Современные подходы к терапии кастрационно - резистентного рака предстательной железы с костными метастазами

Зырянов А.В.

Кастрационно-резистентный РПЖ

- EAU guidelines 2017 :
  1. Кастрационный уровень тестостерона<50нг/мл (1,7 нм/л)
  2. Три последовательных повышения PSA, с интервалом в 1 неделю, с двумя 50% повышениями выше надира при PSA > 2ng/ml или радиологическая прогрессия (появление 2 и более очагов по данным радиоизотопного сканирования скелета или увеличение мягкотканного компонента по данным RECIST

Prostate cancer guidelines - www.*uroweb.org*

Опухолевая нагрузка при мКРПЖ меняется с течением времени

[a]Абиратерон либо энзалутамид.

References: 1. Ryan CJ et al. *N Engl J Med.* 2013;368:138-148. 2. Beer TM et al. *N Engl J Med.* 2014;371:424-433. 3. Ryan CJ et al. *Lancet Oncol.* 2015;16:152-160. 4. Loriot Y et al. *Lancet Oncol.* 2015;16:509-521.

При костных метастазах симптомы не исчерпываются болью

References: 1. Farrell C. Br J Nurs. 2013;22(10):54-61. 2. Jutte KJ et al. J Oncol Pract. 2013;9(5):223-229. 3. Schaggi G et al. Crit Rev Oncol Hematol. 2005;56(3):365-375. 4. Colloca G et al. Clin Genitourin Cancer. 2016;14(1):5-11. 5. Hamilton W et al. Br J Gen Pract. 2013;63(613):e916-e922.

Эволюция терапии мКРРПЖ

< 1996

ААТ

2004

Золедроновая кислота

Доцетаксел

ААТ

2010+

АБИРАТЕРОН

Радий-223

Доцетаксел

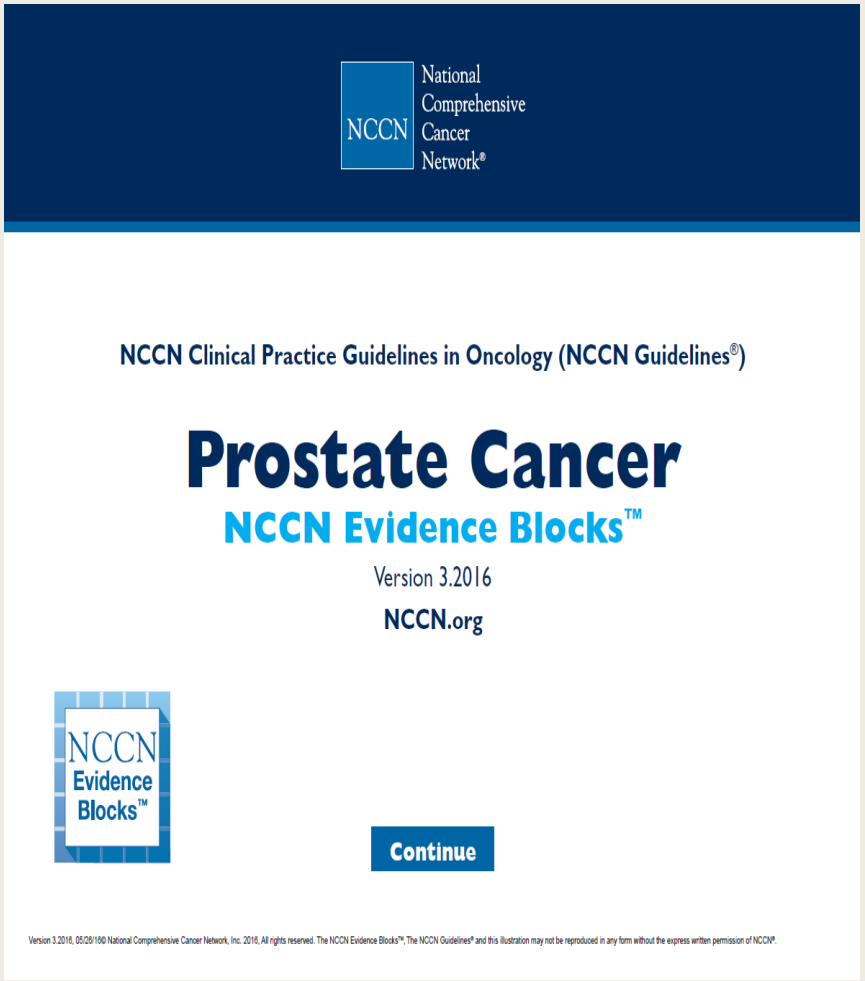
Денозумаб/ Золедроновая кислота

Кабазитаксел

Сипулюцел Т

Энзалутамид

NCCN: количественная система оценки терапии мКРПЖ



NCCN Evidence Blocks

Цель – количественная оценка методов лечения злокачественных опухолей, в том числе мКРПЖ
Оценивались следующие клинические параметры:
Эффективность (efficacy)
Безопасность (safety)
Качество доказательств (quality of evidence)
Непротиворечивость доказательств (consistency of evidence)
Также оценивалась стоимость (affordability)
Каждый параметр оценивался по пятибалльной шкале (например, безопасность: 5 – отсутствие значимой токсичности, 1 – высокая токсичность)

Оптимальным методом лечения в первой линии у пациентов с мКРПЖ без висцеральных метастазов являются абиратерон либо энзалутамид

NCCN, оценка методов лечения в первой линии терапии* (до х/т)

	Эффективность	Безопасность	Качество доказательств	Непротиворечивость доказательств
Абиратерон	4	4	4	4
Энзалутамид	4	4	4	4
Доцетаксел	4	3	4	4
Ra-223	4	3	4	4

После абиратерона или энзалутамида оптимальным выбором у пациентов с мКРПЖ без висцеральных метастаз является Ra-223

NCCN, оценка методов лечения мКРПЖ во второй линии терапии после абиратерона либо энзалутамида в первой*

