

Кабазитаксел в лечении кастрационно-резистентного рака: КАК НАЙТИ БАЛАНС ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ?

М.И. ВОЛКОВА, Я.В. ГРИДНЕВА, А.С. ОЛЬШАНСКАЯ

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23

Информация об авторах:

Волкова Мария Игоревна – д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения урологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(965) 300-58-32; e-mail: mivolkova6@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7754-6624>

Гриднева Яна Владимировна – к.м.н., научный сотрудник отделения урологии

Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(903) 628-86-73; e-mail: gridnevyana@mail.ru

Ольшанская Анна Сергеевна – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

аспирант кафедры онкологии факультета дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(916) 496-92-36; e-mail: anny9191@rambler.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0389-564X>

РЕЗЮМЕ

Кабазитаксел – противоопухолевое средство из группы таксанов третьего поколения, продемонстрировавшее эффективность при метастатическом кастрационно-резистентном раке предстательной железы (мКРРПЖ), рефрактерном к доцетакселу. Данная статья посвящена критическому анализу исследований результатов применения кабазитаксела у этой категории пациентов и ключевым аспектам управления токсичностью, связанной с лечением. Также проанализированы возможные сценарии использования кабазитаксела в последовательной терапии мКРРПЖ, включающей ингибиторы андрогенного сигнала и системную радиотерапию.

Ключевые слова: метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы, рефрактерность, доцетаксел, кабазитаксел, токсичность

Для цитирования: Волкова М.И., Гриднева Я.В., Ольшанская А.С. Кабазитаксел в лечении кастрационно-резистентного рака: как найти баланс эффективности и безопасности? *Медицинский совет*. 2019; 10: 146-154. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-10-146-154>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Cabazitaxel in the treatment of castration-resistant cancer: HITTING THE BALANCE OF EFFICACY AND SAFETY

Maria I. VOLKOVA, Yana V. GRIDNEVA, Anna S. OLSHANSKAYA

Federal State Budgetary Institution «Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 115478, Russia, Moscow, Kashirskoye Shosse, 23

Author credentials:

Volkova Maria Igorevna – Dr. of Sci. (Med.), Lead Researcher, Department of Urology, Federal State Budgetary Institution «Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7(965) 300-58-32; e-mail: mivolkova6@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7754-6624>

Gridneva Yana Vladimirovna – Cand. of Sci. (Med.), Researcher, Department of Urology,

Federal State Budgetary Institution «Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7(903) 628-86-73; e-mail: gridnevyana@mail.ru

Olshanskaya Anna Sergeevna – Federal State Budgetary Institution «Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Moscow Department of Health»; postgraduate student, Chair for Oncology,

Faculty of Additional Professional Education, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7(916) 496-92-36; e-mail: anny9191@rambler.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0389-564X>

ABSTRACT

Cabazitaxel, an antineoplastic agent from the third generation taxan group, has demonstrated efficacy in the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) refractory to docetaxel. This article is devoted to a critical analysis of studies on the

use of cabazitaxel in this category of patients and key aspects of management of treatment-related toxicity. The authors also reviewed possible scenarios for the use of cabazitaxel in the sequential therapy of mCRPC, including androgen receptor signalling inhibitors and systemic radiotherapy.

Keywords: metastatic castration-resistant prostate cancer, refractoriness, docetaxel, cabazitaxel, toxicity

For citing: Volkova M.I., Gridneva Ya.V., Olshanskaya A.S. Cabazitaxel in the treatment of castration-resistant cancer: hitting the balance of efficacy and safety. *Meditsinsky Sovet*. 2019; 10: 146-154. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-10-146-154>.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Рак предстательной железы – распространенная злокачественная опухоль, занимающая 1-е место по уровню заболеваемости и ее приросту среди новообразований мочеполовой системы. Около 60% всех впервые выявленных случаев рака предстательной железы в Российской Федерации приходится на потенциально излечимые клинически-локализованные формы заболевания. Однако у трети пациентов, подвергнутых радикальному лечению ранних стадий рака предстательной железы, в дальнейшем развиваются рецидивы. Еще у 40% больных обнаруживаются распространенные формы заболевания уже на этапе первичной диагностики [1].

