

Лечение гормон-рефрактерного рака предстательной железы. И. Г. Русаков



В самых сильных болезнях нужны
и средства самые сильные, точно
применяемые.

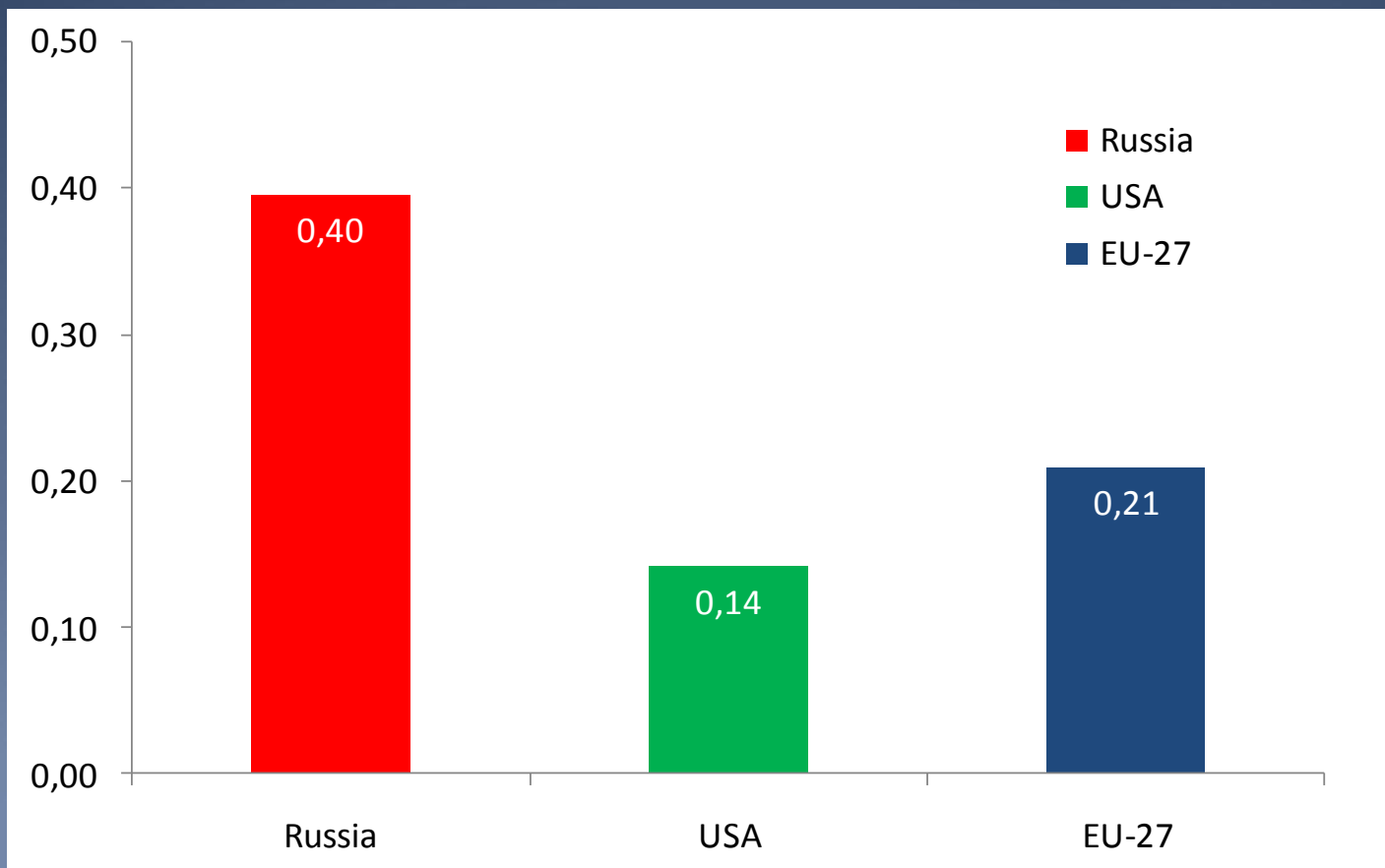
Гиппократ- 460 г. до н.э.

Динамика заболеваемости и смертности РПЖ в РФ



РПЖ в России актуальность проблемы

Соотношение смертность-заболеваемость – рак предстательной железы (2008-09)



Ежегодный прирост ЗН (2009)

■ Ежегодный прирост



Постадийное распределение больных РПЖ в 2004, 2007 и 2011 г.г.

- | | 2004 | 2007 | 2011 | |
|---------------|-----------------------|-----------------------|----------------------|--------|
| ● Росс.Федер: | 35 ⁰ %, | 39 ⁰ % | 44,9 ⁰ %. | 1-2 СТ |
| ● Москва : | 49 ⁰ % , | 59 ⁰ % | 66,9 ⁰ % | |
| ● Росс.Федер: | 38,4 ⁰ %, | 36,3 ⁰ % | 35,3 ⁰ % | 3 СТ. |
| ● Москва: | 30,7 ⁰ % | 27,8 ⁰ % | 21,8 ⁰ % | |
| ● Росс.фед: | 22,7 ⁰ %, | 20,8 ⁰ %, | 17.6 ⁰ % | 4СТ. |
| ● Москва : | 18,4 ⁰ % , | 13,1 ⁰ % , | 11,2 ⁰ % | |

В США **бремя расходов** на одного больного РПЖ в течение пятилетнего периода, включающие диагностику, лечение и последующее наблюдение составляют сумму эквивалентную 18тыс.722 Евро. Причем, более 70 % этой суммы (14 234) в течение первого года.

В Европе – 8 158 – 12 794 Евро,
причем от 3705 до 10 165 Евро в
течение первого года.

Указанные суммы в разной
степени покрывают расходы на
лекарственное обеспечение, что
связано с различиями в
организации систем
здравоохранения.

В Российской Федерации
расходы на одного больного в
течение первого года после
установления диагноза – 82 тыс
рублей, а с установленным более года
назад- 7 тысяч рублей ежегодно.
Общая стоимость болезни –
95 219 рублей.

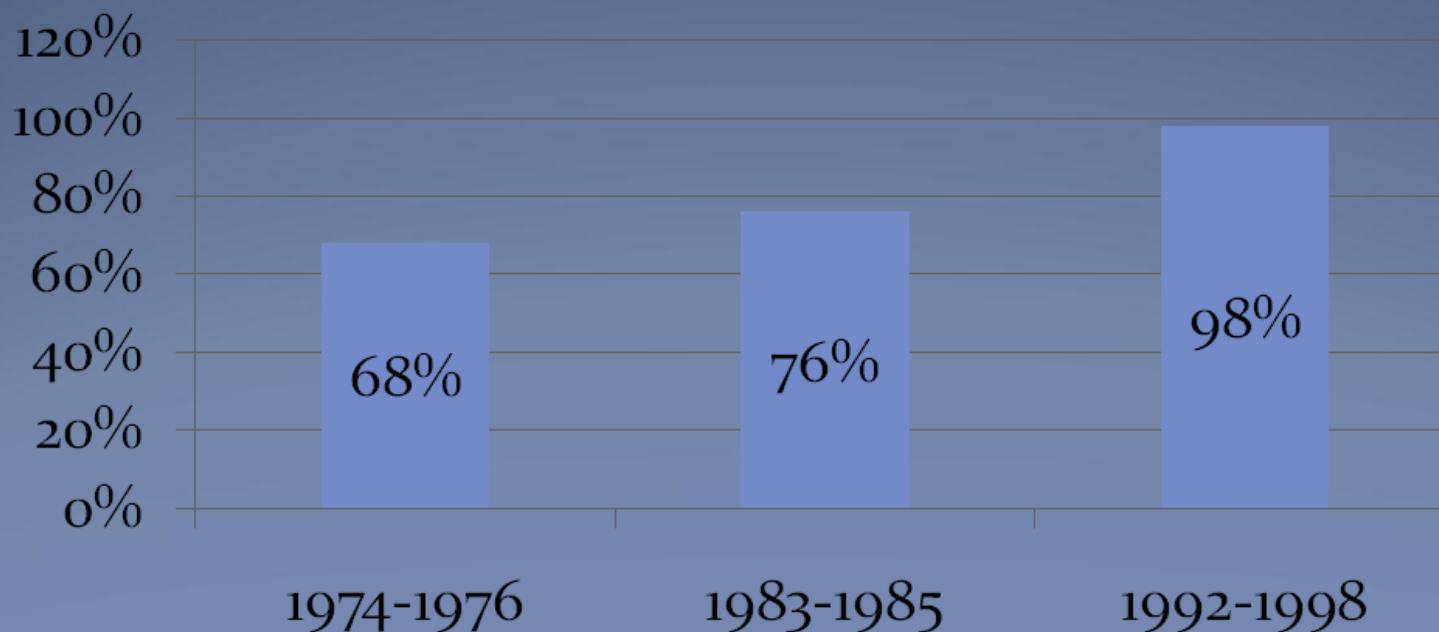
НИИ клинико – экономической экспертизы и экономики

