

Кастрационно-резистентный рак предстательной железы, возможности комбинированной терапии с использованием ингибиторов андрогенного сигнала

Заболеваемость и смертность при РПЖ в мире

- РПЖ занимает 2-е место в структуре онкологической заболеваемости мужского населения в мире.
- В экономически высокоразвитых странах смертность в 4,5 раза <, чем заболеваемость.
- В странах Восточной Европы смертность в 3 раза <, чем заболеваемость.

GLOBOCAN 2018

Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2018 г. (заболеваемость и смертность). Москва, 2019 г.

Смертность мужчин от РПЖ в РФ продолжает ↑: абсолютное число умерших от РПЖ в 2008 г. – 9452 человек, в 2018 г. – 13007.

Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2019 г. (заболеваемость и смертность). Москва, 2020 г.

В 2019 г. в РФ по показателю заболеваемости РПЖ остается на 5-м месте, по показателю смертности переместился на 6-е место.

Scher HI, Solo K, Valant J, Todd MB, Mehra M. Prevalence of Prostate Cancer Clinical States and Mortality in the United States: Estimates Using a Dynamic Progression Model. PLoS One. 2015 Oct 13;10(10): e0139440

Согласно результатам отдельного анализа SEER, общая смертность у пациентов с мКРРПЖ в 3,5 раза ↑, чем у пациентов с мГЧРПЖ.

мКРРПЖ – метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы,
мГЧРПЖ – метастатический гормоночувствительный рак предстательной железы

КРРПЖ в РФ

- 258 794 пациента с РПЖ в РФ на конец 2019 г.¹
- У 10-20% развивается КРРПЖ в течение ~ 5 лет.²⁻⁵
- 15% пациентов имеют неметастатический КРРПЖ.⁶
- 85% имеют метастазы (МТС) в момент постановки диагноза КРРПЖ.

1. Каприн А.Д. и соавт. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. Москва, 2020 г.

2. Alemayehu B et al. Economic burden and healthcare utilization associated with castration-resistant prostate cancer in a commercial and Medicare Advantage US patient population. J Med Econ. 2010;13(2):351-61

3. Cabrera C et al. Co-morbidity among hormone resistant prostate cancer patients in the US. Pharmacoepidemiol Drug Safety 2010; 19(A615): S1-S347

4. Morgan C et al. Castration-resistant prostate cancer (CRPC): a UK epidemiology study. Value Health 2010; 13: A26

5. Bianco FJ Jr et al. Ten-year survival after radical prostatectomy: specimen Gleason score is the predictor in organ-confined prostate cancer. Clin Prostate Cancer 2003; 1: 242-247

6. Smith MR et al. Natural history of rising serum prostate-specific antigen in men with castrate nonmetastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2918-2925

Последовательность терапии при КРРПЖ

(препараты для лечения КРРПЖ в клинических рекомендациях МЗ РФ)

Неметастатический	Метастатический (симптомы есть/нет), 1-я линия	Метастатический, 2+ линия
Энзалутамид Апалутамид	Энзалутамид Абиратерон Доцетаксел	Энзалутамид (после ХТ) Доцетаксел (после НГП) Абиратерон (после ХТ) Кабазитаксел (после ХТ) Радий-223 (только костные мтс) Олапариб (после НГП при наличии BRCA мутации)

НГП - новые гормональные препараты

Lorente D, Mateo J, Perez-Lopez R, de Bono JS, Attard G. Sequencing of agents in castration-resistant prostate cancer. *Lancet Oncol*. 2015 Jun;16(6):e279-92

Энзалутамид (Кстанди®) имеет широкие показания к применению и может использоваться на различных этапах лечения КРРПЖ.

Для лечения КРРПЖ должны применяться препараты, которые ↑ общую выживаемость (ОВ) и улучшают качество жизни пациента.

Daniel J George et al. J Clin Oncol 38, 2020

В рамках ретроспективного анализа данных 3174 пациентов с мКРРПЖ, получавших энзалутамид или абиратерон в качестве 1-й линии терапии мКРРПЖ, проанализировано влияние предшествующей терапии бикалутамидом на ОВ больных мКРРПЖ.

Результаты

Применение антиандрогенов I поколения при КРРПЖ ухудшает результаты лечения

	Абиратерон после бикалутамида	Абиратерон в 1-й линии	Энзалутамид после бикалутамида	Энзалутамид в 1-й линии
Медиана ОВ, мес.	18,20	26,8	18,87	29,4

Неметастатический КРРПЖ

Терапия нмКРРПЖ высокого риска метастазирования: АДТ в комбинации с антиандрогенами II поколения

Исследования III фазы Рандомизация Первичная цель

Больные с КРРПЖ M0 с временем удвоения ПСА≤10 мес.	SPARTAN (n=1200)	Апалутамид + АДТ	Выживаемость без мтс
		Плацебо + АДТ	
	PROSPER (n=1401)	Энзалутамид + АДТ	
		Плацебо + АДТ	
	ARAMIS (n=1509)	Даролутамид + АДТ	
		Плацебо + АДТ	

Результаты

Антиандрогены II поколения достоверно ↑ выживаемость без метастазов (ВБМ) и ОВ у больных нмКРРПЖ.