	Эффективность	Безопасность	Качество доказательств	Непротиворечивость доказательств
Ra-223	4	4	4	4
Доцетаксел	4	3	4	4
Абиратерон (если в первой линии энзалутамид)	3	4	3	4
Энзалутамид (если в первой линии абиратерон)	3	4	3	4

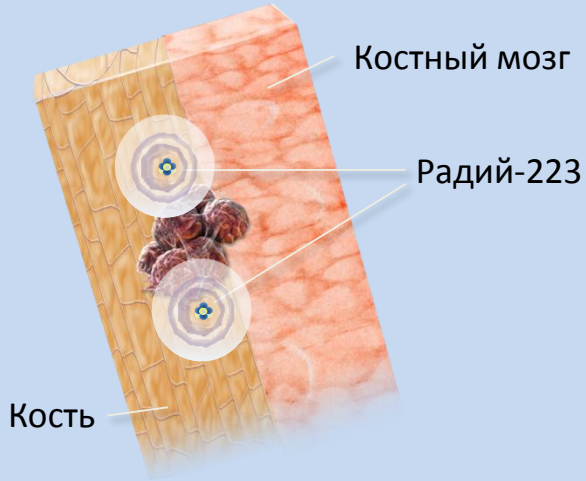
Применение радиоизотопов в лечении КРРПЖ

- Исторически, тропные к костной ткани изотопы изучались в клинических исследованиях как средство купирования болевого синдрома при костных метастазах
- Стронций-89* и Самарий-153** – одобренные для применения в клинический практике тропные к костной ткани изотопы с бета-излучением
- Вследствие относительно длинной волны излучения бета-частиц, при использовании бета-изотопов наблюдается поражение костного мозга
- Максимальная длинна волны альфа-излучателей обычно не превышает 100 μм, что является важным отличием от бета-частиц
- Отношение дозы облучения костной ткани к костному мозгу может быть потенциально увеличено в 3 раза при замене бета-излучателя на альфа-излучатель

Henriksen G, et al. *Cancer Res*. 2002;62:3120-3125.

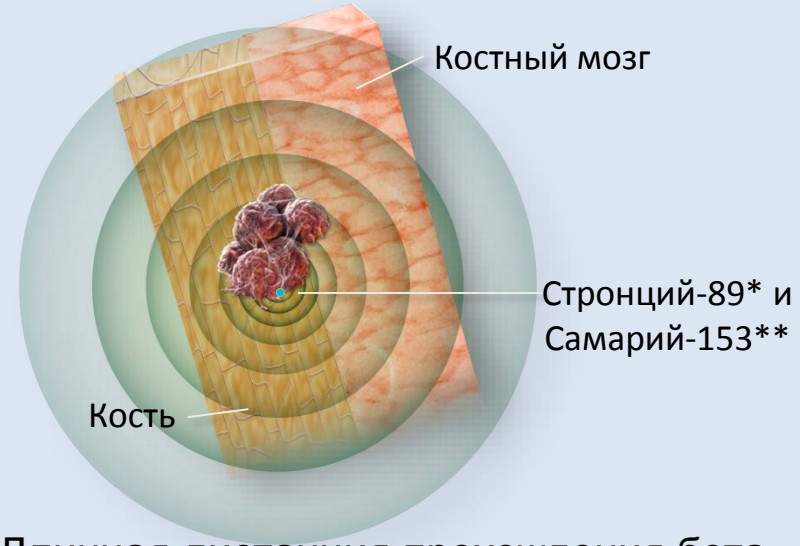
Альфа-излучатели и бета-излучатели

Альфа-излучатели
(Улучшает ОВ + снижает болевой синдром)



Короткая дистанция прохождения альфа-частиц минимизирует воздействие на костный мозг

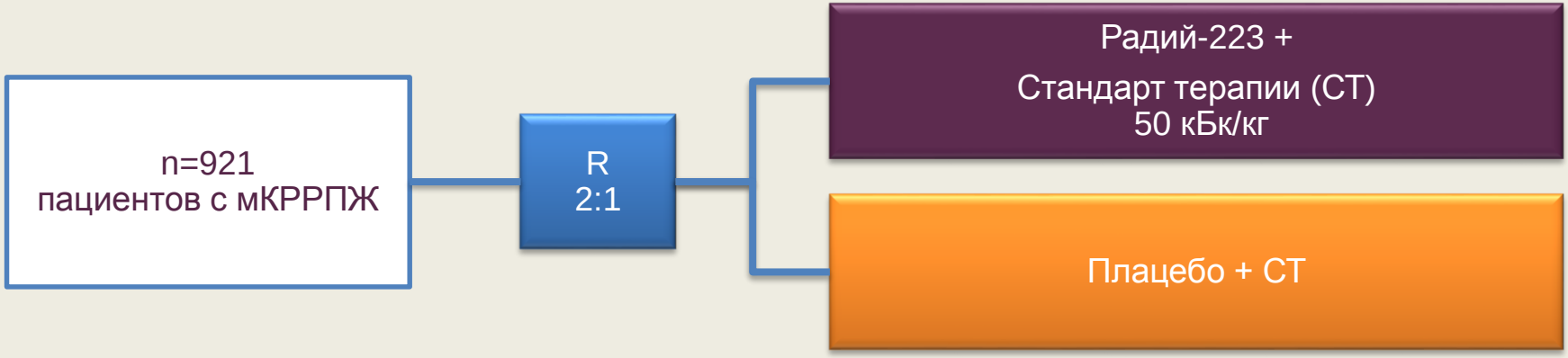
Бета-излучатели
(снижает болевой синдром)



Длинная дистанция прохождения бета-частиц может увеличивать нежелательное воздействие на костный мозг и ассоциирована с токсичностью

1. Henriksen G, et al. *Cancer Res*. 2002;62:3120-3125. 2. Brechbiel MW. *Dalton Trans*. 2007;43:4918-4928.
*

Дизайн клинического исследования III фазы ALSYMPCA



6 в/в инъекций с 4-х недельным интервалом

Критерии включения

- Подтвержденный КРРПЖ
- ≥2 костных метастаза
- Отсутствие висцеральных метастазов
- Предшествующая терапия доцетакселом, противопоказания для терапии доцетакселом, отказ от терапии доцетакселом