(НИИКЭЭФ)

Выживаемость

- Пятилетняя выживаемость для местных и региональных стадий по сути 100%
- Для отдаленных метастазов, пятилетняя выживаемость только 34%

5 Year Survival for Local and Regional Stages



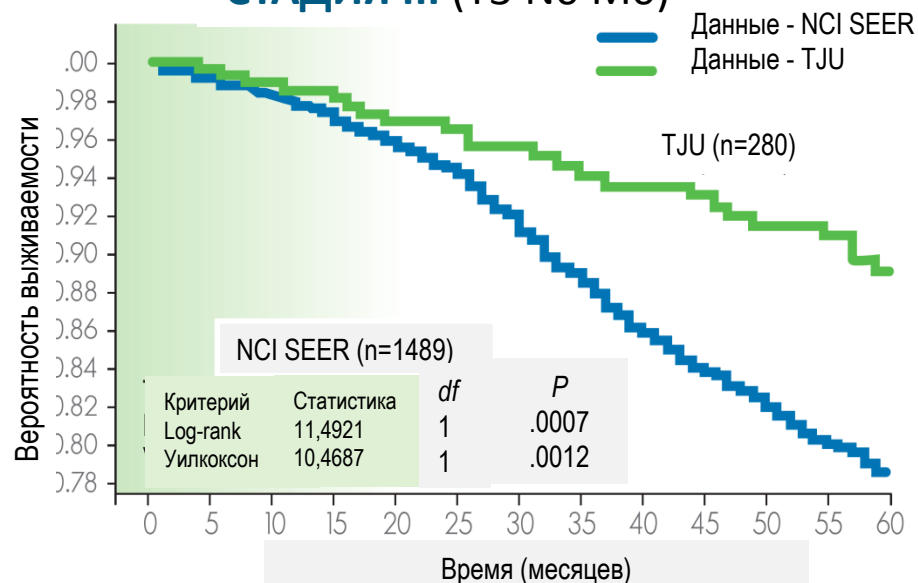
Порядок побеждает класс



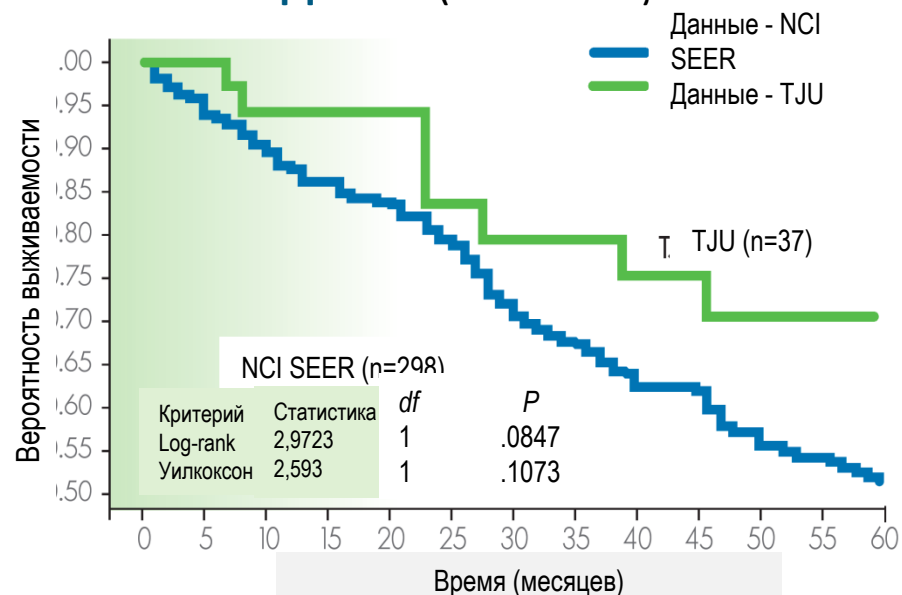
Мультидисциплинарный подход к лечению рака предстательной железы улучшает результаты лечения^{1,2}

При мультидисциплинарном подходе к лечению рака простаты пациентов с III/IV стадией заболевания, повышается их выживаемость по сравнению с данными программы SEER, США¹

СТАДИЯ III (T3 N0 M0)



СТАДИЯ IV (T4 N0 M0)



Выживаемость по Каплану-Мейеру для пациентов с недавно диагностированным раком простаты, Онкологический центр Киммеля при Университете Томаса Джефферсона (TJU) (1996–2008) - сравнение с данными Национального института рака (NCI), Программа SEER - течение, эпидемиология и исходы злокачественных новообразований (1997–2003)

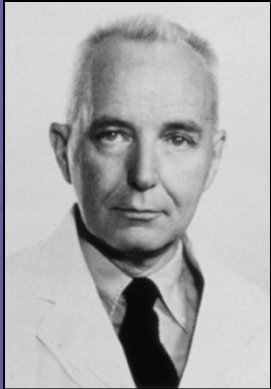
1. Gomella LG, Lin J, Hoffman-Censits J, et al. *J Oncol Pract.* 2010;6(6): e5-e10.

2. Valdagni R, Albers P, Bangma C, et al. *Eur J Cancer.* 2011;47(1):1-7.

Рак предстательной железы (РПЖ) – самая гормонозависимая опухоль

- В связи с этим гормональная терапия входит в состав основных схем лечения или применяется как самостоятельный метод лечения.
- Часто хирургическая кастрация противопоставляется медикаментозной

Хирургическая кастрация это «золотой стандарт» для ГТ



Эффект от кастрации при распространенном раке предстательной железы

Arch Surg, 1941

**Charles
HUGGINS
1901–1997**

1966

**Нобелевская
премия**

Тестостерон
(нг/дл)

12
10
8
6
4
2
0

**Быстрое, значительное и
длительное подавление
тестостерона**

Дни после кастрации

Критика коммерческой составляющей в развитии научной медицины....



Дорогая, я пересажу
Вам яичники
обезьяны..., это
будет Вам стоить...
три червонца....



26 апреля 2012: «Очевидна необходимость создания комплексных подходов и стратегий развития медицины в нашей стране, важным направлением которого является разработка нормативно-правовой базы регулирования всех отношений в сфере медицины»
В. Скворцова .

