одним из потенциальных ограничений таксанов является их высокое сродство к белку множественной лекарственной устойчивости, который обеспечивает как врожденную, так и приобретенную резистентность [25]. Повышение уровня экспрессии этих белков в опухолевых клетках снижает концентрацию лекарственных агентов, что приводит к уменьшению цитотоксичности противоопухолевых препаратов [26]. В связи с этим были предприняты попытки синтеза новых таксанов, которые не являлись бы субстратом для белков множественной лекарственной устойчивости, что в итоге позволило бы расширить противоопухолевые свойства препарата.

Для данных целей на основании стимулирования цитотоксической противоопухолевой активности в опухолевых клетках, экспрессирующих фенотип множественной лекарственной устойчивости был синтезирован новый таксан XRP6258 (кабазитаксел). Данный препарат продемонстрировал более эффективное проникновение через гематоэнцефалический барьер по сравнению с паклитакселем и доцетакселем [27, 28].

Цитотоксическую активность XRP6258 сравнивали с активностью доцетаксела в ряде линий клеток мыши и человека: он показал мощную противоопухолевую активность, сравнимую с активностью доцетаксела. Однако новый таксан был более активен, чем доцетаксел, в широком спектре линий раковых клеток с приобретенной устойчивостью к доцетакселу из-за сверхэкспрессии Р-гликопротеина [27]. В некоторых исследованиях этот агент показал более высокую цитотоксичность относительно доцетаксела в линии клеток аденокарциномы толстой кишки человека, которые проявляют врожденную устойчивость к таксанам [29].

Кроме того, XRP6258 (кабазитаксел) продемонстрировал широкий спектр противоопухолевой активности на имплантированных ксенотрансплантатах у человека и мышей. При этом высокая скорость полной прогрессии наблюдалась в 8 из 9 линий опухолевых клеток человека: ободочной кишки, легкого, поджелудочной железы, плоскоклеточного рака, рака простаты и глиобластом [27].

После прогрессирования заболевания пациенты получают химиотерапию доцетакселем в комбинации с преднизолоном в качестве 2-й линии. После доцетаксела оптимальная последовательность лекарственных препаратов у этой категории больных неясна, поскольку для этих целей в настоящее время доступны следующие варианты: кабазитаксел, препараты направленного действия на рецепторы андрогенов, а также радий 223 [5, 6].

Кабазитаксел – это новый тубулинсвязывающий таксан II поколения с установленной противоопухолевой активностью при образованиях, устойчивых к доцетакселу. На данный момент остается неисследованным вопрос о том, обеспечивает ли лучший клинический эффект переход на 2-ю линию химиотерапии с применением кабазитаксела.

В литературе приводятся результаты ряда клинических исследований по применению кабазитаксела при лечении мКРППЖ в качестве терапии 2-й линии.

В большинстве доклинических исследований XRP6258 (кабазитаксела) показал такую же эффективность, как и доцетаксел, а также противоопухолевую активность на ксенотрансплантах, проявляющих первичную устойчивость к таксанам. Все это послужило основанием для проведения I фазы и фармакокинетического исследования [30].

В 2009 г. A. Miya и соавт. опубликовали результаты I фазы и фармакокинетического исследования нового таксана XRP6258 (кабазитаксела), вводимого пациентам с запущенными солидными злокачественными опухолями. Основные цели исследования заключались в следующем:

- определить токсичность, максимальную переносимую и рекомендуемую дозу для II фазы;
- охарактеризовать фармакокинетический профиль агента;
- получить предварительные доказательства противоопухолевой активности.

В исследование были включены 25 пациентов с запущенными солидными злокачественными опухолями. Больные получали в среднем по 4 курса препарата XRP6258 с 4 уровнями доз от 10 до 25 мг/м². Согласно полученным данным основной дозолимитирующей токсичностью была нейтропения, при этом тяжелая нейтропения отмечалась только при дозе 25 мг/м²; нейтропения 4-й степени наблюдалась в 42% оцениваемых курсов. Тромбоцитопения отмечалась только у 2 больных. При рекомендованном уровне 20 мг/м² нейтропения 4-й степени отмечена только в 4% циклов, что выгодно по отношению к другим таксанам. Задержка жидкости у больных отсутствовала. Что касается негематологической токсичности, отмечались тошнота (40%), рвота (16%), диарея (52%), нейротоксичность и утомляемость. Эти явления были расценены как 1–2-я степень тяжести. Клинически значимая нейротоксичность была незначительной. Несмотря на то, что премедикация не проводилась, тяжелые реакции гиперчувствительности не отмечались.

Фармакокинетический профиль препарата имеет линейную кинетику, схожую с профилем доцетаксела.

Объективный ответ на лечение в виде частичной регрессии опухоли отмечался у 2 пациентов с метастатическим раком предстательной железы, у 1 пациента был неподтвержденный и у 2 – незначительный ответ. Стабильное проявление заболевания как лучший ответ на протяжении более 4 мес имели 48% пациентов.

Что касается переносимости и профиля введения XRP6258 (кабазитаксела), то он представляется более выгодным по сравнению с доцетакселом и паклитакселом. Согласно результатам исследования введение препарата не требует премедикации, что обеспечивает значительное удобство и преимущества при приеме. При этом получен приемлемый профиль токсичности, включая управляемую гематологическую токсичность, а низкая частота развития задержки жидкости и алопеции создают более выгодные условия для препарата XRP6258 (кабазитаксел). Рекомендованная доза для II фазы составила 20 мг/м² [30].

Далее эффективность агента XRP6258 (кабазитаксела), таксана с низким сродством к Р-гликопротеину, оценена у больных таксан-резистентным метастатическим раком молочной железы. Открытое многоцентровое исследование II фазы проведено в 39 исследовательских центрах в Европе, Северной и Южной Америке с августа 2002 г. по январь 2005 г. Препарат вводили в дозе 20 мг/м² в виде часовой инфузии каждые 3 нед. Первичной конечной точкой была частота объективного ответа [31].

В исследование включен 71 пациент. Частота объективных ответов составила 14%. Из них полные ответы констатированы в 2 случаях, а частичные – в 8. У 27 (38%) больных отмечалась стабилизация процесса на протяжении более 3 мес (от 3,4 до 14,6 мес). Продолжительность ответа колебалась от 2,6 до 18,7 мес, в среднем – 7,6 мес. Медиана времени до прогрессирования составила 2,7 мес (95% доверительный

интервал – ДИ 1,45–4,07). При среднем сроке наблюдения 20 мес медиана ОБ равнялась 12,3 мес (95% ДИ 9,49–15,05).

Из нежелательных явлений 3–4-й степени чаще всего наблюдалась нейтропения – 73% и лейкопения – 55%, на долю фебрильной нейтропении приходилось всего 3%. Нечасто, менее чем в 5% случаев, встречались негематологические нежелательные явления [31].

Авторы пришли к выводу, что новый таксан XRP6258 (кабазитаксел) показал существенную эффективность и переносимость у пациентов с раком молочной железы, устойчивым к паклитакселу или доцетакселу. При этом профиль безопасности XRP6258 (кабазитаксел) был очень благоприятным [31].

В 2010 г. J. de Vono и соавт., а также S. Oudard и соавт. опубликовали результаты исследования TROPIC. Это рандомизированное открытое многоцентровое исследование III фазы было проведено с целью определить, улучшает ли кабазитаксел в комбинации с преднизолоном ОБ по сравнению с митоксантроном и преднизолоном при мКРППЖ с прогрессией во время или после лечения [5, 8, 32]. На основании результатов этого исследования кабазитаксел был одобрен FDA в июне 2010 г. в комбинации с преднизолоном для лечения пациентов с мКРППЖ, предлеченных доцетакселом [5].

В исследовании приняли участие 755 пациентов, из них 377 получали митоксантрон – 12 мг/м² в течение 10 циклов, а 378 – кабазитаксел по 25 мг/м² каждые 3 нед. Участники получали преднизон 10 мг/сут в обеих группах.

Первичной конечной точкой в исследовании была ОБ. Вторичные конечные точки включали ВБП, ответ ПСА, прогрессирование ПСА, частоту объективного ответа опухоли, ответ на боль, прогрессирование боли, время до прогрессирования опухоли и безопасность. Группы пациентов были хорошо сбалансированы по демографическим и базовым характеристикам.