Факторы стратификации

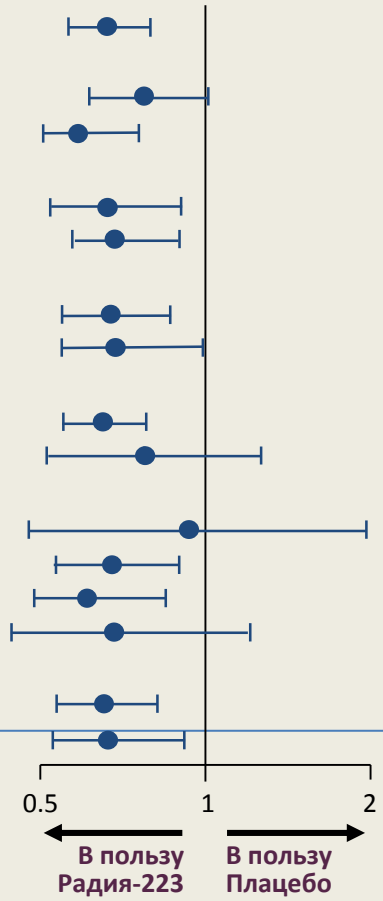
- Общая щелочная фосфатаза (ЩФ): <220 Ед/л против ≥ 220 Ед/л
- Применение бисфосфонатов: Да/Нет
- Предшествующая терапия доцетакселом: Да/Нет

СТ=стандарт терапии (включает местную лучевую терапию или терапию глюкокортикоидами, антиандрогенами, кетоконазолом, или эстрогенами, например диэтилстилбестролом или эстрамустином); R=рандомизация

Parker C, et al. *N Engl J Med.* 2013;369:213-223.

Анализ общей выживаемости в подгруппах в исследовании ALSYMPCA

Подгруппы	Число пациентов		Медиана ОВ (месяцы)		Отношение рисков (95% ДИ)	
	Радий-223	Плацебо	Радий-223	Плацебо		
Все пациенты	614	307	14.9	11.3	0.70	0.58-0.83
Общий уровень ЩФ						
<220 Ед/л	348	169	17.0	15.8	0.82	0.64-1.07
≥220 Ед/л	266	138	11.4	8.1	0.62	0.49-0.79
Применение бисфосфонатов						
Да	250	124	15.3	11.5	0.70	0.52-0.93
Нет	364	183	14.5	11.0	0.74	0.59-0.92
Предш. терапия доцетакселом						
Да	352	174	14.4	11.3	0.71	0.56-0.89
Нет	262	133	16.1	11.5	0.74	0.56-0.99
Статус по шкале ECOG						
0 or 1	536	265	15.4	11.9	0.68	0.56-0.82
≥2	77	41	10.0	8.4	0.82	0.50-1.35
Распространенность заболевания						
<6 метастазов	100	38	27.0	NE	0.95	0.46-1.95
6-20 метастазов	262	147	13.7	11.6	0.71	0.54-0.92
>20 метастазов	195	91	12.5	9.1	0.64	0.47-0.88
Обсеменение (superscan)	54	30	11.3	7.1	0.71	0.40-1.27
Применение опиоидов						
Да[a]	345	168	13.9	10.4	0.68	0.54-0.86
Нет[b]	269	139	16.4	12.8	0.70	0.52-0.93



NE=не оценивалось.

[a]Пациенты со степенью болевого синдрома 2 или 3 по шкале ВОЗ

[b]Пациенты без болевого синдрома или применения опиоидов или пациенты с о степенью болевого синдрома 1 по шкале ВОЗ

Parker C, et al. *N Engl J Med.* 2013;369:213-223.

Основные вторичные конечные точки в исследовании ALSYMPCA

Вторичные конечные точки	Радий-223 (n=614)	Плацебо (n=307)	Отношение рисков (95% ДИ)	Значение P
Медиана времени до первого костного осложнения (месяцы)[a]	15.6	9.8	0.66 (0.52-0.83)	<0.001
Медиана времени до повышения общей ЩФ (месяцы)[b]	7.4	3.8	0.17 (0.13-0.22)	<0.001
Медиана времени до повышения ПСА (месяцы)[c]	3.6	3.4	0.64 (0.54-0.77)	<0.001
Ответ общей ЩФ (≥30% снижение), n/общий n (%)[d]	233/497 (47)	7/211 (3)	—	<0.001
Нормализация общей ЩФ, n/общий n (%)[e]	109/321 (34)	2/140 (1)	—	<0.001

Все вторичные конечные точки подтвердили преимущество радия-223 + стандарт терапии в сравнении с плацебо + стандарт терапии[f]

[a]Время до первого использования лучевой терапии длдя облегчения костных осложнений, новые патологические переломы позвонков и других костей, компрессия спинного мозга, ортопедические хирургические вмешательства связанные с опухолью

[b]≥25% увеличение от базового уровня через ≥12 недель терапии у пациентов с не зарегистрированным снижением ниже базового уровня, или ≥25% увеличение выше надира, подтвержденное спустя ≥3 недель, у пациентов с зарегистрированным снижением от базового уровня

[c]Относительное ≥25% увеличение от базового уровня или абсолютное увеличение ≥2 нг/мл спустя ≥12 недель терапии, у пациентов без снижения ПСА от базового уровня, или относительное ≥25% увеличение или абсолютное увеличение ≥2 нг/мл выше надира, подтвержденное спустя ≥3 недель терапии