Агонисты ЛГРГ



- 1971 г. - А. Schally et al. выделили и описали молекулярную структуру ЛГРГ
- 1977 г. – Нобелевская премия
- Активность синтетических аналогов в 100 раз превышает активность природного гормона
- Отечественный препарат - **бусерелин**

Критерии гормонрефрактерности

- Три последовательных значения показателя ПСА при $ПСА1 < ПСА2 < ПСА3$, каждое измерение показателя ПСА должно проводиться с интервалом не менее 2 недель, $ПСА2$ и $ПСА3 \geq 1$ нг/мл
- Кастрационный уровень сывороточного тестостерона < 0.5 нг/мл (1.72 нмоль/л)
- Появление новых метастатических очагов при неизменном уровне ПСА на фоне адекватной гормональной терапии

Механизмы гормонрефрактерности

- Активация факторов роста (TGF, bFGF, IGF, NGF, VEGF и PDGF),
- Активация онкогенов (ras, myc, bcl-2) и опухолевые супрессорные гены.
- Повреждение супрессорных опухолевых генов (ретинобластомы, nm-23, гена p53).
- Потеря гетерозиготности на участке генома 8p22.

«Гормонорефрактерный рак простаты»: эволюция термина

«Гормонорефрактерный рак простаты» - термин, уходящий в прошлое

Доказано сохранение чувствительности т.н. гормонорефрактерного рака простаты к гормональным манипуляциям

В настоящее время выделяют андроген-независимый рак простаты

Кастрационно-рефрактерный, гормоно-чувствительный

- Тестостерон <50 нг/дл или $<1,7$ нмоль/л
- Повышение ПСА на 50% от надира в 3 измерениях с разницей во времени 1 неделя
- Эффективность ГТ 2 линии

Кастрационно-рефрактерный, гормонально-нечувствительный

- Тестостерон <50 нг/дл или $<1,7$ нмоль/л
- Повышение ПСА на 50% от надира в 3 измерениях с разницей во времени 1 неделя
- Отмена антиандрогенов (бикалутамид – 6 недель, флутамид – 4 недели)

Механизм резистентности к андрогенной аблации

1. Дерегуляция апоптоза

● Онкоген bcl-2

- Высокая частота гиперэкспрессии при раке простаты
- Регулирует интеграцию микротрубочек – блок апоптоза
- Гиперэкспрессия bcl-2 в простате ассоциирована с агрессивным клиническим течением

● Ген опухолевой супрессии p53

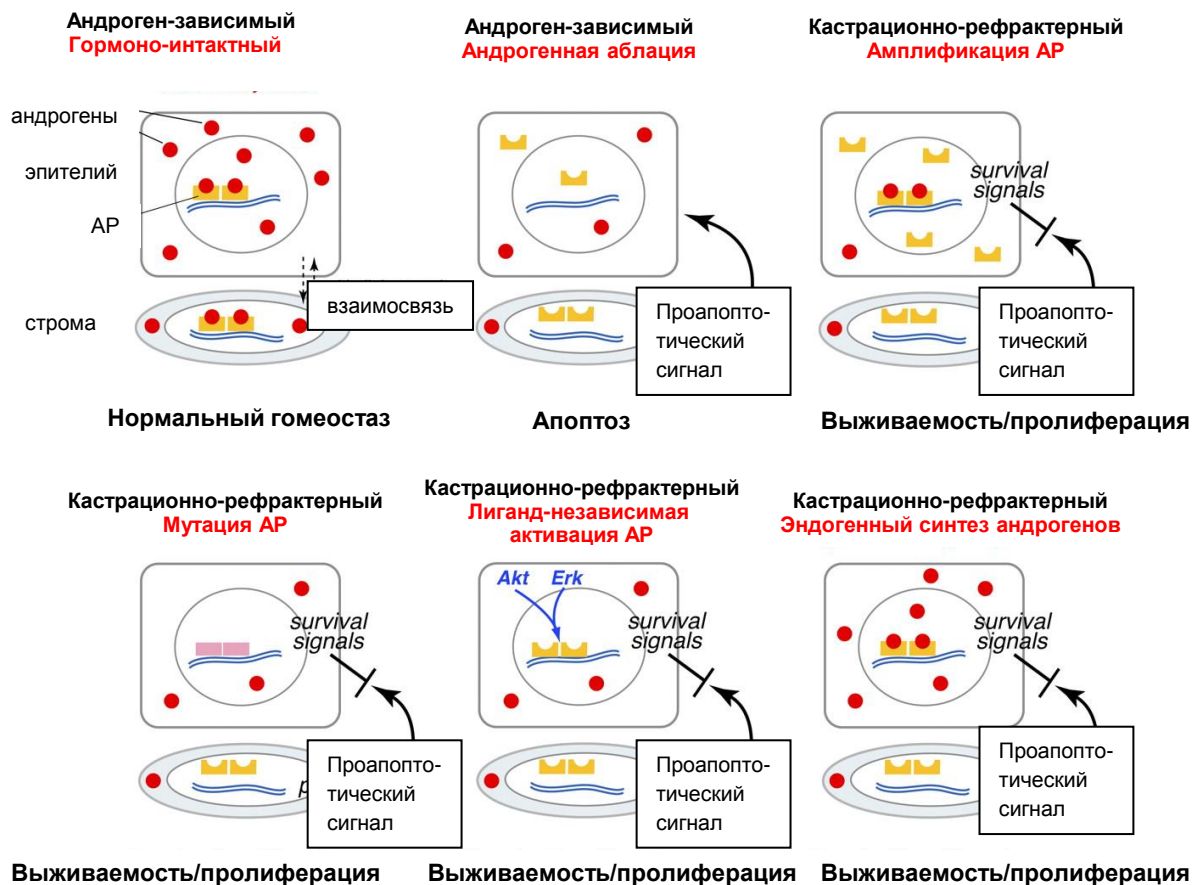
- Высокая частота мутаций при раке простаты
- Гиперэкспрессия p53 в простате ассоциирована с агрессивным клиническим течением

● Ген опухолевой супрессии PTEN (phosphatase and tensin homolog)

- Возможная роль?

Механизм резистентности к андрогенной аблации

2. Зависимый от андрогенных рецепторов (AR)



Андроген-независимый рак простаты – гетерогенная группа патологических состояний

Характеристика больных	Медиана общей выживаемости, месяцы
Бессимптомный	
Нет метастазов	20-36
Минимальное число метастазов	18-27
Множественные метастазы	9-12
Есть клинические симптомы	
Минимальное число метастазов	14-16
Множественные метастазы	9-12

Необходим индивидуальный мультидисциплинарный
подход к лечению андроген-независимого рака
простаты!

Рандомизированное контролируемое исследование комбинации аналог соматостатина + ЛГРГ+ дексаметазон + золендронат vs. Золендронат + ЛГРГ у больных ГРРПЖ

- **38 больных метастатическим ГРРПЖ**

- **1 группа Золендронат**

- **2 группа: Октреотид 20мг, дексаметазон + золендронат.**

- **Все пациенты получали аналоги ЛГРГ**

- **Результаты**

- 1 группа снижения ПСА не отмечено

- 2 группа – у 13(65%) пациентов снижение ПСА на 50% и более

Выводы: комбинированная терапия показала существенно большую эффективность

Комбинация аналогов ЛГРГ с аналогами
соматостатина vs химиотерапия у больных
ГРРПЖ:

рандомизированное исследование II фазы

- 40 больных с ГРРПЖ рандомизированы в 2 группы.
- 1 группа химиотерапии: Эстрамустин 140 мгх3раза/день + Этопозид 100мг 21 день
- 2 группа: Аналог соматостатина Ланреотид (30мг в/м каждые 2 недели) + Дексаметазон (4мг -> 1 мг) + АДТ (лепрорелин /орхэктомия).
- Оценка проводилась по клиническому ответу, снижению уровня ПСА, общей выживаемости, времени до прогрессии и токсичности.

Комбинация аналогов ЛГРГ с аналогами соматостатина vs химиотерапия у больных ГРРПЖ:

рандомизированное исследование II фазы

Выводы:

Новый вид комбинированного лечения ГРРПЖ с включением аналога ЛГРГ, аналога соматостатина и дексаметазона имеет эффективность, аналогичную таковой при стандартной химиотерапии, но значительно превосходит ее по безопасности

- Аналог соматостатина Октреотид-депо апробирован в РФ.