Пациенты продемонстрировали высокую устойчивость к доцетакселу, при этом почти у 70% из них прогрессирование произошло в первые 3 мес по окончании лечения доцетакселом, а у 1/3 больных оно наступило в процессе терапии.

Важно, что около 25% больных в исследовании имели висцеральные метастазы с плохим прогнозом.

Согласно полученным результатам отмечалось значительное улучшение медианы ОБ у пациентов, получавших кабазитаксел: ее величина составила 15,1 мес (95% ДИ 14,1–16,3) по сравнению с группой митоксантрона, в которой она была равна 12,7 мес (95% ДИ 11,6–13,7; $p < 0,0001$). ОР смерти для пациентов в группе кабазитаксела относительно митоксантрона составило 0,7 (95% ДИ 0,59–0,83; $p < 0,00001$).

Применение кабазитаксела в 2 раза увеличило медиану ВБП – 2,8 мес (95% ДИ 2,4–3,0) относительно митоксантрона – 1,4 мес (95% ДИ 1,4–1,7; ОР 0,74, 0,64–0,86; $p < 0,0001$).

Преимущество режима кабазитаксела перед режимом митоксантрона также было очевидным и по другим показателям. Так, частота объективного ответа опухоли при применении кабазитаксела была в 3,3 раза выше, чем с митоксантроном. Это в полной мере относится и к частоте ответа ПСА и показывает превосходство кабазитаксела. При этом медиана до прогрессирования ПСА была в 2 раза больше (табл. 2).

Детальный анализ ОБ по подгруппам показал явное преимущество кабазитаксела перед митоксантроном. Сравнительный анализ выявил тенденцию к уменьшению выраженности боли к концу лечения у пациентов, получавших кабазитаксел, по сравнению с аналогичным показателем у митоксантрона [8].

Продолжительность лечения в исследовании TROPIC составила 10 циклов, однако в группе кабазитаксела в среднем больные получали препарат 6 циклов, а в группе митоксантрона – 4 цикла.

Наиболее распространенными нежелательными явлениями в этом исследовании были гематологические. Так, частота нейтропении при использовании кабазитаксела составила 94%, митоксантрона – 88%. Частота гематологических

нежелательных явлений 3-й степени и более была выше у пациентов, получающих кабазитаксел, – 82% против 58%. Применение кабазитаксела также увеличивает и частоту негематологических осложнений. Среди них 1-е место занимает диарея, на долю которой приходится 47 и 11% соответственно. Она чаще встречается у лиц старше 75 лет и у тех, кто получал лучевую терапию. Тошнота наблюдалась у 34 и 23% соответственно [5, 8, 32].

Результаты, полученные в исследовании TROPIC, показали, что кабазитаксел является первым препаратом, значительно продлевающим продолжительность жизни у пациентов с мКРППЖ с прогрессией после терапии на основе доцетаксела. Риск смерти снижался примерно на 30% по сравнению с митоксантроном. При этом преимущества кабазитаксела наблюдались в популяции пациентов, имеющих неблагоприятный прогноз и резистентность.

Дозы. Количество курсов. Последовательность применения

Проведенные ранее исследования рекомендовали применять кабазитаксел в дозе 20 мг/м² и 25 мг/м². Как известно, основной дозозимитирующей токсичностью препарата является нейтропения различной степени выраженности. Полученные предварительные данные предполагают, что более низкая доза агента может сопровождаться меньшей токсичностью [33]. Сводные результаты клинических исследований по безопасности кабазитаксела содержат сведения о том, что нейтропения 3–4-й степени встречается у 57,1% больных при введении препарата в дозе 20 мг/м² и в 82,1% – при дозе 25 мг/м² [34]. Предположение о возможности управления частотой развития нежелательных явлений в зависимости от дозы послужило основанием для проведения клинического исследования.

В рандомизированном открытом клиническом исследовании III фазы PROSELICA оценивалась не меньшая эффективность кабазитаксела в дозе 20 мг/м² по сравнению с 25 мг/м² у пациентов с мКРППЖ после приема доцетаксела. Всего в исследование были включены 1200 пациентов с мКРППЖ из 172 центров в 22 странах мира. Из них кабазитаксел в дозе 20 мг/м² получали 598 больных, а в дозе 25 мг/м² – 602. Исследование проводилось в период с апреля 2011 г. по декабрь 2013 г. Исходная база данных была хорошо сбалансирована между группами.

Первичной конечной точкой была ОВ. Вторичные конечные точки включали ВБП, ответ и прогрессирование опухоли, ответ и прогрессирование ПСА, болевой ответ и прогрессирование боли, качество жизни и безопасность [9].

Медиана ОВ для больных, получавших кабазитаксел в дозе 20 и 25 мг/м², составила 13,4 и 14,5 мес (ОР 1,024). Верхняя граница рисков составила 1,184 – меньше границы не меньшей эффективности 1,214. При оценке ОВ при вторичном анализе наблюдаемая медиана ОВ для пациентов с дозой 20 и 25 мг/м² составила 15,1 и 15,9 мес соответственно (табл. 3). Медиана ВБП составила 2,9 мес у больных, получавших кабазитаксел в дозе 20 мг/м², и 3,5 мес – в дозе 25 мг/м². Наиболее частотными показателями, характеризующими возврат заболевания, были прогрессирование ПСА, которое наблюдалось у 39,8% больных при дозе 20 мг/м² и у 34,7% – при дозе 25 мг/м², а также прогрессирование боли при дозах 20 и 25 мг/м², составлявшее 25,8 и 28,1% соответственно.

Оценка скорости ответа опухоли на лечение не выявила значительной разницы между пациентами, получавшими кабазитаксел в дозе 20 и 25 мг/м², показатели которых составили 18,5 и 23,4% для частичной регрессии ($p=0,1924$). Чаше всего выявлялась стабилизация процесса, которая составила 63,5 и 63,7% для пациентов обеих групп. Медиана времени до прогрессирования опухоли равнялась 9 мес для кабазитаксела в дозе 20 мг/м² и 9,3 – в дозе 25 мг/м².

Значимые различия наблюдались в пользу применения препарата в дозе 25 мг/м² по ответу на ПСА, составляя 42,9 и 29,5% при дозе 20 мг/м² ($p<0,001$). Медиана времени до прогрессирования ПСА была больше при дозе препарата 25 мг/м²

Таблица 2. Эффективность лечения мКРППЖ по данным клинического исследования TROPIC [8]
Table 2.

Конечные точки	Кабазитаксел	Митоксантрон	<i>p</i>
Медиана ОВ, мес	15,1	12,7	<0,0001
Медиана безрецидивной выживаемости, мес	2,8	1,4	<0,0001
Частота объективного ответа опухоли, %	14,4	4,4	<0,0005
Частота ответа по ПСА, %	39,2	17,8	<0,0002
Частота ответа на боль, %	9,2	7,7	0,63
Медиана до прогрессирования опухоли, мес	8,8	5,4	<0,0001
Медиана до прогрессирования ПСА, мес	6,4	3,1	<0,001

Таблица 3. Эффективность лечения по протоколу PROSELICA [9]
Table 3.

Показатели	Кабазитаксел	
	20 мг/м ²	25 мг/м ²
Медиана ОВ, мес	13,4	14,5
Медиана ВБП, мес	2,9	3,5
Ответ опухоли, %		
Частичная регрессия	18,5	23,4
Стабилизация	63,5	63,7
Прогрессирование	16,2	10,9
Медиана до прогрессирования опухоли, мес	9,0	9,3
Ответ на ПСА, %	29,5	42,9
Медиана времени до прогрессирования ПСА, мес	5,7	6,8
Ответ на боль	34,7	37,3
Время до прогрессирования боли, мес	6,2	6,4

относительно дозы 20 мг/м², составляя 6,8 мес против 5,7 мес соответственно. Медиана времени прогрессирования боли была равна 6,2 мес для пациентов с дозой кабазитаксела 20 мг/м² и 6,4 мес – с дозой 25 мг/м². Качество жизни, связанное со здоровьем, не различалось между этими группами.

Частота развития нежелательных явлений 3–4-й степени, возникающих в результате лечения, составила 39,7% при дозе 20 мг/м² и 54,5% при дозе 25 мг/м², причем нейтропения наблюдалась в 66,6% у больных при дозе 20 мг/м² и в 88,6% – при дозе 25 мг/м². Нейтропения 3-й степени и выше была констатирована в 41,8 и 73,3% наблюдений у пациентов при дозе 20 и 25 мг/м².