Рак предстательной железы – андроген-зависимая опухоль. Стандартный подход к лечению распространенного рака предстательной железы – андроген-депривационная терапия (АДТ), закономерным исходом которой является развитие кастрационно-резистентной формы болезни. Необходимо отметить, что 10% больных первично рефрактерны к кастрации. Кастрационно-резистентный рак предстательной железы (КРРПЖ) характеризуется биологическими особенностями, существенно отличающимися от гормонально-чувствительной аденокарциномы предстательной железы, и ассоциирован с агрессивным течением. В последние годы выделено два основных механизма развития КРРПЖ: дерегуляция апоптоза клеток аденокарциномы предстательной железы [2] и нарушения цепи передачи андрогенного сигнала, включающие интракринный синтез тестостерона, гиперэкспрессию андрогенных рецепторов (АР) и различные мутации генов АР, ведущие к появлению АР, лишенных лиганд-связывающего домена (сплайс-вариант АР, AR-V7), а также АР, стимулируемых нестероидными молекулами (кросс-сигналинг) [3].

До недавнего времени единственной лечебной опцией, позволяющей добиться снижения уровня простатического специфического антигена (ПСА) и интенсивности боли, но не влияющей на общую выживаемость (ОВ) у больных метастатическим КРРПЖ (мКРРПЖ), являлась комбинация митоксантрона и преднизолона. В 2004 г. новым стандартом лечения этой группы пациентов стал доцетаксел в сочетании с преднизолоном, обеспечивший достоверное преимущество ОВ по сравнению с митоксантроном и преднизолоном в двух рандомизированных исследованиях – TAX 327 и SWOG 9916 [4, 5, 38]. В течение последующих 6 лет арсенал лекарственных агентов, увеличивающих ОВ при мКРРПЖ, пополнился противо-

опухолевой вакциной (сипулиуцел-Т, не зарегистрированный в РФ), ингибиторами андрогенного сигнала (ИАС) (абиратерон, энзалутамид), системной радиотерапией (радий-223) и кабазитакселем. Данные лекарственные агенты назначаются в последовательности, определяемой лечащим врачом, поскольку не существует высокого уровня доказательств относительно преимущества той или иной очередности применения лекарственных препаратов [6–8].

В данном обзоре обсуждаются результаты завершенных исследований и освещаются вопросы практического применения кабазитаксела при мКРРПЖ.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ КАБАЗИТАКСЕЛА

Основным механизмом действия химиотерапевтических средств из группы таксанов является индукция апоптоза путем деполимеризации микротрубочек. Помимо этого, таксаны способны снижать уровень транскрипции АР в ядро и уменьшать транскрипцию белков АР [9]. Доцетаксел, полусинтетический таксан, входит в стандарты 1-й линии терапии мКРРПЖ, однако в среднем через 6 месяцев у большинства пациентов развивается резистентность к проводимому лечению, которую связывают с гиперэкспрессией гликопротеина Р [10]. Кабазитаксел – единственный цитостатик с доказанной эффективностью при доцетаксел-резистентном мКРРПЖ. В преclinical исследованиях на клеточных линиях мультирезистентных раков мышей и человека была продемонстрирована более высокая цитотоксичность кабазитаксела по сравнению с доцетакселем. Кабазитаксел плохо связывается с аденозинтрифосфат-зависимым транспортным гликопротеином Р, отвечающим за выведение лекарственных агентов из клетки. Это позволяет препарату накапливаться внутриклеточно в более высоких концентрациях, чем доцетаксел, и может являться причиной более высокой цитотоксичности кабазитаксела [11, 12].