	Энзалутамид (PROSPER)	Апалутамид (SPARTAN)	Даролутамид (ARAMIS)
Медиана времени удвоения ПСА, мес.	3,8	4,4	4,4
Медиана ВБМ, мес.	36,6	40,5	40,4
Медиана ВБМ на плацебо, мес.	14,7	16,2	18,4
↓ риска появления метастазов или смерти, %	71	72	59
↓ риска смерти, %	27	22	31

ASCO 2020

Исследование PROSPER

В данном РКИ пациенты с нмКРРПЖ были разделены на 2 группы для получения энзалутамида 160 мг/день + АДТ и плацебо + АДТ (после расслепления 87 пациентов из группы монотерапии АДТ перешли в группу энзалутамида).

Основные вторичные точки: ОВ, время до ПСА-прогрессирования, время до следующей линии противоопухолевой терапии

Результаты

1. Применение энзалутамида (Кстанди®) у пациентов с нмКРРПЖ приводило к улучшению всех показателей по сравнению с АДТ в виде монотерапии:

- отсутствие метастазирования в 2,5 раза дольше (36,6 по сравнению с 14,7 мес.) и ПСА-прогрессирования в 9,5 раза дольше (37,2 по сравнению с 3,9 мес.);
- без потребности в ХТ в 2 раза дольше (39,6 по сравнению с 17,7 мес.);
- продолжительность жизни ~ на 11 мес.> (67,0 по сравнению с 56,3 мес.).

2. Применение энзалутамида при нмКРРПЖ не исключает возможность последующей терапии. За рамками данного исследования 52 пациента после энзалутамида получили терапию абиратероном, 37 – доцетакселом.

3. Нежелательные явления (НЯ) значимых степеней в исследовательской группе регистрировались у ~ 30% пациентов, но досрочное прекращение лечения потребовалось лишь 9% больным.

4. Среди НЯ, представляющих особый интерес, встречалась АГ, однако наиболее часто АГ наблюдалась у больных, имевших в анамнезе какие-либо ССЗ, или среди пациентов старшей возрастной группы.

EAU-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer	NSSN Guidelines. Prostate Cancer	Клинические рекомендации. Рак предстательной железы (проект)
Назначение энзалутамида, даролутамида и апалутамида пациентам с нмКРРПЖ и высоким риском развития мтс (ВУ ПСА <10 мес.) позволяет продлить время метастазирования	Наблюдение или вторичная гормонотерапия при ВУ ПСА <10 мес.: • энзалутамид • апалутамид • даролутамид	ВУ ПСА ≤10 мес. коррелирует с более высоким риском возникновения костных мтс и смертностью При ВУ ПСА <10 мес.: • энзалутамид • апалутамид

Метастатический КРРПЖ

Выбор 1-й линии терапии при мКРРПЖ

Исследование	Энзалутамид	Абиратерон	Доцетаксел
	PREVAIL	COU-AA-302	TAX-327
Висцеральные мтс	да	нет	да
Необходимость в стероидах	нет	да	да
Медиана ОВ, мес.	35,3	34,7	19,2
Медиана ОВ на плацебо, мес.	31,3	30,3	16,3
↓ риска смерти, %	23	19	21

Данные препараты присутствуют в клинических рекомендациях МЗ РФ 2020 г. как варианты 1-й линии терапии мКРРПЖ. Предпочтение доцетакселу следует отдавать при наличии висцеральных мтс, коротком периоде эффективности инициальной АДТ и выраженном болевом с-ме.

Важными факторами, которые следует учитывать при выборе препарата 1-й линии при мКРРПЖ, являются функциональный статус пациента и предшествующее использование доцетаксела при мГЧРПЖ.

Выбор тактики в 1-й линии при КРРПЖ: индивидуальный профиль токсичности

Исследование	Энзалутамид	Абиратерон	Доцетаксел
	PREVAIL	COU-AA-302	TAX-327
Любые НЯ, %	97	100	НД
НЯ 3-4 ст., %	43	54	69
Отмена из-за НЯ, %	6	13	11

Специфические НЯ	слабость (36%), боль в спине (27%), диарея (16%), гипертензия (13%), отеки (11%)	слабость (39%), боль в спине (32%), отеки, задержка жидкости (31%), гипертензия (24%), нарушения со стороны ССС (23%)	слабость (53%), тошнота, рвота (42%), диарея (32%), нейтропения 3-4 ст. (32%), сенсорная нейропатия (30%)
------------------	--	---	--

Gillesen S et al. Management of Patients with Advanced Prostate Cancer: The Report of the Advanced Prostate Cancer Consensus Conference APCCC 2017. Eur Urol. 2018 Feb;73(2):178-211

В результате опроса экспертов в 2017 г. было зафиксировано, что подавляющее большинство опрошенных при бессимптомном или умеренно симптомном течении мКРРПЖ отдали предпочтение применению в 1-й линии терапии гормональных препаратов (энзалутамида или абиратерона), независимо от предшествующего применения доцетаксела.