Наиболее частыми негематологическими нежелательными явлениями в обеих группах были диарея – 30,7 и 39,8% случаев, утомляемость – 24,7 и 27,1%, периферическая сенсорная нейропатия – 6,6 и 10,6% [9].

Результаты исследования PROSELICA дополнительно подтвердили эффективность кабазитаксела у пациентов с мКРППЖ, предлеченных доцетакселом [9].

Полученные данные предполагают, что пациенты могут достигать аналогичного клинического эффекта от кабазитаксела в дозе как 20, так и 25 мг/м². Вторичные конечные точки эффективности свидетельствовали в пользу дозового режима 25 мг/м². При уровне дозы 20 мг/м² наблюдалось меньше нежелательных явлений.

M. Shiota и соавт. (2019 г.) провели мультиинституциональное исследование по изучению и безопасности кабазитаксела после предшествующей химиотерапии доцетакселом более 10 циклов у пациентов с кастрационно-резистент-

ным раком. Исследуемая когорта представлена 63 больными КРРПЖ, которым проводилась терапия кабазитакселом после различного количества циклов доцетаксела в период 2014–2017 гг. Конечные точки включали онкологические исходы, нежелательные явления и анализ прогностических факторов.

Снижение уровня ПСА наблюдалось у 68,3% пациентов, из них у 25,4% получено снижение на 50% и более. Медиана ВБП, медиана выживаемости без неудач лечения и общая медиана составили 4,3, 4,1 и 9,0 мес соответственно. Установлено, что большее количество предшествующих циклов доцетаксела является общим благоприятным фактором для перечисленных показателей.

Изучение переносимости показало, что нейтропения 3-й степени и выше, фебрильная нейтропения и тяжелые негематологические нежелательные явления отмечались у 73, 33,3 и 28,3% пациентов соответственно. Применение более 10 циклов доцетаксела не приводит к увеличению частоты нежелательных явлений.

Авторы считают, что назначение более 10 циклов доцетаксела сопровождается улучшением результатов онкологического исхода и не увеличивает частоту нежелательных явлений [35].

Противоположного мнения придерживаются G. Pond и соавт. (2012 г.). Они провели ретроспективный анализ 2 клинических исследований с целью оценить связь между количеством циклов с доцетакселом и ОВ [36]. Для этого они осуществили сравнительный анализ результатов применения доцетаксела с преднизолоном у 332 пациентов, принимавших участие в исследовании TAX-327, где было предусмотрено до 10 циклов доцетаксела, и 220 пациентов, получавших препараты в аналогичном режиме в исследовании II фазы CS-205, где сравнивали эту схему плюс АТ-101 и доцетаксел плюс плацебо, а количество циклов доцетаксела позволяло проводить до 17. В исследование включались пациенты, которым было проведено 10 циклов доцетаксела в комбинации с преднизолоном.

Расчетная выживаемость через 6 и 12 мес после 10 циклов доцетаксела составила 92,2 и 74,6% по сравнению с 92,8 и 63,4% в CS-205.

Авторы показали, что продолжительность получения доцетаксела менее 10 циклов оказывает отрицательное влияние на снижение уровня ПСА. Они не обнаружили увеличения выживаемости в зависимости от количества циклов доцетаксела более 10.

В январе 2021 г. S. Kato и соавт. опубликовали результаты ретроспективного исследования, проведенного с целью оценки эффективности последовательной терапии доцетакселом с последующим введением кабазитаксела в зависимости от количества предшествующих циклов доцетаксела у пациентов с мКРРПЖ [37].

Это исследование проведено в Японии, оно включало 46 пациентов с мКРРПЖ в период с февраля 2015 г. по март 2019 г. Пациенты получали доцетаксел в дозе 40–75 мг/м² каждые 3–4 нед, кабазитаксел вводили в дозе 15–25 мг/м² через 3–4 нед. Доза и режим химиотерапии подвергались коррекции в зависимости от общего состояния и развития нежелательных явлений. Оба режима включали в себя применение преднизолона в суточной дозе 10 мг постоянно и проведение АДТ.

Пациенты были разделены на 2 группы, А и В, в зависимости от количества циклов доцетаксела. В группе А это количество колебалось от 3 до 5 (медиана – 4), а в группе В – от 9,5 до 28,5 (медиана – 16), различия между ними достоверны ($p < 0,001$). Висцеральные метастазы наблюдались у 21,7% пациентов. Время до наступления кастрационно-резистентной фазы после установления первоначального диагноза колебалась от 9 до 21,3 мес (медиана – 14,5). При этом данный показатель в группах А и В составил 11 и 15 мес соответственно ($p < 0,064$).

Первичными конечными точками были ОВ и ВБП. Вторичные конечные точки включали показатели снижения

уровня ПСА на 30 и 50% и более от исходного значения в начале химиотерапии.

Темпы снижения уровня ПСА более 30% и более 50% были в группе В по сравнению с 6 циклами доцетаксела, однако различия между ними не были статистически значимыми.

Медиана ОВ у всех пациентов после доцетаксела с последующим введением кабазитаксела составила 25,8 мес, а в группах А и В – 12,7 (95% ДИ 10,3–21,9) и 71 (95% ДИ 32,5–90,1; $p < 0,001$) мес соответственно.

Медиана ВБП у всех больных в последовательном режиме доцетаксел → кабазитаксел составила 6 мес. В группах А и В этот показатель был равен 3 (95% ДИ 2,3–3,8) и 12 (95% ДИ 8,3–15,8; $p < 0,001$) мес.

Медиана ОВ после индукции кабазитаксела для всей когорты больных составила 12,2 мес (95% ДИ 7,7–14,5), причем медиана ОВ в группе В (7 и более циклов) была значительно больше, чем в группе А (6 и менее циклов), – 16,4 и 7,7 мес соответственно ($p = 0,007$).

Медиана ВБП при индукции посредством введения кабазитаксела для всех больных была равна 0,8 мес (95% ДИ 0–3,0). В то же время этот показатель в группе В был значительно выше, чем в группе А, и составлял 2,1 мес против 0,4 мес ($p = 0,007$). Авторы пришли к выводу, что назначение 7 и более циклов доцетаксела с последующим введением кабазитаксела может улучшить как ОВ, так и ВБП у больных мКРРПЖ [37].

Появление новых лекарственных агентов, таких как абиратерон, энзалутамид, а также химиотерапевтического препарата кабазитаксела существенно улучшило ОВ у больных мКРРПЖ после наступления прогрессирования при лечении доцетакселом. На сегодняшний день рациональная комбинация и оптимальная последовательность их применения неясны. Имеющиеся в литературе данные весьма противоречивы.

В 2015 г. G. Sonpavde и соавт. опубликовали результаты ретроспективного анализа данных электронных историй болезни 350 пациентов с мКРРПЖ, получавших лечение в США в период с апреля 2011 г. по май 2012 г. Схемы лечения включали 2 или 3 препарата. На первом этапе назначали доцетаксел, а впоследствии при прогрессировании – кабазитаксел, абиратерон или их комбинацию в различной последовательности. При этом 52,3% больных получали доцетаксел и абиратерон, 15,4% – доцетаксел и кабазитаксел, 22% – доцетаксел, кабазитаксел и абиратерон, а 10% пациентов – последовательно доцетаксел, абиратерон, кабазитаксел. Многофакторный анализ показал, что последовательное применение 3 препаратов связано с улучшением ОВ по сравнению с применением 2 препаратов (ОР 0,21; 95% ДИ 0,092–0,476; $p = 0,0002$). При этом ОВ была значительно выше для схемы доцетаксел → кабазитаксел → абиратерон по сравнению с последовательностью доцетаксел → абиратерон → кабазитаксел (ОР 0,13; 95% ДИ 0,022–0,733; $p = 0,0210$).

Авторы считают, что применение 3 препаратов является оптимальной последовательностью при лечении мКРРПЖ [38].

Другая группа исследователей приводит весьма противоречивые результаты метаанализа 13 опубликованных ретроспективных клинических исследований, включающих 1016 пациентов с мКРРПЖ. Исследование показало, что пациенты лечились препаратами в последовательности доцетаксел → кабазитаксел → препараты, направленные на рецепторы андрогена; или доцетаксел → препараты, направленные на рецепторы андрогена, → кабазитаксел. При 1-м варианте лечения наблюдалась более высокая частота ОВ в 1-й год (составлявшая 76,4 и 61,3% соответственно), чем у тех, кто получал доцетаксел → препараты, направленные на рецепторы андрогена, → препараты, направленные на рецепторы андрогена. У таких пациентов она составила 28,5% [39]. Такая низкая выживаемость при этой последовательности обусловлена развитием перекрестной резистентности между препаратами, направленными на рецепторы андрогена [40].