КАБАЗИТАКСЕЛ В КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ (КИ)

Кабазитаксел (XRP6258) изучался в КИ I фазы, включившей 25 больных диссеминированными злокачественными опухолями, получивших предшествующее лечение, в том числе 8 пациентов с мКРРПЖ. Ранее таксаны получало 32% участников КИ. Доза кабазитаксела повышалась

с 10 мг/м² до максимальной переносимой дозы 25 мг/м². Дозолимитирующей токсичностью являлась нейтропения. Частичный ответ был достигнут у 4 больных, из которых у 2 был мКРРПЖ [11].

На основании полученных данных было инициировано международное исследование III фазы TROPIC (2007) [13], включившее 755 больных мКРРПЖ с прогрессирующим во время или после химиотерапии доцетакселом по критериям Response Evaluation Criteria in Solid Tumor (RECIST) или ПСА-прогрессированием. Пациентов рандомизировали на терапию кабазитакселом (25 мг/м²) и преднизолоном (10 мг/сут) или митоксантроном (12 мг/м²) и преднизолоном (10 мг/сут); лечебные циклы повторялись каждые 3 недели. Первичной целью КИ являлась ОВ. Группы больных были хорошо сбалансированы. У 50% пациентов диагностированы измеряемые опухолевые очаги, у 25% – висцеральные метастазы. После включения первых 59 пациентов критерии включения претерпели изменения и были исключены пациенты, получившие кумулятивную дозу доцетаксела < 225 мг/м² на основании обновления рекомендаций по применению доцетаксела, свидетельствующих о необходимости проведения терапии в течение не менее 12 недель до принятия решения о смене вида лечения. При медиане наблюдения 12,8 месяца медиана ОВ в популяции «по намерению лечить» составила 15,1 месяца в группе кабазитаксела и 12,7 месяца в группе митоксантрона, что соответствовало снижению риска смерти на 30% ($p < 0,0001$). Выживаемость без прогрессирования (ВБП) также была значимо выше у больных, рандомизированных в группу кабазитаксела, по сравнению с пациентами группы контроля (2,8 vs 1,4 месяца соответственно, $p < 0,0001$). Подгрупповой анализ продемонстрировал, что у пациентов с измеряемыми опухолевыми очагами частота объективного ответа на лечение (14,4% vs 4,4%, $p = 0,0005$) и ПСА-ответа (39,2% vs 17,8%, $p = 0,0002$) была существенно выше на фоне терапии кабазитакселом по сравнению с митоксантроном. На основании полученных результатов кабазитаксел был разрешен к применению при мКРРПЖ (2010).

Эффективность кабазитаксела при резистентности к доцетакселу подтверждает следующий *клинический случай*.

Пациент Б., 68 лет, обратился к онкологу в июне 2012 г. с жалобами на боль в спине и повышением уровня ПСА до 147 нг/мл. При обследовании выявлен рак предстательной железы cT3aN1M1b, метастазы в тазовые лимфатические узлы, множественные метастазы в кости. Диагноз верифицирован: «аденокарцинома 4 + 4 = 8 баллов по шкале Глисона». Больному назначена АДТ агонистами релизинг-гормона лютеинизирующего гормона, позволявшая снизить ПСА до надира, составившего 0,5 нг/мл, и ликвидировавшая болевой синдром, а также проведена дистанционная лучевая терапия на область простаты до суммарной очаговой дозы (СОД) 70 Гр и лимфоузлов таза до СОД 46 Гр. Через 5 месяцев, в декабре 2012 г., на фоне кастрационных значений тестостерона сыворотки крови зарегистрирован быстрый рост ПСА, уровень которого достиг 756 нг/мл к январю 2013 г. и 1177 нг/мл – к фев-