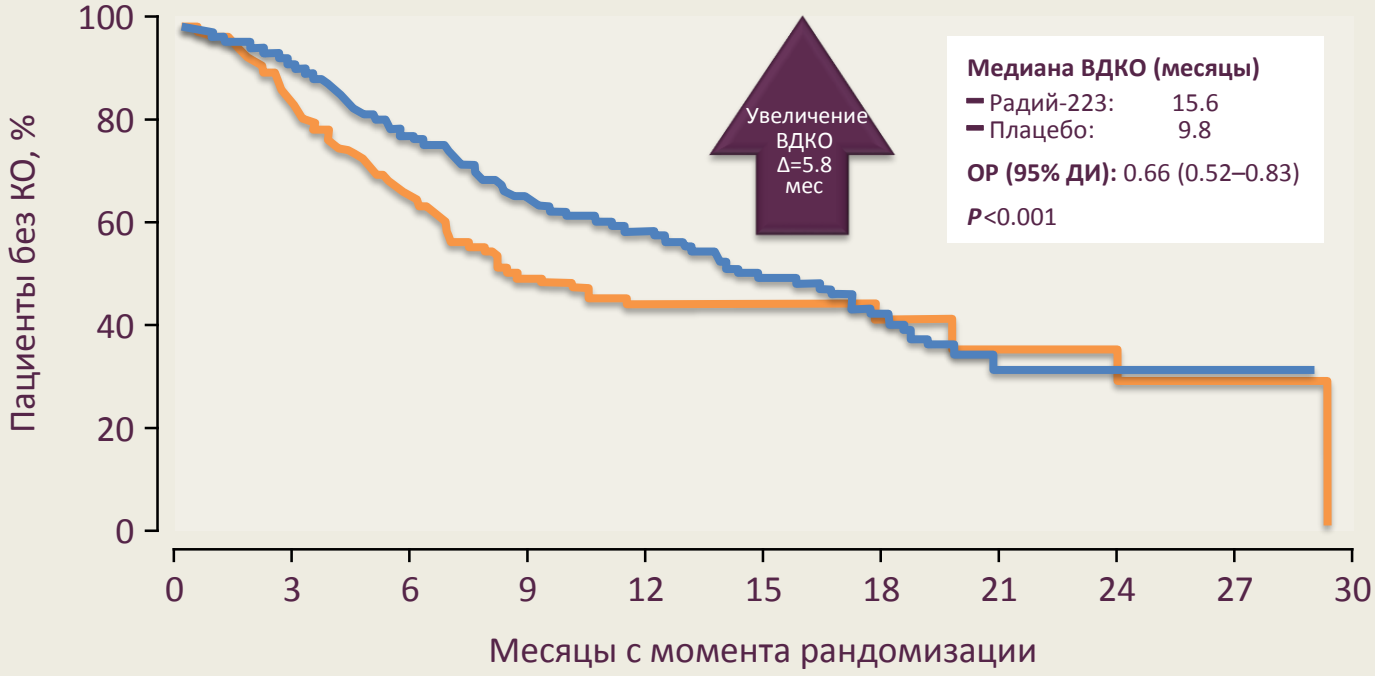
[d]≥30% снижение от базового уровня, подтвержденное спустя ≥4 недели терапии.

[e]Возвращение показателя к референсным значениям спустя 12 недель терапии (подтвержденное 2 последовательными измерениями с разницей в 2 недели) у пациентов с уровняем ЩФ выше верхних границ нормы на базовом уровне

[f]СТ (стандарт терапии) включает лучевую терапию или лечение глюкокортикоидами, антиандрогенами, кетоконазолом, или эстрогенами, такими как диэтилстилбестрол и эстрамустин

Parker C, et al. *N Engl J Med.* 2013;369:213-223.

Обновленный анализ в исследовании ALSYMPCA – время до первого костного осложнения



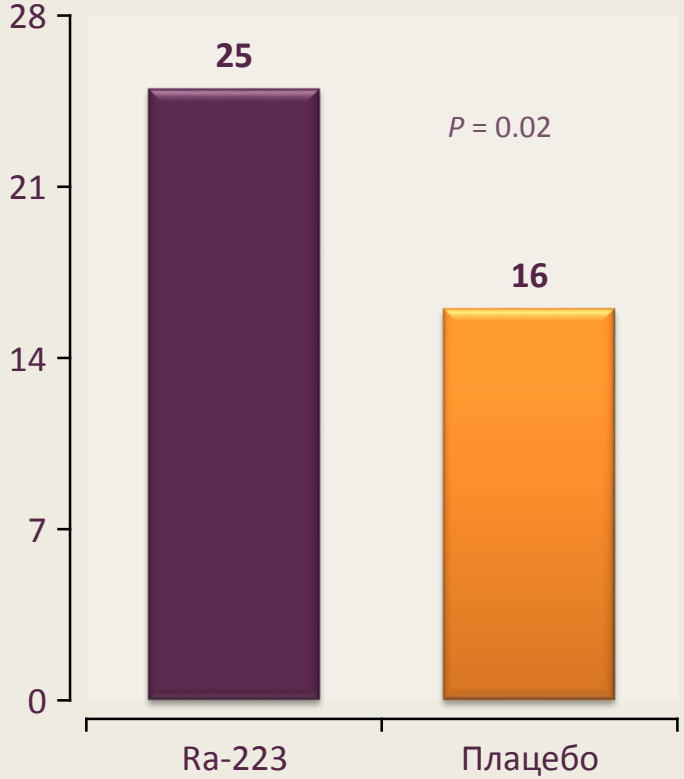
Радий-223	614	496	342	199	129	63	31	8	8	1	0
Плацебо	307	211	117	56	36	20	9	7	4	1	0

ВДКО – время до костного осложнения

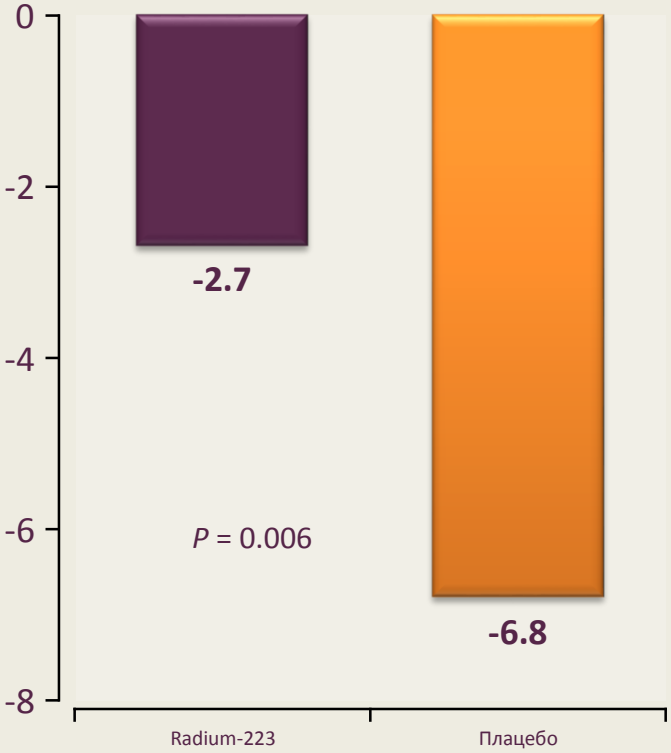
Parker C, et al. *N Engl J Med.* 2013;369(3):213–23.