Тем не менее авторы считают, что наибольшую выгоду можно ожидать от применения ингибиторов рецепторов андрогена после доцетаксела. Использование кабазитаксела предполагает возможное повышение ОВ.

А. Angelergues и соавт. (2018 г.) опубликовали результаты наблюдательного ретроспективного исследования по выявлению клинических факторов, влияющих на исходы, а также определение окончательной последовательности лечения больных мКРППЖ, которые получали кабазитаксел и/или ингибиторы рецепторов андрогена. В качестве терапии 1-й линии им проводилась химиотерапия доцетакселом одновременно с АДТ.

Основу исследования составили 574 пациента из Европейской ассоциации урологов, получавших лечение в период с августа 2012 г. по июль 2016 г. в 44 центрах во Франции, Испании, Великобритании, Греции, Польши и Турции. Это самая большая когорта больных мРППЖ, леченных с помощью кабазитаксела, в реальной практике, результаты которой опубликованы на данный момент. Прогрессирование заболевания наступало на фоне лечения доцетакселом или по окончании его. Кабазитаксел вводили в дозе 25 мг/м² каждые 3 нед в комбинации с преднизолом, а в 67,6% – с поддержкой гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующим фактором. В среднем пациенты получали по 7 циклов доцетаксела и по 6 – кабазитаксела.

Все больные были разделены на 3 группы в зависимости от последовательности применения лекарственных препаратов:

- 1-я группа: АДТ → доцетаксел → кабазитаксел (267 пациентов);
- 2-я группа: АДТ → доцетаксел → препараты, направленные на рецепторы андрогена, → кабазитаксел (183 пациентов);
- 3-я группа: АДТ → доцетаксел → кабазитаксел → препараты, направленные на рецепторы андрогена (124 пациента).

Проведенный многофакторный анализ показал, что длительность ответа при проведении АДТ 12 мес и менее, оценка по шкале Глиссона 8–10, клиническое прогрессирование и высокие уровни ПСА на этапе диагностики мКРППЖ были связаны с худшим прогнозом ОВ [7].

Медиана ОВ определялась по группам с момента постановки диагноза, начала инфузии 1-го цикла доцетаксела и 1-й инфузии кабазитаксела. Так, с момента постановки диагноза по группам эта медиана составила 38,3; 44,45 и 53,9 мес соответственно. Различия между 1 и 3-й группой статистически значимы. Согласно полученным данным ОВ больных мКРППЖ с увеличением количества применяемых препаратов возрастает. При этом последовательность АДТ → доцетаксел → кабазитаксел → препараты, направленные на рецепторы андрогенов, обеспечивает наибольшую пользу для ОВ (отношение опасности 0,65; 95% ДИ 0,45–0,96; $p=0,012$); табл. 4.

Эти данные поддерживают гипотезу, что такая последовательность с предварительной химиотерапией (доцетаксел + кабазитаксел) может способствовать лучшей эрадикации андрогенрецепторнезависимых летальных клонов в опухоли, что впоследствии делает более эффективным применение препаратов, направленных на рецепторы андрогена [41].

По данным авторов, медиана ОВ после 1 цикла кабазитаксела составила 14,3 мес. Этот показатель практически соответствует результатам исследования TROPIC, где он был равен 15,1 мес при дозе кабазитаксела 25 мг/м², и PROSELICA – 14,5 мес при дозе кабазитаксела 25 мг/м².

Авторы показали, что кабазитаксел продемонстрировал преимущество с точки зрения ОВ аналогично доцетакселу у пациентов, не получавших абиратерон и энзалутамид, а также сохранял при этом свою активность после их применения.

Эффективность и безопасность кабазитаксела по сравнению с ингибиторами пути рецепторов андрогена у пациентов с мКРППЖ, предлеченных доцетакселом, у которых на фоне приема ингибиторов рецепторов андрогена наблюдалось прогрессирование в течение 12 мес, неясны.

Таблица 4. Медиана ОВ при применении кабазитаксела в различной последовательности терапии мКРППЖ, мес [7]
Table 4.

Показатели	Группы			P
	1-я (n=267)	2-я (n=183)	3 (n=124)	
С момента постановки диагноза мКРППЖ	38,3 (32,2–32,7)	44,45 (40,8–49,7)	53,9 (40,5–60,20)	0,012
С 1-го цикла доцетаксела	30,1 (26,8–32,7)	37,1 (37,5–40,5)	40,1 (34,6–51,8)	0,002
С 1-го цикла кабазитаксела	12,7 (11,0–14,6)	12,9 (10,35–14,65)	22,7 (18,1–27,1)	0,001

В связи с этим было разработано и проведено многоцентровое рандомизированное открытое клиническое исследование (CARD) в 62 центрах в 13 европейских странах. Оно продолжалось с ноября 2015 г. по ноябрь 2018 г. В исследование включены 255 пациентов, которые распределены случайным образом для лечения кабазитакселом (129 больных) или ингибиторами пути рецепторов андрогена (абиратерон или энзалутамид) – 126 больных. Средний возраст больных составил 70 лет. Кабазитаксел назначали в дозе 25 мг/м² каждые 3 нед плюс преднизон ежедневно, а среди ингибиторов – 1000 мг абиратерона плюс преднизон ежедневно либо 160 мг энзалутамида в день. Первичной конечной точкой была ВБП заболевания на основе визуализации. Вторичные конечные точки включали ОВ, ВБП, реакцию ПСА, опухолевые и болевые реакции, первое появление симптоматического скелетного события и безопасность.

После среднего периода наблюдения 9,2 мес прогрессирование или смерть на основе визуализации были зарегистрированы у 73,6% пациентов, получающих кабазитаксел, и в 80,2% случаев в группе абиратерона или энзалутамида (ОР 0,54; 95% ДИ 0,40–0,73; $p<0,001$). Медиана ВБП по данным визуализации составила 8 мес для кабазитаксела и 3,7 мес – для ингибиторов пути рецептора андрогена. Медиана ОВ составила 13,6 мес в группе кабазитаксела относительно 11 мес у пациентов, получавших абиратерон и энзалутамид (ОР смерти 0,64; 95% ДИ 0,46–0,89; $p=0,008$).

Прогрессирование было отмечено у 111 (86%) больных на фоне приема кабазитаксела и у 115 (91,3%) пациентов в группе ингибиторов пути рецепторов андрогена. При этом медиана ВБП составила 4,4 мес в группе кабазитаксела и 2,7 мес у лиц, получающих ингибиторы пути рецепторов андрогена (ОР прогрессирования или смерти 0,52; 95% ДИ 0,40–0,68; $p<0,001$).

Снижение уровня ПСА не менее чем на 50% от исходного уровня выявлено у 35,7% больных, получающих кабазитаксел, и только у 13,5% пациентов в группе абиратерона и энзалутамида ($p<0,001$). Объективный ответ при применении кабазитаксела получен у 37% пациентов и в 12% у лиц, принимающих ингибиторы пути рецепторов андрогена ($p=0,004$). Медиана времени до симптоматического поражения костей скелета не была достигнута в группе кабазитаксела, а у лиц, принимающих абиратерон и энзалутамид, она составила 16,7 мес (ОР 0,59; 95% ДИ 0,35–1,01). В общей сложности симптоматическое поражение костей скелета через 18 мес отмечалось у 28,8% в группе кабазитаксела и 51,4% – в группе ингибиторов пути рецепторов андрогена.

В обеих группах отмечались нежелательные явления любой степени тяжести, они составляли 98,4% у пациентов, принимающих кабазитаксел, и у 94,4% пациентов, получающих абиратерон и энзалутамид. При этом частота серьезных нежелательных явлений была схожей как в группе кабазитаксела, так и в группе ингибиторов пути рецепторов андрогена, составляя 38,9 и 38,7% соответственно. Нежелательные явления 3-й степени и выше были констатированы у 56,3% при приеме кабазитаксела и у 52,4% больных, принимающих абиратерон и энзалутамид. Каких-либо новых неизвестных нежелательных явлений не отмечалось [10].