ралю 2013 г., а также появление интенсивной боли в костях. В связи с регистрацией кастрационной резистентности пациенту рекомендована химиотерапия доцетакселом, проведено 3 курса лечения в стандартном режиме (доцетаксел 75 мг/м² 1 раз в 3 недели в сочетании с преднизолоном 10 мг/сут). Однако на фоне химиотерапии ПСА увеличился до 1740 нг/мл, интенсивность болевого синдрома нарастала. При скинтиграфии костей скелета отмечено повышение накопления радиофармпрепарата в костях черепа, таза во всех отделах позвоночника, лопатках, грудине, ребрах, ключицах, длинных трубчатых костях. В связи с рефрактерностью к доцетакселу назначен кабазитаксел (25 мг/м² 1 раз в 3 недели в сочетании с преднизолоном 10 мг/сут). Проведено 10 циклов терапии. После 2-го цикла лечения отмечено снижение интенсивности болевого синдрома, отменены ненаркотические анальгетики. Несмотря на то что надир ПСА составил 1177 нг/мл, клинический эффект терапии кабазитакселом сохранялся в течение последующих 8 циклов лечения. Токсичности > 2-й степени тяжести не зарегистрировано. После завершения 10-го цикла лечения отмечен быстрый рост ПСА до 3600 нг/мл, появилась боль в костях. Проводилась симптоматическая терапия. Через 3 месяца больной умер от прогрессирования опухолевого процесса.

В КИ TROPIC фебрильная нейтропения чаще регистрировалась в группе кабазитаксела, чем в группе контроля (8% vs 1%). Наиболее распространенные негематологические нежелательные явления (НЯ), ассоциированные с терапией кабазитакселом, включали диарею (47%) и слабость (37%); частота нейропатий оказалась невысокой (14%). В группе кабазитаксела зарегистрировано 18 смертей, связанных с терапией, в группе митоксантрона – 9. Самой частой причиной смерти был нейтропенический сепсис (7/18 смертей). Следует отметить, что в протоколе не разрешалось применение колониестимулирующих факторов (КСФ) с 1-го цикла терапии, а лечение нейтропении должно было проводиться по существующим стандартам. На фоне терапии кабазитакселом зарегистрировано 5 смертей от сердечно-сосудистых осложнений; в группе митоксантрона фатальных кардиальных НЯ не отмечено. Медиана количества циклов терапии кабазитакселом составила 6, митоксантроном – 4. Редукция дозы чаще требовалась в группе кабазитаксела [13]. В дальнейшем при использовании кабазитаксела в программах раннего доступа частоту фебрильных нейтропений, зарегистрированную в КИ TROPIC, удалось снизить. В немецком исследовании German Compassionate use Programme ($n = 111$) 17,1% пациентов получили гранулоцитарный КСФ (Г-КСФ), при этом частота фебрильных нейтропений составила 1,8%, 4 больных умерли от инфекционных или гематологических осложнений [14]. Английская программа раннего доступа United Kingdom Early Access Programme (UK EAP) включила 112 пациентов с мКРРПЖ, резистентным к доцетакселу, которым назначали кабазитаксел; первичная Г-КСФ-профилактика назначалась в соответствии с рекомендациями Американского общества клинических онкологов (ASCO)

и применялась у 79,5% больных на этапе индукции и у 84,8% пациентов – после старта терапии кабазитакселом. Нейтропенический сепсис был зарегистрирован в 6,3% случаев у больных, не получивших Г-КСФ. Смерть у 4 пациентов наступила из-за инфекционных осложнений. Кардиологических НЯ 3–4-й степени тяжести не отмечено [15]. В подгрупповом анализе обеих вышеописанных программ независимыми факторами риска нейтропении являлись возраст > 75 лет и исходное количество нейтрофилов < 4000/мм³. Профилактическое назначение Г-КСФ снижало вероятность развития нейтропении [16].

Возможность длительного безопасного и эффективно применения кабазитаксела благодаря раннему назначению Г-КСФ иллюстрирует следующий *клинический случай*.