В клинических исследованиях участвовали:

- МНИОИ им. П.А. Герцена
- Российский Научный Центр Рентгенрадиологии
- Институт Урологии

Октреотид - депо + золадекс после Х/терапии

- 30 больных после прогрессии на доцетакселе- октреотид - депо как вторая линия на фоне ГТ.
- Среднее количество курсов ,9 (2-16)
- Снижение ПСА на 50% у 26,7% и на 80% у 6,7% больных. Стабилизация у 53,3 % больных.
- Алексеев Б.Я.,Русаков И.Г., Каприн А.,Аполихин О.И.

Октреотид- депо + золадекс + дексаметазон при РПЖ

- Большой клинический эффект наблюдался у больных с прогрессированием процесса по ПСА на фоне адекватной гормонотерапии, не получавших ранее цитотоксическую терапию .
- Алексеев Б.Я., Русаков И.Г., Каприн А.Д., Аполихин О.И. и др. 2010г.

Октреотид-депо + золадекс + гидрокортизон

- 15 больных. Снижение уровня ПСА отмечено в 60% случаев, стабилизация в 26,7%.
- Прогрессирование у двух больных. (13,3%)
- Снижение градации боли - 80% больных
- Среднее время без прогрессии - 8 мес.
- Ганов Д.И., Варламов С.А. 2011г.

До окончания второго и начала третьего тысячелетия рак предстательной железы рассматривался как химиорезистентный, но с появлением новых химиопрепаратов и публикации четырех крупных рандомизированных исследований (двух, включающих митоксантрон и стероиды и двух с включением таксанов) взгляды на эту проблему пересматриваются.

Два параллельных исследования

- Митоксантрон + преднизолон - показали значительное улучшение качества жизни этой категории больных, но без улучшения выживаемости. («Золотой стандарт» химиотерапии ГРРПЖ)

Таппок и соавторы. 1996, 2004

Доцетаксел в лечении гормонорезистентного РПЖ (ГР-РПЖ)

- Доцетаксел эффективный цитостатик для лечения различных солидных опухолей
 - Эффективность Доцетаксела при гормонорезистентном РПЖ в исследованиях I-II фазы
 - Доцетаксел раз в 3 недели
 - Доцетаксел еженедельно
 - Доцетаксел/эстрамустин
- эффективность в отношении болевого синдрома 35-70%
- медиана выживаемости от 12 до 23 месяцев


Мультицентровое
рандомизированное исследование
по сравнению режимов:

Доцетаксел + преднизолон и
режима

Митоксантрон + преднизолон

в лечении ГР-РПЖ
ТАХ 327


Дизайн исследования

Р
А
Н
Д
О
М
И
З
А
Ц
И
Я

ДОЦЕТАКСЕЛ 75 мг/м^2 1 раз в 3 недели +
ПРЕДНИЗОЛОН $5 \text{ мг} \times 2$ раза в день ежедневно



ДОЦЕТАКСЕЛ 30 мг/м^2 еженедельно 5 из 6 недель +
ПРЕДНИЗОЛОН $5 \text{ мг} \times 2$ раза в день ежедневно



МИТОКСАНТРОН 12 мг/м^2 1 раз в 3 недели +
ПРЕДНИЗОЛОН $5 \text{ мг} \times 2$ раза в день ежедневно

Цели исследования

● Первичная цель:

- Выживаемость

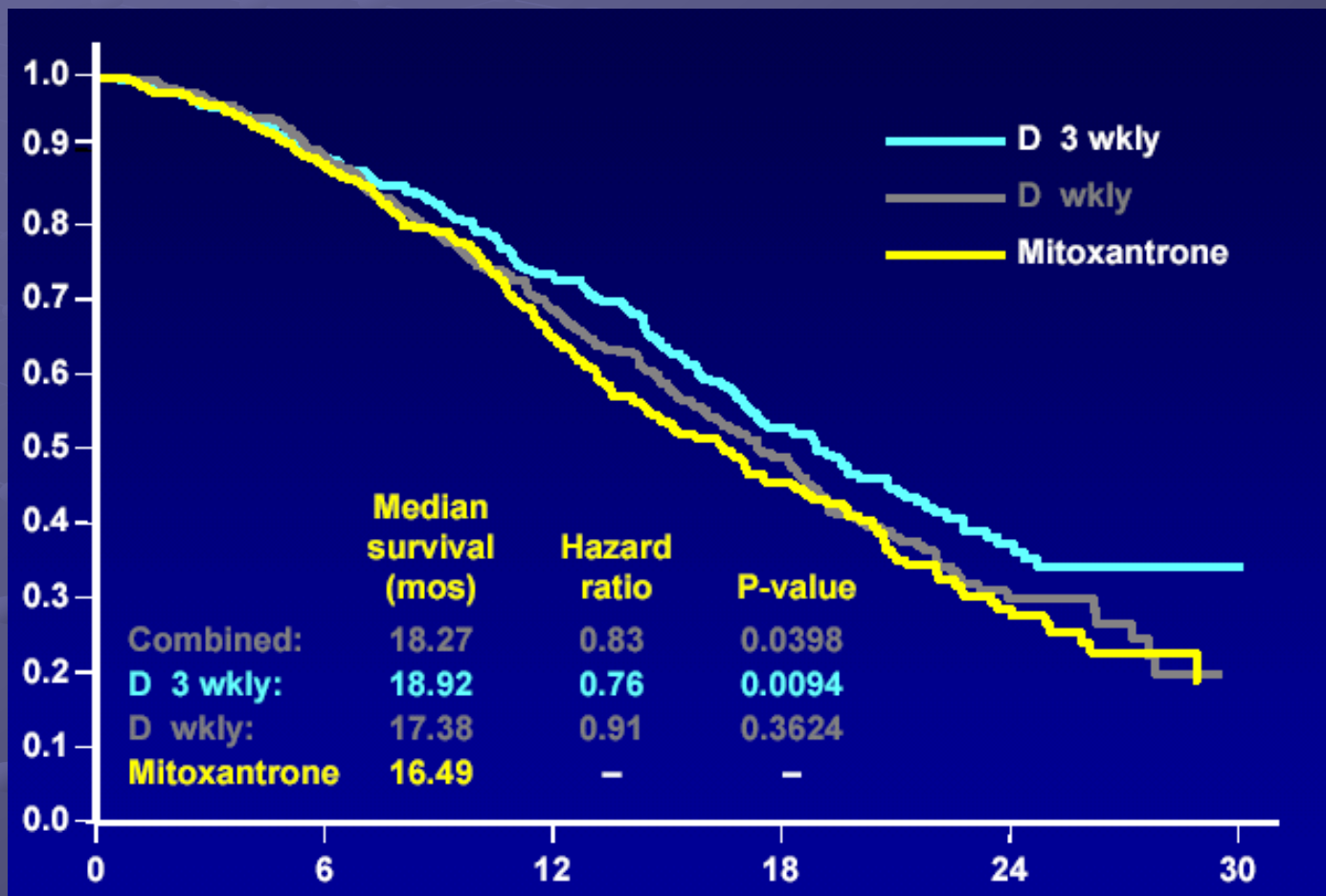
● Вторичные цели: оценить

- контроль болевого синдрома
- ПСА ответ*
- качество жизни
- объективный эффект (для измеряемых опухолей)

* ПСА ответ – снижение уровня ПСА ≥ 50 %

Общая выживаемость

Вероятность выживаемости



Месяцы

В группе, получавшей схему с доцетакселом раз в 3 недели с аналогами ЛГРГ по сравнению с группой, получавшей митоксантрон было получено статистически достоверное:

- снижение риска смерти на 24% ($p=0.0094$)
- увеличение частоты ПСА ответа* на 43% ($p=0.0005$)
- уменьшение болевого синдрома чаще на 59% ($p=0.01$)
- улучшение качества жизни пациентов с ГР-РПЖ

* ПСА ответ – снижение уровня ПСА ≥ 50 %

Вывод

Схема Доцетаксел + Эстрамустин продемонстрировала достоверное увеличение выживаемости на 3 месяца по сравнению со стандартной схемой терапии больных ГР-РПЖ (18 мес vs 15 мес, $p=0.008$) при приемлемом уровне токсичности

Костные метастазы **часто** выявляются у пациентов раком предстательной железы и почки

Являются основной причиной заболеваемости и смертности

Наносят значительный ущерб здоровью и повышают экономические затраты на лечение

Ассоциированы с болью и событиями, связанными с костной системой

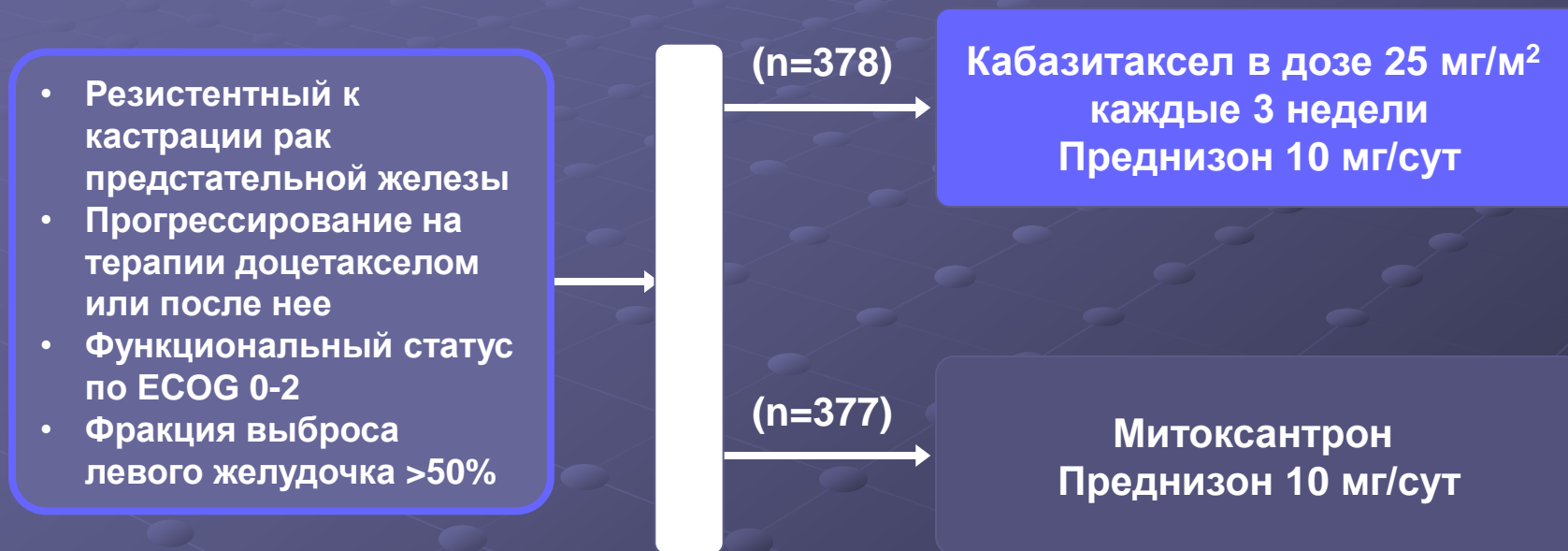
На сегодняшний день **нет эффективного способа задержки развития** костных метастазов у пациентов с раком предстательной железы и почки

Предупреждение костных метастазов является жизненно-важной необходимостью у таких пациентов

Кабазитаксел –Джевтана

- Еще один химиотерапевтический препарат группы таксанов

Исследование III фазы сравнения кабазитаксела с митоксантроном при метастатическом резистентном к кастрации раке предстательной железы (TROPIC): дизайн



Первичная конечная точка:

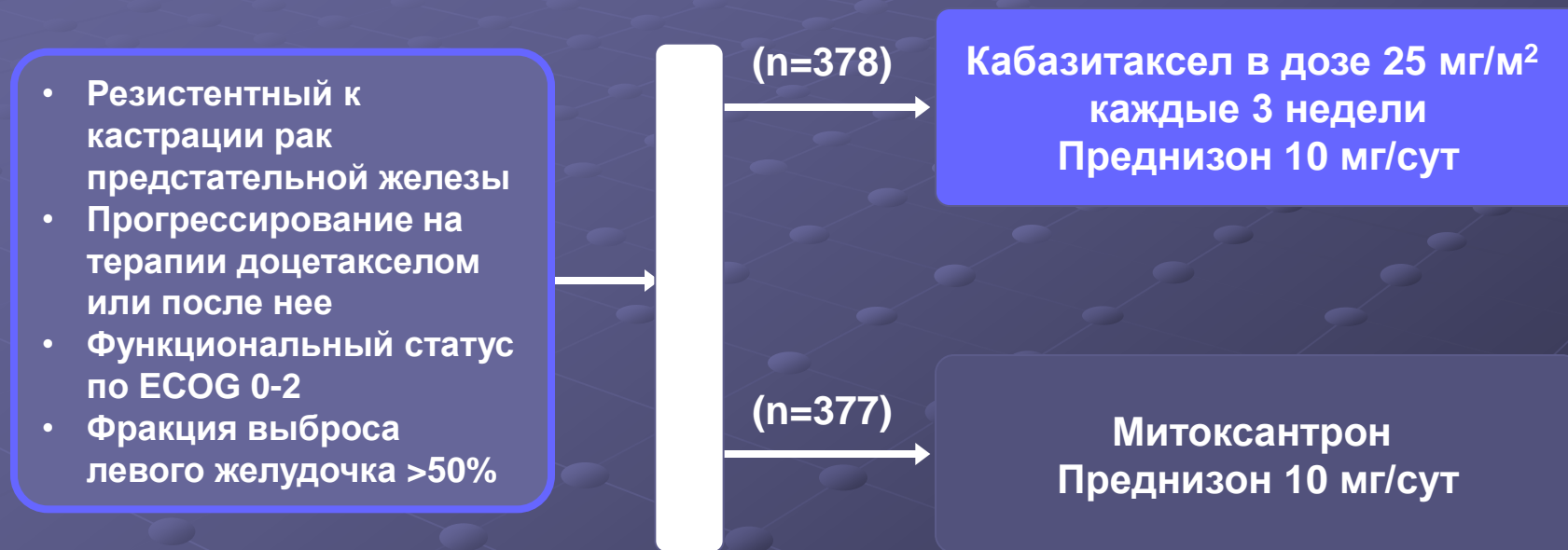
- Общая выживаемость

Вторичные конечные точки:

- Выживаемость без прогрессирования,* ответы со стороны PSA, прогрессирование со стороны PSA, относительное снижение риска, ответы со стороны болевого синдрома, прогрессирование со стороны болевого синдрома и время до прогрессирования

*Выживаемость без прогрессирования определялась как промежуток времени между рандомизацией и прогрессированием со стороны PSA, появления радиологических признаков прогрессирования, прогрессирования со стороны болевого синдрома или смертельного исхода.