Таблица 5. Общая характеристика пациентов с мКРРПЖ [45]
Table 5.

Показатели	Моложе 75 лет	75 лет и старше
Висцеральные метастазы, %	28	25
Медиана возраста, лет	70	78
Радикальная простатэктомия, %	10	8,4
Лучевая терапия, %	12	20,8
Доцетаксел, количество циклов, медиана	7,5 (6–12)	7,5 (5–10)
Агенты, нацеленные на рецепторы андрогена, %	84	83,3
Время до развития кастрационной резистентности, медиана лет	1,21 (0,5–2,27)	1,68 (1,09–2,41)

Частота фебрильной нейтропении при дозе кабазитаксела 25 мг/м² была ниже в исследовании CARD, чем в исследовании TROPIC (8%) и PROSELICA (9,2%) и составляла 3,2%. Такая разница, вероятно всего, обусловлена применением гранулоцитарных колониестимулирующих факторов в исследовании CARD.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что кабазитаксел значительно улучшил ряд клинических исходов по сравнению с ингибиторами рецепторов андрогена у пациентов с мКРРПЖ, которые ранее получали доцетаксел и препараты, направленные на рецепторы андрогенов. Кабазитаксел значительно улучшил показатель ОБ и другие вторичные конечные точки.

Проведенные ранее ретроспективные исследования показали, что последовательность применения ингибиторов пути рецепторов андрогена может влиять на ВБП.

В марте 2021 г. Н. Suzuki и соавт. опубликовали результаты апостериорного анализа применения кабазитаксела в сравнении с абиратероном и энзалутамидом при мКРРПЖ в исследовании CARD, исключив при этом пациентов, получавших химиогормональную терапию при гормоночувствительном раке [42].

В основу анализа была положена критика результатов исследования CARD в Японии, суть которой заключалась в том, что в него были включены пациенты, получавшие комбинацию АДТ и доцетаксела по поводу мКРРПЖ а данная опция для лечения этого контингента больных в Японии не лицензирована [43].

Проведенный субанализ исключил из исследования CARD 33 пациента, которые лечились комбинацией АДТ и доцетаксела (n=32) или АДТ и абиратероном (n=1), оставив для анализа 217 больных. Из них 112 получали кабазитаксел, 52 – абиратерон и 53 – энзалутамид. Кабазитаксел вводился в дозе 25 мг/м² с интервалом 3 нед плюс преднизон, абиратерон – 1000 мг перорально плюс преднизон и энзалутамид (160 мг) плюс преднизон.

Среднее количество проведенных циклов было больше у лиц, получающих кабазитаксел, чем у получающих ингибиторы рецепторов андрогена, и составляло 7,4. Клинические исходы были в пользу кабазитаксела по сравнению с абиратероном или энзалутамидом. Медиана ВБП по визуализации (рентгенограммы) была значительно больше для кабазитаксела по сравнению с абиратероном или энзалутамидом – 8,2 и 3,4 мес соответственно (ОР 0,54, 95% ДИ 0,39–0,74; $p < 0,0001$).

Анализ последовательности применения лекарственных препаратов позволил установить следующее. Пациенты, получавшие сначала доцетаксел, затем ингибиторы рецепторов андрогена и кабазитаксел, имели большую длительность медианы ВБП относительно пациентов, у которых лечение начали с применения ингибиторов рецепторов андрогена, затем продолжили доцетакселом и кабазитакселом; медиана составляла 9,0 и 6,3 мес (ОР 2,08, 95% ДИ 1,33–3,24; $p = 0,001$).

Все вторичные конечные точки также свидетельствовали о преимуществе применения кабазитаксела по сравнению с абиратероном или энзалутамидом. Медиана ОБ была значительно больше при приеме кабазитаксела по сравнению с абиратероном или энзалутамидом – 13,9 мес против 11,8 мес (ОР 0,64, 95% ДИ 0,45–0,90; $p = 0,0102$). ВБП также была дольше при применении кабазитаксела относительно абиратерона или энзалутамида – 4,4 мес против 2,7 мес (ОР 0,55, 95% ДИ 0,41–0,74; $p = 0,01$).

Снижение уровня ПСА на 50% и более наблюдали у 37% больных в группе кабазитаксела и у 14,4% пациентов в группе абиратерона или энзалутамида ($p = 0,0006$). Частота объективного ответа опухоли констатирована у 38,9% получающих кабазитаксел и в 14,4% случаев при назначении абиратерона или энзалутамида ($p = 0,003$).

Частота возникновения серьезных нежелательных явлений любой степени была одинаковой для кабазитаксела (39,3%) и абиратерона или энзалутамида (37,1%).

Полученные данные показали, что кабазитаксел значительно улучшил онкологические исходы, включая ВБП на основе визуализации и ОБ по сравнению с абиратероном или энзалутамидом. Этот анализ подтверждает, что результаты исследования CARD могут быть применены к пациентам в Японии. Описанный вариант необходимо рассматривать как предпочтительный для лечения относительно абиратерона или энзалутамида у пациентов с мКРРПЖ, получавших ранее доцетаксел и ингибиторы пути рецептора андрогена.

Кабазитаксел у пожилых

В литературе существует мало данных по эффективности применения кабазитаксела у пожилых пациентов с КРРПЖ старше 75 лет. Проведенное проспективное исследование показало, что таксановая терапия 1-й линии при мКРРПЖ может принести пользу больным в возрасте 70 лет и старше по сравнению с теми, кто ее не получал [44].

Т. Matsumoto и соавт. в 2021 г. опубликовали результаты ретроспективного исследования по лечению кабазитакселом пожилых пациентов с кастрационно-резистентным раком предстательной железы. В исследование вошли 74 японских пациента, отобранных из 10 центров. Из них 50 были моложе 75 лет, а 24 – в возрасте 75 лет и старше [45].

В обеих группах наблюдалась сопоставимая частота висцеральных метастазов – 28 и 25% соответственно. Лечение кабазитакселом предшествовала различная первичная терапия: в частности, пациенты получали химиотерапию доцетакселом, при этом количество курсов варьировало от 5 до 12 циклов, составляя в среднем по 7,5 введений. Таргетные агенты, направленные на рецепторы андрогена, получали 84 и 83,3% больных соответственно. Медиана времени до развития кастрационной резистентности у лиц моложе 75 лет составила 1,21 год, а у пожилых пациентов – 1,68 года ($p < 0,12$). Кабазитаксел вводили в дозе 20–25 мг/м² каждые 3–4 нед. Все пациенты получали преднизолон в суточной дозе 10 мг (табл. 5).

Оценивали конечные точки: снижение ПСА, время до неэффективности лечения, ВБП, ОБ, а также профили безопасности.

Снижение уровня ПСА отмечалось у 55,8% молодых пациентов и у 79,2% пожилых. Интересно отметить, что 62,5% пациентов в возрасте 75 лет и старше достигли снижения уровня ПСА на 30% и более по сравнению с 32,6% больных моложе 75 лет ($p = 0,02$). Однако снижение уровня ПСА на 50% и более было одинаковым в обеих группах – 23,3 и 25%.

Медиана до неэффективности лечения, ВБП и ОБ у мужчин моложе 75 лет относительно лиц пожилого возраста составила 0,24 по сравнению с 0,33 года ($p = 0,53$); 0,23 относительно 0,43 года ($p = 0,32$) и 0,69 против 1,17 года ($p = 0,08$).

Что касается частоты гематологической токсичности, то нейтропения 3-й степени и более констатирована в обеих группах практически с одинаковой частотой и составила 72 и 75%. Фебрильная же нейтропения наблюдалась несколько чаще у лиц моложе 75 лет относительно пожилых пациентов – 34 и 25% соответственно ($p < 0,59$).

Негематологическая токсичность 3-й степени и выше наблюдалась с одинаковой частотой – 24 и 20,8%. В целом профили безопасности у лиц более молодых и пожилого возраста были сопоставимы [45].

Результаты этого исследования убедительно показали сопоставимую эффективность и безопасность применения кабазитаксела, а также выгодную пользу у пожилых больных 75 лет и старше с КРРПЖ по сравнению с молодыми пациентами.

Кабазитаксел и неблагоприятный прогноз

В ряде случаев у пациентов с мКРРПЖ есть неблагоприятные клинические признаки, прогнозирующие плохой исход. К ним относятся: наличие висцеральных метастазов, развитие резистентности к кастрации в течение 12 мес после хирургической или химической депривации, повышение лактатдегидрогеназы выше верхней границы нормы, ECOG 2, сывороточный альбумин ≤ 4 г/дл, щелочная фосфатаза выше верхней границы нормы [46, 47].