Пациенты на терапии радием-223 отметили улучшение качества жизни

Качество жизни оценивалось на основе опросника для больных РПЖ FACT-P



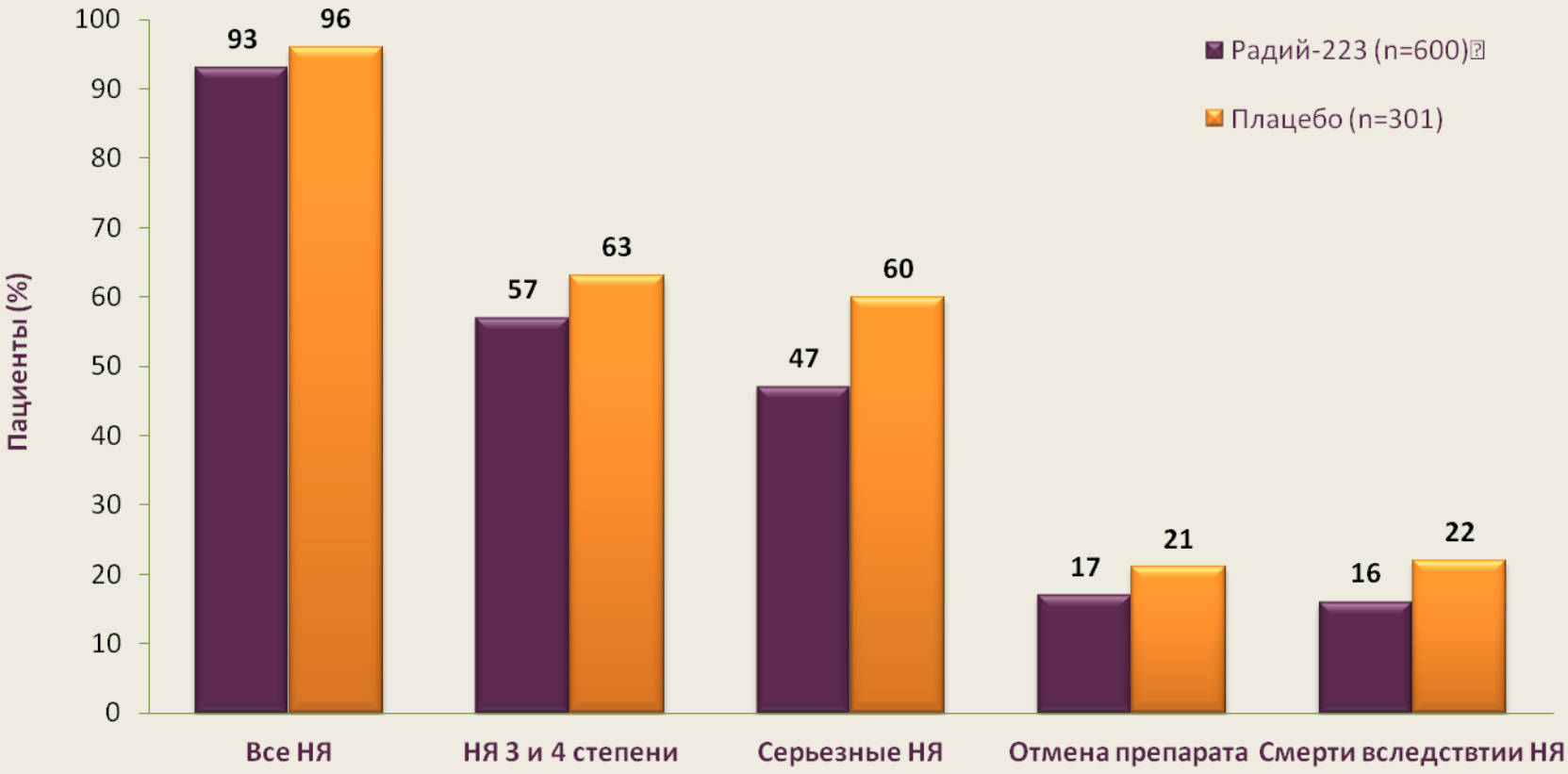
Баллы по результатам заполнения FACT-P



Среднее изменение баллов по результатам заполнения FACT-P от базового уровня до 16 недели терапии

Parker C, et al. *N Engl J Med.* 2013;369(3):213–23.