Исследование III фазы сравнения кабазитаксела с митоксантроном при метастатическом резистентном к кастрации раке предстательной железы (TROPIC): дизайн



Первичная конечная точка:

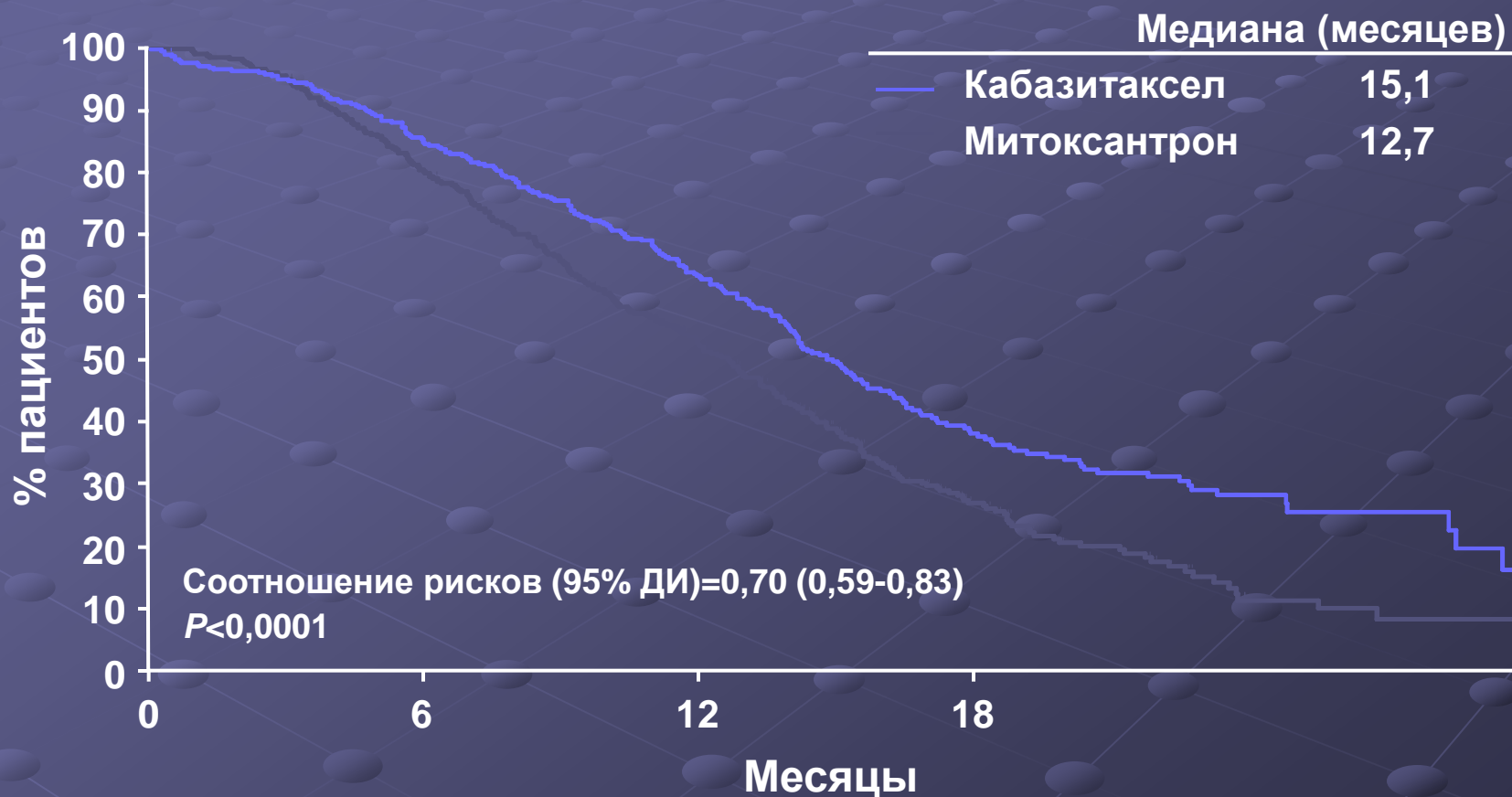
- Общая выживаемость

Вторичные конечные точки:

- Выживаемость без прогрессирования,* ответы со стороны PSA, прогрессирование со стороны PSA, относительное снижение риска, ответы со стороны болевого синдрома, прогрессирование со стороны болевого синдрома и время до прогрессирования

*Выживаемость без прогрессирования определялась как промежуток времени между рандомизацией и прогрессированием со стороны PSA, появления радиологических признаков прогрессирования, прогрессирования со стороны болевого синдрома или смертельного исхода.

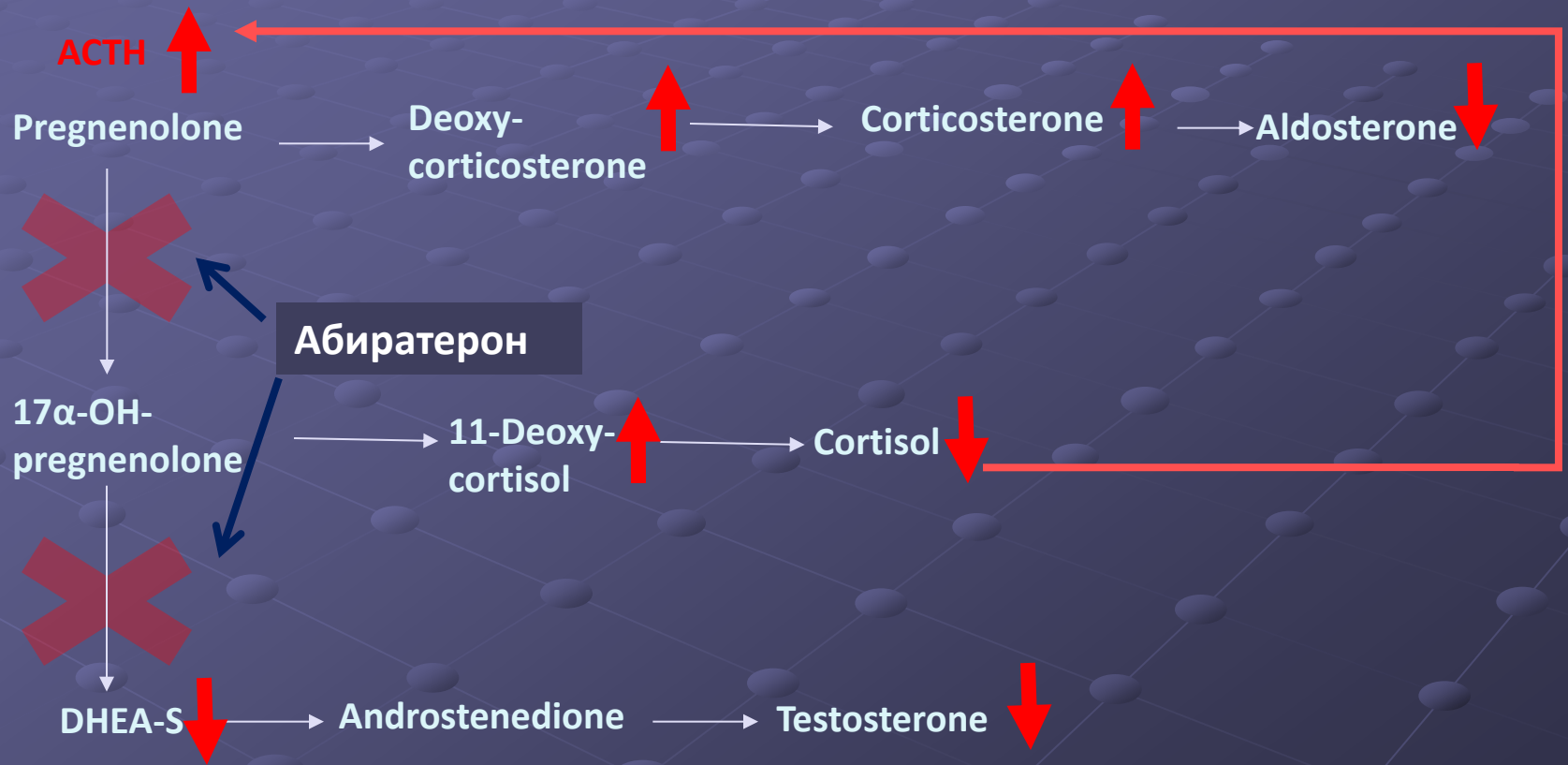
TROPIC: общая выживаемость (популяция «назначенного лечения»)