Соматические мутации в ряде генов усугубляют плохой прогноз и ответную реакцию на применение препаратов, направленных на рецепторы андрогена, однако они не препятствуют ответу на химиотерапию на основе таксанов [48, 49].

В клиническом рандомизированном контролируемом исследовании III фазы AFFIRM по применению энзалутамида у больных КРРПЖ с метастазами в печень и/или легкие не получено различий в ВБП по рентгенологическим данным между группами с энзалутамидом и плацебо. Медиана при этом составила 1,9 и 2,7 мес соответственно (ОР 1,04, 95% ДИ 0,57–1,87) [50].

Аналогичные результаты представлены в клиническом исследовании PREVAIL по лечению мКРРПЖ с висцеральными метастазами. Они также не показали различий в ВБП по радиологическим данным при применении энзалутамида [51].

В 2018 г. в журнале «Европейская урология» («European Urology») были опубликованы консенсусные рекомендации по лечению мКРРПЖ с плохим прогнозом, в которых содержится информация о необходимости применения в качестве терапии 1-й линии таксанов по сравнению с препаратами, направленными на рецепторы андрогена [52].

В июле 2021 г. в «Анналах онкологии» («Annals of Oncology») М. Annala и соавт. представили результаты многоцентрового рандомизированного открытого исследования II фазы по применению кабазитаксела по сравнению с абиратероном или энзалутамидом при мКРРПЖ с неблагоприятным прогнозом (NCT02254785). Исследование проведено в 15 центрах Канады и Австралии. Метастатический характер заболевания подтверждался с помощью компьютерной томографии и/или остеосцинтиграфии, а резистентность к кастрации – как рентгенологическое прогрессирование и/или повышение уровня ПСА, несмотря на кастрационный уровень тестостерона в крови [53].

Неблагоприятный прогноз заболевания определялся одним из следующих факторов: наличие метастазов в печени, легких, развитие кастрационной резистентности с момента метастазирования в течение 12 мес от начала АДТ, а также присутствие по крайней мере 4 из следующих 6 факторов: концентрация лактатдегидрогеназы выше верхнего уровня нормы, ECOG 0–1, уровень щелочной фосфатазы выше верхней границы нормы, сывороточный альбумин $\leq 4,0$ г/дл, менее 36 мес от начала терапии по депривации андрогенов до включения в исследование.

Рандомизация случайная в соотношении 1:1. Пациентам группы А назначали кабазитаксел в дозе 25 мг/м² в виде однократовой инфузии каждые 3 нед в комбинации с преднизоном 10 мг/сут. Представители группы В получали либо энзалутамид 160 мг перорально, либо абиратерон 1000 мг перорально и преднизон 10 мг/сут на усмотрение исследователя. Лечение продолжалось до прогрессирования заболевания, неприемлемой токсичности или отзыва больным информированного согласия.

Таблица 6. Характеристика пациентов, участвовавших в исследовании NCT02254785 [53]
Table 6.

Критерии	Группа А	Группа В
Медиана возраста, лет	68,0	67,5
Медиана ПСА, нг/мл	18,7	39,4
ECOG 0–1, абс. (%)	41 (91)	48 (96)
Метастазы в кости, абс. (%)	36 (80)	44 (88)
Метастазы в легкие, абс. (%)	11 (24)	12 (24)
Метастазы в печень, абс. (%)	5 (11)	12 (24)
Резистентность к кастрации в течении 12 мес с начала АДТ, абс. (%)	41 (91)	42 (84)
Доцетаксел при метастатическом гормоночувствительном раке простаты, абс. (%)	13 (29)	12 (24)
Доцетаксел при метастатическом гормонорезистентном раке простаты, абс. (%)	12 (27)	14 (28)

Первичными конечными точками были степень клинической пользы терапии 1-й линии, которая определялась как снижение уровня ПСА на 50% и более от исходного уровня, измеряемый рентгенологический ответ любой продолжительности или стабилизация процесса в течение 12 нед и более при отсутствии других показателей прогрессирования. Вторичными конечными точками для терапии 1-й линии были: продолжительность терапии, определяемая как время от рандомизации до прекращения лечения по любой причине, время до прогрессирования ПСА, время до любого прогрессирования и ВБП, ОВ, безопасность и токсичность, а также доля пациентов, подходящих для терапии 2-й линии, и доля пациентов, получавших терапию 2-й линии в рамках исследования.

Исследование продолжалось с ноября 2014 г. по декабрь 2017 г. Всего в него были включены 95 пациентов, из которых 45 получали кабазитаксел и 50 принимали ингибиторы пути рецепторов андрогена, причем 27 из них получали абиратерон, а 23 – энзалутамид.

Среди пациентов, участвовавших в исследовании, 25 больных из группы А и 26 из группы В получали доцетаксел при метастатическом гормоночувствительном, а впоследствии – при метастатическом гормонорезистентном раке предстательной железы. Метастазы в печень в 2,2 раза чаще наблюдались в группе В. По критериям включения пациенты обеих групп практически были сбалансированы, а имеющиеся незначительные различия – недостоверны (табл. 6).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что показатели клинической пользы 1-й линии (первичная конечная точка) были достоверно выше при применении кабазитаксела по сравнению с ингибиторами рецепторов андрогена – 80 и 62 % соответственно ($p=0,039$).

Доля больных, у которых наблюдалось стабильное течение заболевания на протяжении более 12 нед, составила 75% при инфузии кабазитаксела и 56% – при использовании ингибиторов рецепторов андрогена ($p=0,083$).

Не отмечалось различий по частоте ответа по рентгенограммам (22% против 21%) и снижения уровня ПСА на 50% и более (57% против 54%). Разницы во времени до прогрессирования, времени прогрессирования по ПСА, а также ВБП при терапии 1-й линии между группами не наблюдалось.

Анализ ОВ позволил выявить тенденцию к увеличению ее у пациентов, получавших кабазитаксел, по сравнению с группой, принимавшей ингибиторы рецепторов андрогена. Медиана при этом составила 37 и 15,5 мес соответственно (ОР=0,58; $p=0,073$), т.е. различия недостоверны. Аналогичная тенденция отмечалась и по времени до прогрессирования, при этом медиана при применении кабазитаксела составила 5,3 мес, а при назначении ингибиторов пути рецепторов андрогена – 2,8 мес (ОР=0,87; $p=0,52$); табл. 7.

Таблица 7. Клиническая эффективность терапии 1-й линии исследования NCT02254785 [53]
Table 7.

Критерии	Группа А	Группа В	<i>p</i>
Показатель клинической пользы, %	80	62	0,039
Стабильное заболевание ≥ 12 нед, %	75	56	0,083
Медиана ОВ, мес	37	15,5	0,073
Медиана времени до прогрессирования, мес	5,3	2,8	0,52
Частота ответа по рентгенограммам, %	22	21	1,0
Частота ответа по ПСА $\geq 50\%$, %	57	54	0,84
Снижение дозы препаратов, %	24	6	0,018

Наиболее частым нежелательным явлением 3-й степени тяжести и выше была нейтропения, которая наблюдалась у 32% пациентов при приеме кабазитаксела (группа А) и отсутствовала в группе В. Диарея, инфекции и утомляемость в группе А наблюдались в 9, 9 и 7% случаев соответственно, в группе В – в 0, 0 и 5% соответственно. Побочные эффекты, связанные с кабазитакселем, послужили причиной прекращения лечения в 11% случаев, чего не наблюдалось в группе В. Снижение дозы потребовалось у 24% пациентов, получавших кабазитаксел, и у 6% больных при приеме ингибиторов рецепторов андрогена. Продолжительность терапии 1-й линии составила 6,6 мес для кабазитаксела и 5,5 – для препаратов, направленных на рецепторы андрогена.

Весьма интересные данные получены при оценке исследовательских конечных точек. Так, в момент отсечения 56% пациентов из группы кабазитаксела и 60% получавших ингибиторы путей рецепторов андрогена перешли на противоположную терапию. При этом показатель клинической пользы для 2-й линии составил 63% для кабазитаксела и 54% – для ингибиторов рецепторов андрогена ($p=0,58$). Стабильное течение заболевания 12 нед и более у больных, получавших 2-ю линию терапии, было равно 63 и 42% в группах А и В соответственно ($p=0,17$).