Безопасность и переносимость препарата в исследовании ALSYMPCA

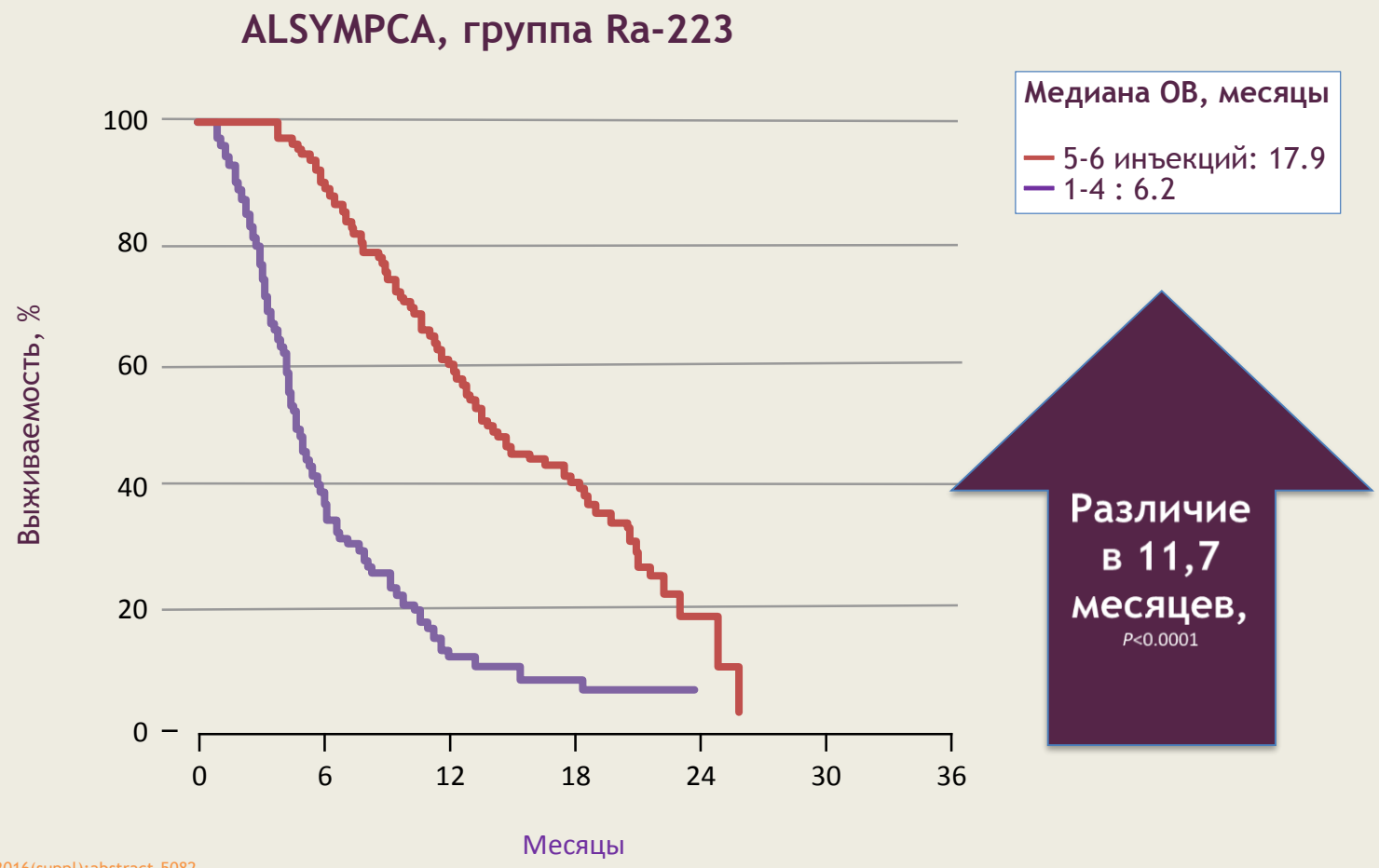


[a]Группа пациентов на которых изучалась безопасность представляла собой пациентов, которые получили не менее 1 дозы препарата; 1 пациент из группы плацебо получил 1 инъекцию радия-223 (0 неделя) и был включен в анализ безопасности радия-223

Parker C, et al. *N Engl J Med.* 2013;369:213-223.

ОВ значительно выше у пациентов, получивших не менее 5 инъекций Ra-223

- Раннее применение Ra-223 позволяет пациентам получить все 6 инъекций



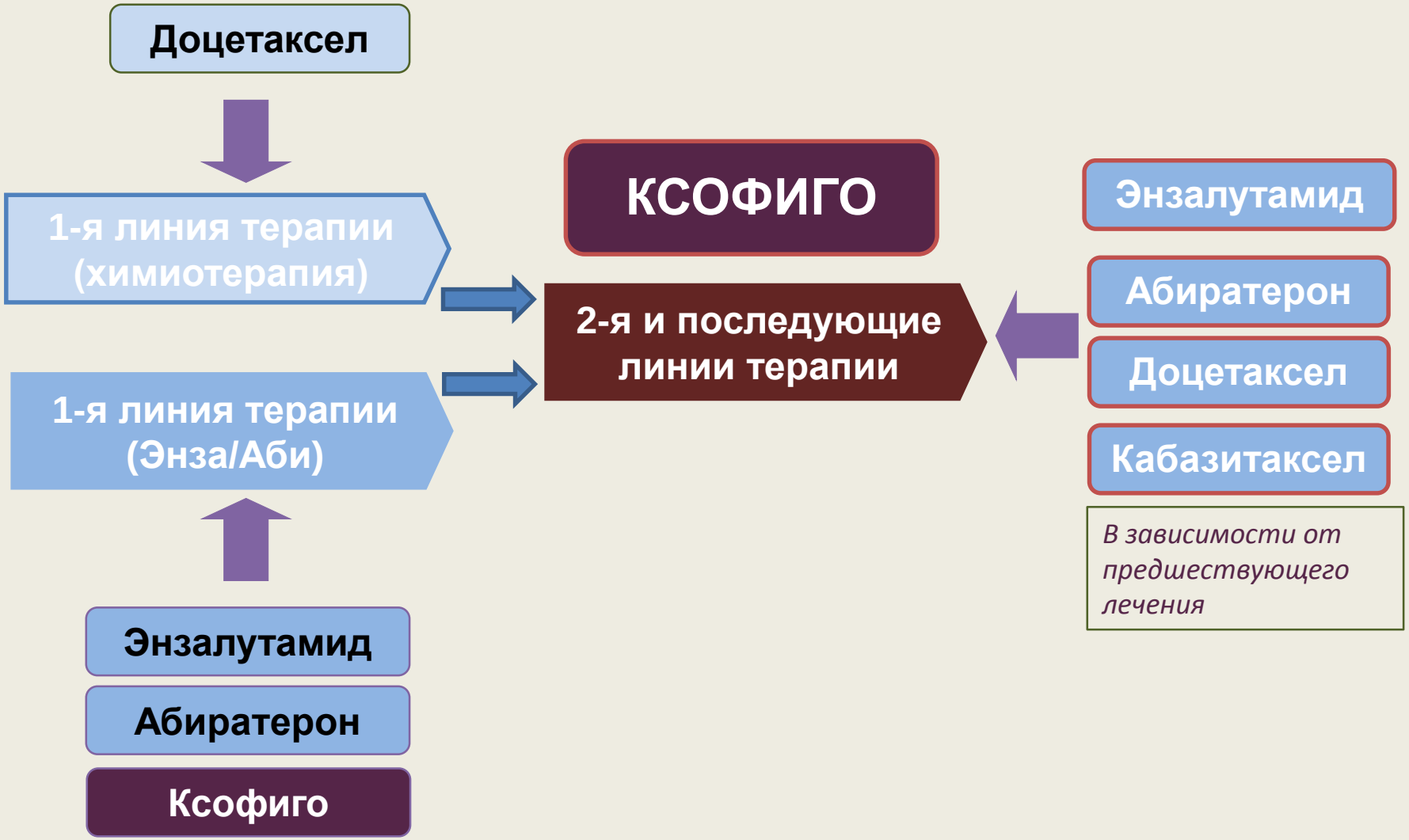
ОВ – общая выживаемость.
Saad F et al. *J Clin Oncol*. 34;2016(suppl):abstract 5082.