Исследование PREVAIL

В данном РКИ 1717 пациентов с мКРРПЖ были разделены на 2 группы для получения энзалутамида (160 мг/день) или плацебо.

Результаты

1. Добавление энзалутамида (Кстанди®) к АДТ в 1-й линии терапии у пациентов с мКРРПЖ по сравнению с плацебо показывает:
 - достоверное ↑ ОВ (↓ риска смерти на 23%);
 - ↓ риска рентгенографического прогрессирования или смертельного исхода на 68%;
 - ↓ риска начала ХТ на 65% (↑ медианы времени до начала ХТ на 17 мес.);
2. Объективный ответ со стороны мягких тканей отмечен у 59% пациентов при лечении энзалутамидом (полный ответ – у 20%).
3. Применение препарата Кстанди® в 1-й линии терапии не исключает возможность применения доцетаксела в последующем.
4. НЯ значимых степеней встречались редко; среди НЯ, представляющих особый интерес, нарушения со стороны ССС в группе энзалутамида были зафиксированы в 3% случаев, частота судорожных припадков составила <1%.

Chopra A, Georgieva M, Lopes G, Yeo CM, Haaland B. Abiraterone or Enzalutamide in Advanced Castration-Resistant Prostate Cancer: An Indirect Comparison. Prostate. 2017 May;77(6):639-646

При непрямом сравнении эффективности абиратерона и энзалутамида было отмечено:

- Оба препарата сопоставимы по ОВ.
- Энзалутамид превосходит абиратерон с преднизолоном при КРРПЖ и доцетаксел-резистентном КРРПЖ в отношении рентгенологической беспрогрессивной выживаемости, времени до ПСА-прогрессии, частоты ответа по ПСА.

Daniel J George et al. ASCO 2020

Данные из реальной практики показывают улучшение ОВ при применении препарата Кстанди® по сравнению с абиратероном в качестве 1-й линии терапии у пациентов с мКРРПЖ.

- У пациентов, получавших препарат Кстанди®, риск смерти ↓ на 16%.
- Медиана ОВ при применении препарата Кстанди® – 29,63 мес., абиратерона – 25,87 мес.

Хотя прямые сравнительные исследования не проводились, данный ретроспективный анализ позволяет предположить, что препарат Кстанди® имеет преимущества перед абиратероном в 1-й линии терапии.

Абиратерон:

- имеется необходимость дополнительного мониторинга и назначения ГКС для предотвращения отдельных НЯ (прием стероидов ↑ риски развития диабета, инфекций, остеопороза, ↑ веса и т.д.);
- применяется натошак.

Энзалутамид (Кстанди®):

- нет необходимости в специальном мониторинге;
- может применяться независимо от приема пищи.

Последовательность терапии при мКРРПЖ в рутинной практике

Вопрос оптимальной последовательности терапии в рутинной практике актуален для малого количества пациентов с мКРРПЖ.

- Не >60% пациентов, получивших 1-ю линию терапии, переходят на 2-ю.
- Не >50%, получавших 1 и 2-ю линии терапии, переходят на 3-ю.
- 3 и > линии терапии могут получить не >20% пациентов с мКРРПЖ.

VALUE IN HEALTH 17 (2014) A323-A686

Важным является не вариант последовательности, а возможность получения пациентом жизнеспасующего лечения.

Заключение

- При развитии КРРПЖ рекомендовано использование препаратов, ↑ выживаемость.
- Больные нмКРРПЖ высокого риска (ВУ ПСА ≤ 10 мес.) быстро прогрессируют до стадии мКРРПЖ.
- Энзалутамид – стандарт терапии у больных с неметастатическим КРРПЖ с высоким риском метастазирования.
- Выбор 1-й линии терапии мКРРПЖ следует осуществлять в зависимости от общего соматического статуса, симптомов, сопутствующих заболеваний, локализации и степени распространённости заболевания, предпочтений пациента, а также от вида предыдущего лечения метастатического гормоночувствительного РПЖ.
- Энзалутамид (Кстанди®) – единственный препарат, который может быть назначен всем больным КРРПЖ вне зависимости от наличия или отсутствия метастазов.