TROPIC: гематологические проявления ТОКСИЧНОСТИ

	% пациентов			
	Митоксантрон (n=371)		Кабазитаксел (n=371)	
	Любая степень	степень 3/4	Любая степень	степень 3/4
Нейтропения	88	58	94	82
Фебрильная нейтропения	–	1	–	8
Лейкопения	92	42	96	68
Анемия	81	5	97	11
Тромбоцитопения	43	2	47	4

Абиратерон, механизм действия



Дизайн исследования

Рандомизированное, мультицентровое плацебо контролируемое,
двойное слепое исследование фазы III

147 исследовательских центров в 13 странах мира

Пациенты с
метастатическим
раком
предстательной
железы, ранее
получавшие
химиотерапию,
включавшую
таксаны.

- Рандомизация 2:1
- N=1195

Абиратерона ацетат,
1000 мг в день, per os

Преднизон,
5 мг 2 раза в день, per os

Плацебо,
4 табл. в день, per os

Преднизон
5 мг 2 раза в день, per os

Лечение
до
прогрессии

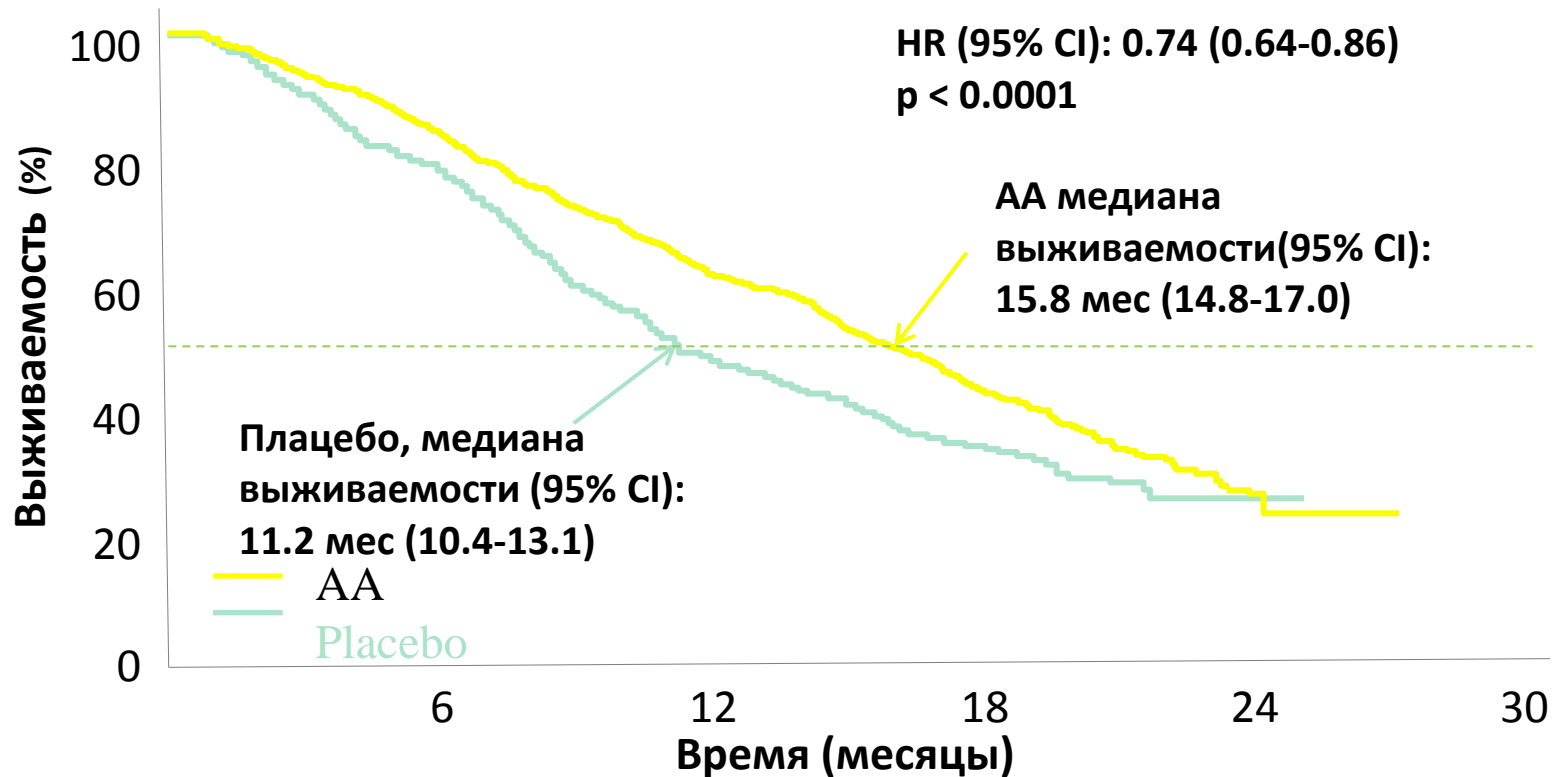
Первичная
конечная точка

Общая выживаемость

Abiraterone

COU-AA-301: эффективность

Общая выживаемость



AA	797	657	473	273	15	0
Плацебо	398	306	183	100	6	0

Fizazi et al. ECCO-ESMO 2011. Abstract 7000

Ryan et al. AACR Conference 2012; Abstract LB-434 (Oral presentation)

COU-AA-301: эффективность

	Абиратерона ацетат (n = 797)	Плацебо (n = 398)	95% CI	Значение P
Медиана времени до прогрессии, мес	10.2	6.6	0.58 (0.46, 0.73)	< 0.0001
Общий клинический ответ, определяемый по изменению уровня ПСА	38.0%	10.1%		< 0.0001

COU-AA-301: безопасность

	Абиратерона ацетат (n = 791)		Плацебо (n = 394)	
	Все степени	Степени 3/4	Все степени	Степени 3/4
Задержка жидкости	30.5%	2.3%	22.3%	1.0%
Гипокалемия	17.1%	3.8%	8.4%	0.8%
Изменение активности печеночных ферментов	10.4%	3.5%	8.1%	3.0%
Гипертензия	9.7%	1.3%	7.9%	0.3%
Нежелательные явления со стороны сердечно-сосудистой системы	13.3%	4.1%	10.4%	2.3%

COU-AA-301: безопасность

	Абиратерона ацетат (n = 791)		Плацебо (n = 394)	
	Все степени	Степени 3/4	Все степени	Степени 3/4
Серьезные НЯ	37.5%	32.1%	41.4%	35.3%
НЯ, приведшие к досрочному прекращению исследования	18.7%	10.5%	22.8%	13.5%
НЯ, приведшие к смерти	11.6%		14.7%	

Abiraterone Delays Progression in Patients with Chemotherapy-Naïve CRPC

In patients with asymptomatic or mildly symptomatic chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC), abiraterone acetate (AA) plus prednisone produced a statistically significant benefit in radiographic progression-free survival (rPFS) over placebo plus prednisone, according to a planned interim analysis of a phase III study.

AA plus prednisone delayed disease progression, increased survival, and extended time with minimal or no symptoms, said Charles J. Ryan, MD, of the Helen Diller Family Comprehensive Cancer Center at the University of California, San Francisco. In addition, no important new safety signals were seen in the randomized, multicenter COU-AA-302 study, added Dr. Ryan, who presented the results of the interim analysis at a Clinical Science Symposium on Saturday (Abstract LBA4518).