Радий-223 был внесен в рекомендации ведущих медицинских сообществ

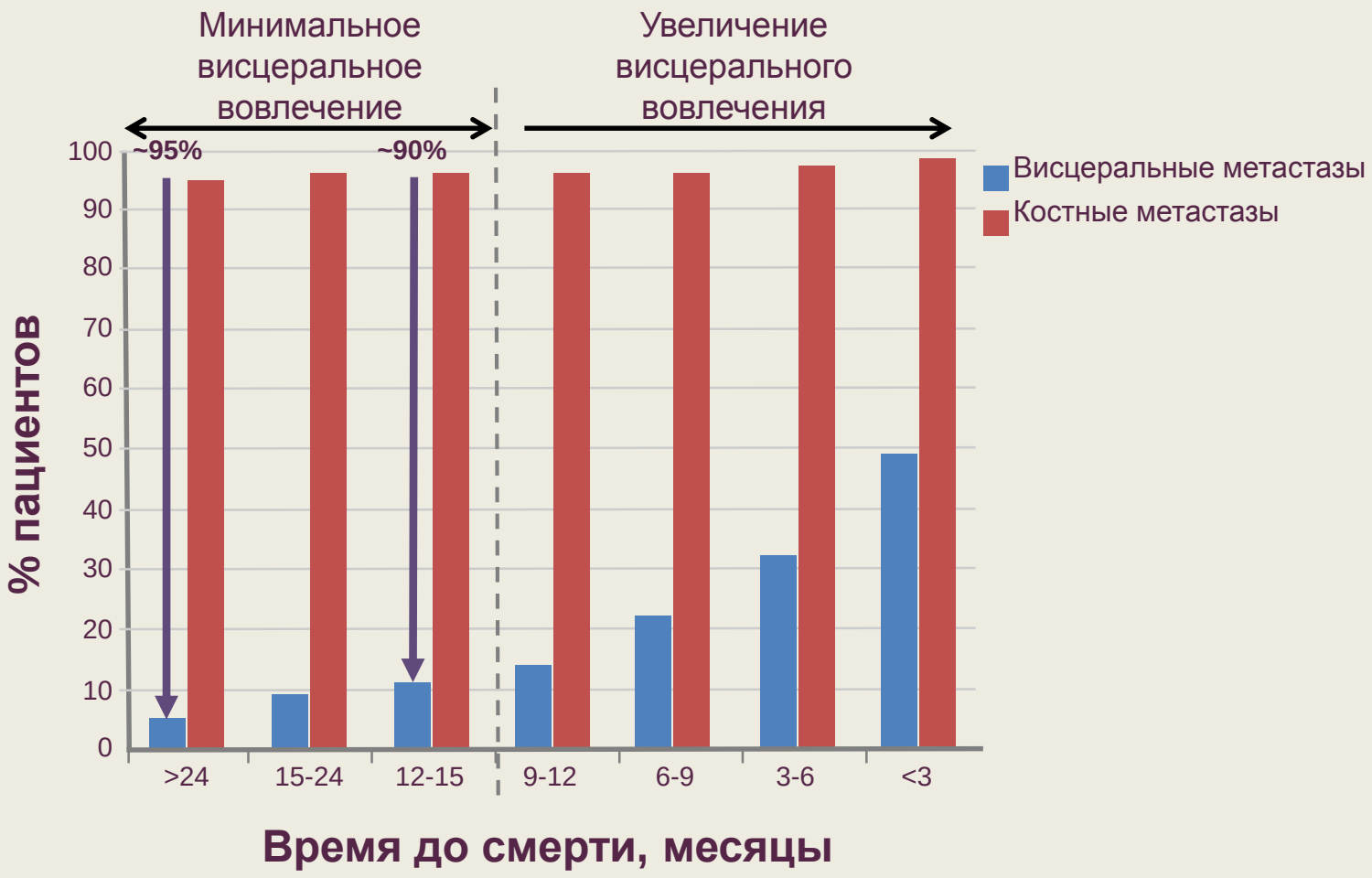
Медицинское общество/организация	Рекомендации по лечению костных метастазов при симптоматическом метастатическом КРРПЖ
Национальная всеобъемлющая онкологическая сеть США (NCCN)[1]	Рекомендован для лечения костных метастазов при симптоматическом метастатическом кастрационно-резистентном раке предстательной железы без висцеральных метастазов (рекомендации категории 1); препарат рекомендован может применяться до и после химиотерапии, но НЕ одновременно
Европейского общества медицинской онкологии (ESMO)[2]	Радий-223 рекомендован для лечения симптоматических костных метастазов кастрационно-резистентного рака предстательной железы без висцеральных метастазов (рекомендации категории 1, А)
Европейская ассоциация урологов (EAU)[3]	При метастатическом КРРПЖ с симптоматическими костными метастазами, при прогрессировании на доцетакселе или противопоказании к назначению доцетаксела, лечение радием-223 оказывает улучшение в выживаемости

1. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf
2. https://annonc.oxfordjournals.org/content/26/suppl_5/v69.full.pdf+html
3. http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/

Ведение пациента с мКРРПЖ в реальной клинической практике: возможные варианты



У большинства пациентов с мКРРПЖ висцеральные метастазы развиваются позже костных



Reference: Pezaro CJ et al. *Eur Urol.* 2014;65:270-273.