Полученные результаты исследования показали более высокий уровень клинической пользы у пациентов с мКРРПЖ с неблагоприятным прогнозом при применении кабазитаксела в 1-й линии. У них также наблюдалась тенденция к существенно более длительной общей продолжительности жизни.

Интересно отметить, что частота объективного ответа по ПСА была достаточно высокой и одинаковой в обеих группах. Такой факт указывает на то, что пациенты с плохим прогнозом могут получать пользу от применения ингибиторов рецепторов андрогена; это указывает на необходимость терапии данных пациентов как кабазитакселем, так и ингибиторами рецепторов андрогена [53].

Несколько ранее опубликованы результаты открытого многоцентрового исследования II фазы OSTRICH по лечению мКРРПЖ с неблагоприятным прогнозом при прогрессировании после применения доцетаксела. К факторам неблагоприятного прогноза были отнесены метастазы в печень, развитие кастрационной резистентности в течение 12 мес с момента начала АДТ, прогрессирование в течение 6 мес по завершении приема доцетаксела, статус ECOG 0–2, содержание тестостерона в крови менее 50 нг/дл.

После включения в исследование пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 между инфузией кабазитаксела в дозе 25 мг/м² каждые 3 нед в комбинации с преднизолоном и ингибиторами путей рецепторов андрогена – абиратероном 1000 мг плюс преднизон или энзалутамид

160 мг. Первичной конечной точкой было определение уровня клинической пользы. Он включал в себя отсутствие лучевой терапии, увеличение ECOG >2, отсутствие изменения терапии, а также радиологического прогрессирования через 12 нед.

В исследование были включены 106 пациентов, по 53 в каждую группу, медиана возраста составила 70 лет. ECOG 0–1 наблюдался у 93% пациентов, а ECOG 2 – только в 7% случаев. Из них 34% больных получали доцетаксел на этапе гормоночувствительного метастатического рака, а 39% пациентов ранее получали препараты, направленные на рецепторы андрогена. Уже через 12 нед 60% из группы пациентов, получавших кабазитаксел и 51% больных, принимавших ингибиторы рецепторов андрогена, имели клиническое улучшение ($p=0,50$). По окончании 12 нед у 88% пациентов в группе кабазитаксела и у 67% в группе препаратов, направленных на рецепторы андрогена, отсутствовали радиологические признаки прогрессирования, различия между ними статистически значимы ($p=0,046$). После среднего периода наблюдения (16,4 мес) снижение уровня ПСА 50% и более наблюдалось у 23% получавших кабазитаксел и у 49% получавших ингибиторы путей рецепторов андрогена ($p=0,008$).

Медиана выживаемости без радиологического прогрессирования составила 6 мес при инфузии кабазитаксела и 5,8 – при приеме препаратов, направленных на рецепторы андрогена ($p=0,5$).

Медиана ОВ в группах кабазитаксела и препаратов, направленных на рецепторы андрогена, составила в среднем 15,3 и 13,8 мес соответственно ($p=0,8$).

Нежелательные явления 3-й степени и выше относительно чаще наблюдались у больных при приеме кабазитаксела, составляя 29% по сравнению с пациентами, принимавшими ингибиторы рецепторов андрогена, – 15% [54, 55].

Полученные результаты свидетельствуют об отсутствии значимых различий при применении кабазитаксела и ингибиторов рецепторов андрогена по критерию клинической пользы у пациентов с мКРРПЖ с неблагоприятным прогнозом. Тем не менее через 12 нед у достоверно большего числа больных в группе кабазитаксела не отмечалось радиологического прогрессирования [54, 55].

Заключение

Кабазитаксел является новым таксаном с уникальным механизмом действия, показывающим высокую противоопухолевую активность при мКРРПЖ в условиях прогрессирования на фоне лечения доцетакселем и/или ингибиторами рецепторов андрогена. Клиническая эффективность кабазитаксела в терапии 1-й линии мКРРПЖ после доцетаксела выше, чем эффективность препаратов, направленных на рецепторы андрогена, – абиратерона и энзалутамида. У пожилых пациентов старше 75 лет использование кабазитаксела является эффективной и безопасной опцией при мКРРПЖ. В исследованиях *in vivo* показано отсутствие перекрестной резистентности у кабазитаксела к ингибиторам рецепторов андрогена.

При лечении мКРРПЖ наибольшей клинической выгодой обладает определенная последовательность опций: АДТ → доцетаксел → кабазитаксел → ингибиторы рецепторов андрогена. При других вариантах кабазитаксел проявляет меньшую эффективность.

Кабазитаксел показал клиническую эффективность у пациентов с неблагоприятным прогнозом. Препарат также продемонстрировал благоприятный профиль безопасности при применении в любых последовательностях.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declares no conflict of interest.