At the second planned interim analysis of the COU-AA-302 study, with 43% of total events reported, the indepen-

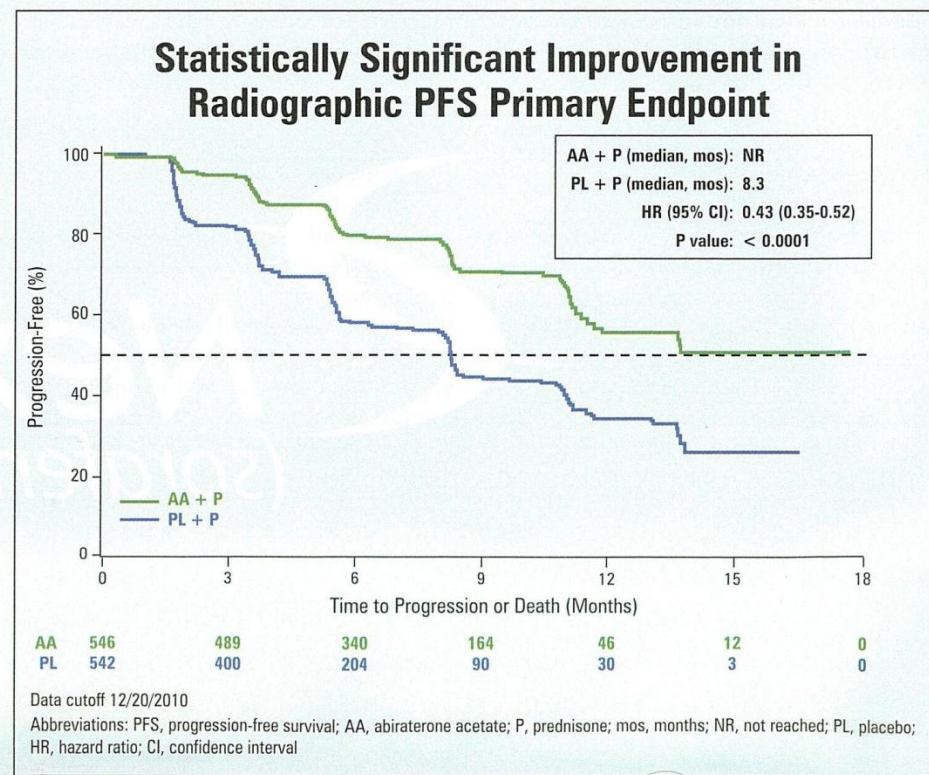
and these study results were used to support the regulatory approval of the drug in the United States and other countries.

“However, a reality is that much of the life of a patient with mCRPC is lived before chemotherapy, and in fact a large proportion of patients never receive it,” he said.

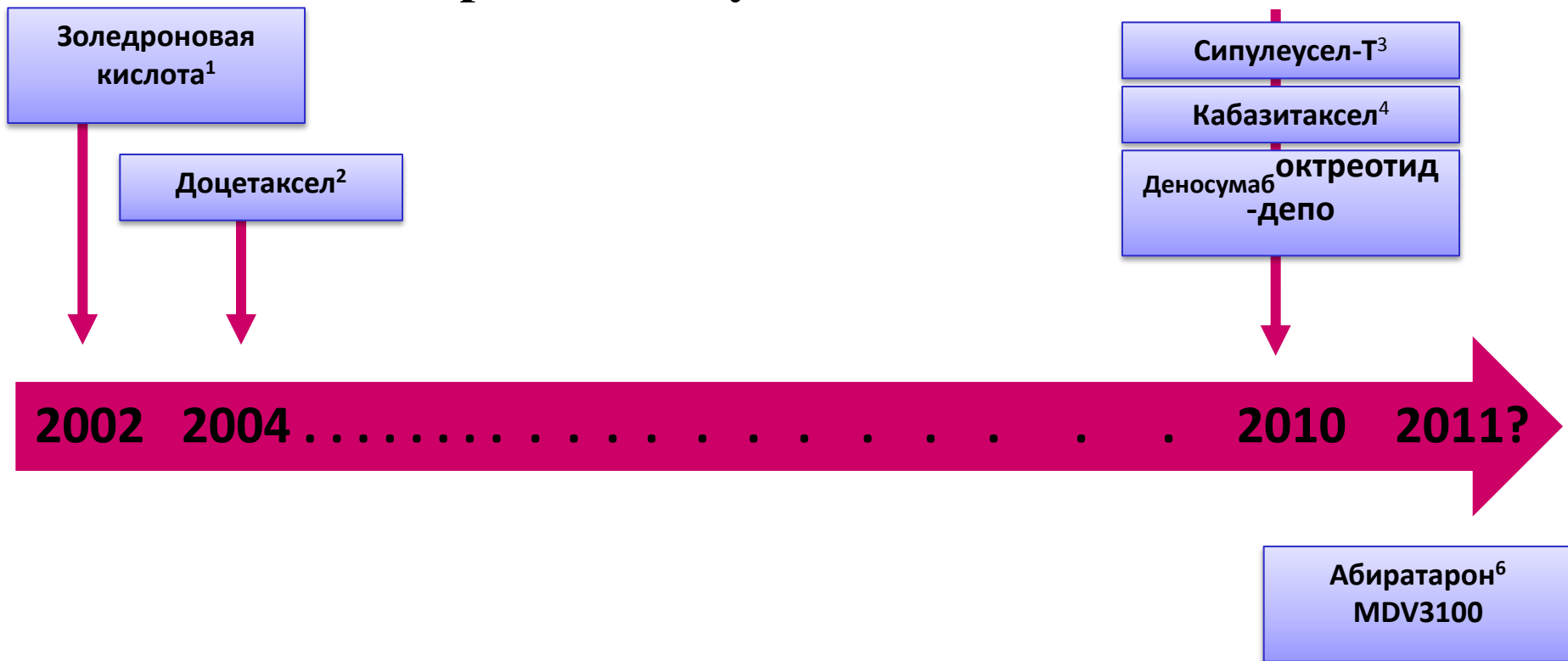
The natural history of progressive mCRPC can be prolonged, and can appear over a period of years. Therefore, several hallmarks of disease progression (time to opiate use as a surrogate for cancer-related pain, time to initiation of chemotherapy, time to Eastern Cooperative Oncology Group performance status deterioration, time to PSA progression) were used as secondary endpoints, to provide “a comprehensive assessment of the magnitude of the clinical benefit conferred by AA,” Dr. Ryan said.

“Therapy with AA delayed, to a clinically significant degree, the onset of these meaningful events,” he said.

The co-primary endpoint included progressive disease as determined by



Выбор лечения у больных мКРРПЖ



¹ Saad F, et al. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1458–68

² Tannock I, et al. *N Engl J Med* 2004;351(15):1502–12

³ Kantoff PW, et al. *N Engl J Med* 2010;363(5):411–22

⁴ de Bono J, et al. *Lancet* 2010;376(9747):1147–54

⁵ Fizazi K, et al. *J Clin Oncol* 2010;28:18s (abstr LBA 4507)

⁶ de Bono J, et al. *NEJM* [in press]

Cabazitaxel is approved by the FDA only

Последовательность лечения

- Гормональная терапия первой(бусерелин) и второй линий
- Октреотид – депо – аналог соматостатина после регистрации кастратрезистентной формы на фоне гормонтерапии и бисфосфанатов –Резорба
- и глюкокортикоидов
- 1-я линия химиотерапии – доцетаксел на фоне
- гормонтерапии
- Абиратерона ацетат или кабазитаксел
- Возможное возвращение к одному из предыдущих вариантов лечения например- октреотид-депо.

Будь внимателен, терпелив,
милосерден.

Изо всех сил и до последней минуты
борись за жизнь человека.

А. П. Чехов