Окно возможности для назначения радия-223

References: 1. Gundem G *et al. Nature*. 2015;520(7547):353–357. **2.** Ryan CJ, *et al. N Engl J Med*. 2013;368:138–148. **3.** Beer TM, *et al. N Engl J Med*. 2014;371(5):424–433. **4.** Pezaro CJ, *et al. Eur Urol*. 2014;65:270–273.

23% пациентов в группе Ra-223 и 21% в группе плацебо получили химиотерапию после участия в ALSYMPCA

Рандомизированные пациенты (N=921)
Ra-223, n=614
Плацебо, n=307

Выбывшие до получения терапии, n (%)
Ra-223, 15 (2)
Плацебо, 5 (2)

Включенные в популяцию по безопасности, n (%)*
Ra-223, 600 (98)
Плацебо, 301 (98)

Не включенные в исследование по применению х/т(%)
Ra-223, 458 (75)
Плацебо, 237 (77)

Х/т после участия в ALSYMPCA, n (%)
Ra-223, 142 (23)
Плацебо, 64 (21)

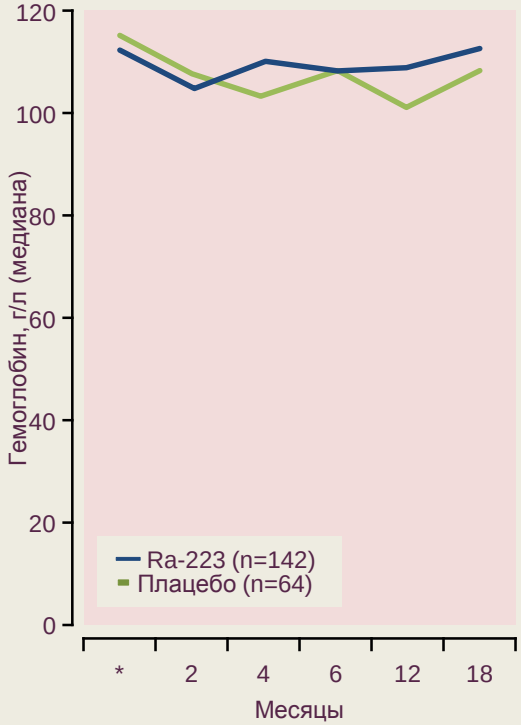
*Получившие по крайней мере одну инъекцию

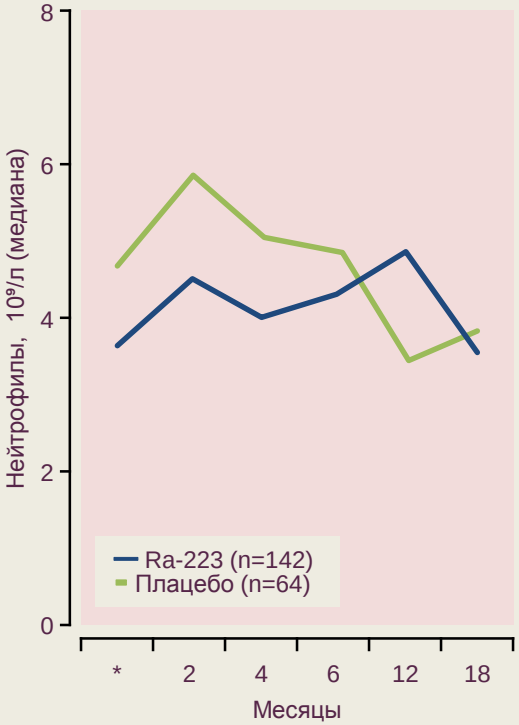
х/т - химиотерапия

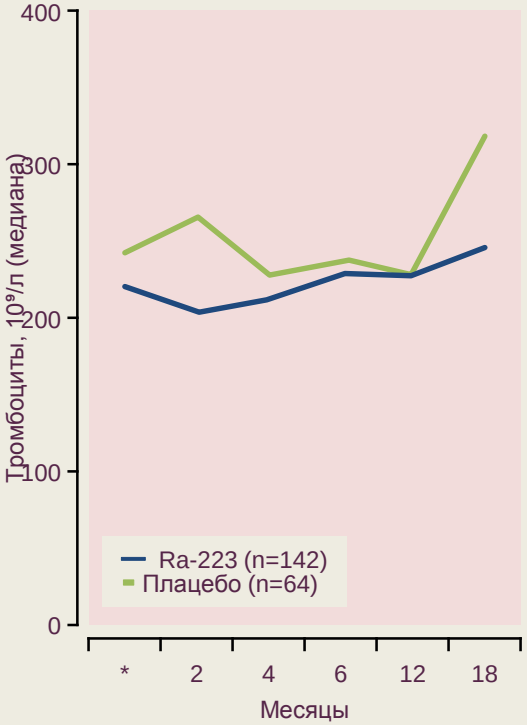
. Sartor O, et al. *Prostate.* 2016;76(10):905-16.

После начала химиотерапии гематологические показатели у пациентов, получавших ранее Ra-223 и плацебо, были сходными между собой

Гематологические показатели в ходе проведения химиотерапии







* - последний анализ перед началом химиотерапии.

Sartor O, et al. *Prostate.* 2016;76(10):905-16.

Выводы

- Лечение КРРПЖ стремительно эволюционирует.
- Новые разрабатываемые препараты: необходимость движения в сторону индивидуализации лечения.
- При отсутствии доказательств о преимуществе той или иной последовательности, предпочтение должно отдаваться наименее токсичному и хорошо переносимому лечению в качестве первой линии.