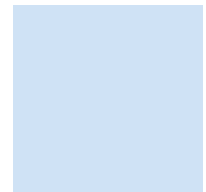
ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Shiota M, Eto M. Current status of primary pharmacotherapy and future perspectives toward upfront therapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *Int J Urol*. 2016;23(5):360-9.
- Sathianathan NJ, Koschel S, Thangasamy IA, et al. Indirect comparisons of efficacy between combination approaches in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Eur Urol*. 2020;77:365-72. DOI:10.1016/j.eururo.2019.09.004
- Harris WP, Mostaghel EA, Nelson PS, Montgomery B. Androgen deprivation therapy: progress in understanding mechanisms of resistance and optimizing androgen depletion. *Nat Clin Pract Urol*. 2009;6(2):76-85.
- Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med*. 2004;351(15):1502-12.
- De Bono JS, 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(9794):1147-54.
- 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.
- Angelergues A, Efstathiou E, Gyftaki R, et al. Results of the FLAC European Database of metastatic castration-resistant prostate cancer patients treated with docetaxel, cabazitaxel, and androgen receptor-targeted agents. *Clin Genitourin Cancer*. 2018;16(4):e777-e784.
- Oudard S. TROPIC: Phase III trial of cabazitaxel for the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer. *Future Oncol*. 2011;7(4):497-506.
- Eisenberger M, Hardy-Bessard AC, Kim CS, et al. Phase III Study Comparing a Reduced Dose of Cabazitaxel (20 mg/m²) and the Currently Approved Dose (25 mg/m²) in Postdocetaxel Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer – PROSELICA. *J Clin Oncol*. 2017;35(28):3198-206.
- De Wit R, de Bono J, Sternberg CN, et al.; CARD Investigators. Cabazitaxel versus Abiraterone or Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2019;381:2506-18. DOI:10.1056/NEJMoa1911206
- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209-49. DOI:10.3322/caac.21660
- Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020 [Sostoianie onkologicheskoi pomoshchi naseleniiu Rossii v 2019 godu. Pod red. AD Kaprina, VV Starinskogo, AO Shakhzadovoi. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU "NMITs radiologii" Minzdrava Rossii, 2020 (in Russian)].
- Shore N, Oliver L, Shui I, et al. Systematic Literature Review of the Epidemiology of Advanced Prostate Cancer and Associated Homologous Recombination Repair Gene Alterations. *J Urol*. 2021;205(4):977-86. DOI:10.1097/JU.0000000000001570
- Scher HI, Solo K, Valant J, et al. Prevalence of prostate cancer clinical states and mortality in the United States: estimates using a dynamic progression model. *PLoS One*. 2015;10:e0139440.
- Morgan C, McEwan P, Chamberlain G, et al. PCN17 castration-resistant prostate cancer (CRPC): A UK epidemiology study. *Value in Health*. 2010;13:A26. DOI:10.1016/S1098-3015(10)72108-2/
- Fuld AD, Young-Xu Y, Li S, et al. Predictors of overall survival (OS) in veterans with non-metastatic castration resistant prostate cancer (nmCRPC). *J Clin Oncol. Conf. suppl.*, 2018; p. 36. DOI:10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.e17057
- Hirst CJ, Cabrera C, Kirby M. Epidemiology of castration resistant prostate cancer: A longitudinal analysis using a UK primary care database. *Cancer Epidemiol*. 2012;36:e349.
- Saad F, Mehra M, Small EJ, et al. A population-based study of the association of prostate-specific antigen doubling time (PSADT) with metastasis-free survival (MFS) and overall survival (OS) in nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (NMCRPC) patients (PTS). *J Urol*. 2018;199:e229. DOI:10.1016/j.juro.2018.02.614
- Parihar N. The global forecast of prostate cancer drug-treatable populations eligible for targeted anticancer therapies (2017–2027). *Ann Oncol*. 2018;29 (Suppl. 3):iii30. DOI:10.1093/annonc/mdy047.080/
- Berthold DR, Pond GR, 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.
- Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med*. 2004;351(15):1513-20.
- Sternberg CN, Petrylak DP, Sartor O, et al. Multinational, double-blind, Phase III study of prednisone and either satraplatin or placebo in patients with castration-resistant prostate cancer progressing after prior chemotherapy: the SPARC trial. *J Clin Oncol*. 2009;27(32):5431-8.
- Oudard S, Banu E, Medioni J, et al. What is the real impact of bone pain on survival in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer treated with docetaxel? *BJU Int*. 2009;103(12):1641-6.
- Oudard S, Banu E, Scotte F, et al. Prostatespecific antigen doubling time before onset of chemotherapy as a predictor of survival for hormone-refractory prostate cancer patients. *Ann Oncol*. 2007;18(11):1828-33.
- Rowinsky EK, Tolcher AW. Antimicrotubule agents. In: Cancer: principle and practice of oncology. Ed. DeVita V, Hellman S, Rosenberg SA. Philadelphia (PA): Lippincott, Williams and Wilkins, 2001; p. 431-51.
- Lockhart AC, Tirona RG, Kim RB. Pharmacogenetics of ATP-binding cassette transporters in cancer and chemotherapy. *Mol Cancer Ther*. 2003;2:685-98.
- Sanofi-aventis. XRP6258 investigator's brochure. Antony (France): Sanofi-aventis, 2000.
- Bart J, Groen HJ, Hendrikse NH, et al. The blood-brain barrier and oncology: new insights into function and modulation. *Cancer Treat Rev*. 2000;26:449-62.
- Hunter J, Jepson MA, Tsuruo T, et al. Functional expression of P-glycoprotein in apical membranes of human intestinal Caco-2 cells. Kinetics of vinblastine secretion and interaction with modulators. *J Biol Chem*. 1993;268:14991-7.
- Mita AC, Denis LJ, Rowinsky EK, et al. Phase I and Pharmacokinetic Study of XRP6258 (RPR 116258A), a Novel Taxane, Administered as a 1-Hour Infusion Every 3 Weeks in Patients with Advanced Solid Tumors. *Clin Cancer Res*. 2009;15(2):723-30. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-08-0596
- Pivot X, Koralewski P, Hidalgo JL, et al. A multicenter phase II study of XRP6258 administered as a 1-h i.v. infusion every 3 weeks in taxane-resistant metastatic breast cancer patients. *Ann Oncol*. 2008;19(9):1547-52. DOI:10.1093/annonc/mdn171
- Oudard SM, de Bono JS, Ozguroglu M, et al. Cabazitaxel plus prednisone/prednisolone significantly increases overall survival compared to mitoxantrone plus prednisone/prednisolone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) previously treated with docetaxel: final results with updated overall survival of a multinational Phase III trial (TROPIC). *Ann Oncol*. 2010;21 (Suppl. 8):VIII271.
- Schweizer MT, Antonarakis ES. Chemotherapy and its evolving role in the management of advanced prostate cancer. *Asian J Androl*. 2014;16:334-40.
- Center for Drug Evaluation and Research: NDA 20-1023 review: Cabazitaxel. Updated 2016. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2010/201023s000Approv.pdf. Accessed: 23.06.2021
- Shiota M, Nakamura M, Yokomizo A, et al. Efficacy and safety of cabazitaxel for castration-resistant prostate cancer in patients with > 10 cycles of docetaxel chemotherapy: a multi-institutional study. *Med Oncol*. 2019;36(4):32. DOI:10.1007/s12032-019-1257-1
- Pond GR, Armstrong AJ, Wood BA, et al. Evaluating the Value of Number of Cycles of Docetaxel and Prednisone in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2012;61(2):363-9. DOI:10.1016/j.eururo.2011.06.034
- Kato S, Takai M, linuma K, et al. Sequential Docetaxel in ≥7 Cycles Followed by Cabazitaxel Improves Oncological Outcomes in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Scientific World Journal*. 2021. Available at: <https://www.hindawi.com/journals/tswj/2021/8824140/>. Accessed: 27.06.2021
- 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;13:309-18.
- 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;96:498-506.
- Van Soest RJ, van Royen ME, de Morree ES, et al. Cross-resistance between taxanes and new hormonal agents abiraterone and enzalutamide may affect drug sequence choices in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur J Cancer*. 2013;49:3821-30.
- Fitzpatrick JM, de Wit R. Taxane mechanisms of action: potential implications for treatment sequencing in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol*. 2014;65:1198-204.
- Suzuki H, Castellano D, de Bono J, et al. Cabazitaxel versus abiraterone or enzalutamide in metastatic castration-resistant prostate cancer: post hoc analysis of the CARD study excluding chemohormonal therapy for castrate-naïve disease. *Jpn J Clin Oncol*. 2021;51(8):1287-97. DOI:10.1093/jjco/hyab028
- Suzuki H, Shin T, Fukasawa S, et al. Efficacy and safety of abiraterone acetate plus prednisone in Japanese patients with newly diagnosed, metastatic

- hormone-naïve prostate cancer: final subgroup analysis of LATITUDE, a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Jpn J Clin Oncol.* 2020;50:810-20.
44. Droz JP, Efstathiou E, Yildirim A, et al. First-line treatment in senior adults with metastatic castration-resistant prostate cancer: A prospective international registry. *Urol Oncol.* 2016;34(5):234.e21-9.
 45. Matsumoto T, Shiota M, Nakamura M, et al. Efficacy and safety of cabazitaxel therapy in elderly (≥ 75 years) patients with castration-resistant prostate cancer: A multiinstitutional study. *Prostate Int.* 2021;9(2):96-100.
 46. Armstrong AJ, Lin P, Higano CS, et al. Development and validation of a prognostic model for overall survival in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Ann Oncol.* 2018;29:2200-7.
 47. Khalaf DJ, Avilés CM, Azad AA, et al. A prognostic model for stratifying clinical outcomes in chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer patients treated with abiraterone acetate. *Can Urol Assoc J.* 2018;12:E47-E52.
 48. Abida W, Cyrta J, Heller G, et al. Genomic correlates of clinical outcome in advanced prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2019;116:11428-36.
 49. Corn PG, Heath EI, Zurita A, et al. Cabazitaxel plus carboplatin for the treatment of men with metastatic castration-resistant prostate cancers: a randomised, open-label, phase 1–2 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(10):1432-43.
 50. Loriot Y, Fizazi K, de Bono JS, et al. Enzalutamide in castration-resistant prostate cancer patients with visceral disease in the liver and/or lung: outcomes from the randomized controlled phase 3 AFFIRM trial. *Cancer.* 2017;123(2):253-62.
 51. Alumkal JJ, Chowdhury S, Loriot Y, et al. Effect of visceral disease site on outcomes in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with Enzalutamide in the PREVAIL trial. *Clin Genitourin Cancer.* 2017;15(5):610-17.e3.
 52. Gillessen S, Attard G, Beer TM, et al. Management of patients with advanced prostate cancer: the report of the advanced prostate cancer consensus conference APCCC 2017. *Eur Urol.* 2018;73(2):178-211.
 53. Annala M, Fu S, Bacon JW, et al. Cabazitaxel versus abiraterone or enzalutamide in poor prognosis metastatic castration-resistant prostate cancer: a multicentre, randomised, open-label, phase II trial. *Ann Oncol.* 2021;32(7):896-905. DOI:10.1016/j.annonc.2021.03.205.
 54. Van der Zande K, van der Noort V, Busard M, et al. First results from a randomized phase II study of cabazitaxel (CBZ) versus an androgen receptor targeted agent (ARTA) in patients with poor-prognosis castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *J Clin Oncol.* 2021;39(15, Suppl.):5059. DOI:10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.5059
 55. Wallis CJD. First Results from a Randomized Phase II Study of Cabazitaxel vs an Androgen Receptor Targeted Agent in Patients with Poor-Prognosis Castration-Resistant Prostate Cancer. at the 2021 American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting #ASCO21. June, 4–8, 2021.

Статья поступила в редакцию / The article received: 04.08.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication:



OMNIDOCTOR.RU