Пациент Ж. 73 лет обратился к онкологу по поводу повышения уровня ПСА до 252 нг/мл. При обследовании диагностирован рак предстательной железы cT2cN0M0 (аденокарцинома, 3 + 3 = 6 баллов по шкале Глисона). В феврале 2004 г. больному выполнена радикальная простатэктомия (гистологически подтверждена аденокарцинома 3 + 3 = 6 по шкале Глисона, pT3bN0R0), однако после хирургического вмешательства уровень ПСА составил 22 нг/мл, и пациенту назначена АДТ (двухсторонняя орхиэктомия), на фоне которой уровень ПСА снизился до < 4 нг/мл. В ноябре 2010 г., спустя 81 месяц после начала лечения, отмечено повышение ПСА до 57 нг/мл, выявлены метастазы в забрюшинные лимфатические узлы (наибольший опухолево-измененный узел 25 мм в диаметре). В связи с развитием кастрационной резистентности больному назначена химиотерапия доцетакселом в стандартном дозовом режиме (75 мг/м² 1 раз в 3 недели в комбинации с преднизолоном 10 мг/сут). Проведено 9 циклов лечения, НЯ 3–4-й степени тяжести не зарегистрированы. Надир ПСА на фоне терапии доцетакселом составил 43 нг/мл. После 9-го цикла терапии доцетакселом зарегистрирован рост ПСА до 390 нг/мл, увеличение существующих метастазов в забрюшинные лимфатические узлы (наибольший опухолево-измененный узел 27 x 23 мм). Пациенту назначена химиотерапия второй линии кабазитакселом в стандартном дозовом режиме (25 мг/м² 1 раз в 3 недели в комбинации с преднизолоном 10 мг/сут). Проведено 10 циклов лечения с назначением Г-КСФ с 1-го цикла терапии; НЯ 3–4-й степени тяжести не зарегистрировано. Надир ПСА на фоне лечения достигнут после 3-го цикла терапии и составил 50 нг/мл, забрюшинные лимфатические узлы уменьшились (наибольший лимфоузел 25 x 13 мм). После завершения 10-го цикла больной оставлен под динамическим наблюдением. При контрольном обследовании через 22 месяца после окончания терапии признаков прогрессирования заболевания у пациента не выявлено.

С целью снижения токсичности терапии кабазитакселом по требованию американского Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA) было инициировано рандомизированное КИ III фазы PROSELICA, сравнившее кабазитаксел в дозах 20 мг/м²

(K20) и 25 мг/м² (K25) у 1200 больных мКРРПЖ, ранее получавших доцетаксел. КИ было спланировано с целью доказать, что сниженная доза кабазитаксела не ухудшает результаты лечения. Медиана количества лечебных циклов в группах составила 6 (K20) и 7 (K25) из 10 запланированных соответственно при большей частоте редукций дозы в группе, получавшей препарат в дозировке 25 мг/м². Терапия кабазитакселом 20 мг/м² была ассоциирована с меньшей частотой НЯ 3–4-й степени тяжести и уменьшением летальности, обусловленной токсичностью, по сравнению с K25. Доза кабазитаксела 25 мг/м² была ассоциирована с более высокой частотой ПСА-ответов (42,9% vs 29,5%, $p < 0,001$) и радиологических ответов (23,4% vs 18,5%, $p = 0,1924$), но не приводила к увеличению ВБП (3,5 vs 2,9 месяца, HR = 1,099) и ОВ (14,5 vs 13,4 месяца, HR = 1,024) по сравнению с дозировкой 20 мг/м². Тем не менее подгрупповой анализ показал, что у пациентов, ранее получавших ИАС (энзалутамид или абиратерон), наблюдалась тенденция к лучшему исходу в когорте K25, чем K20 [17].

Альтернативный дозовый режим кабазитаксела изучался у 66 больных мКРРПЖ, резистентным к доцетакселу, не являющихся кандидатами для проведения терапии полными дозами препарата. Критериями включения являлись: низкий соматический статус, соответствующий градации > 2 по классификации Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), редукция дозы доцетаксела из-за фебрильной нейтропении в анамнезе или облучение > 25% резервов костного мозга, проведенное ранее. Наличие костных метастазов диагностировано у 87% пациентов. Режим лечения подразумевал проведение 5 циклов терапии кабазитакселом в дозе 10 мг/м² 1 раз в 4 недели. Лечение переносилось пациентами удовлетворительно. Наиболее частыми НЯ 3–4-й степени тяжести были астения (10,6%), анемия (6%), тромбоцитопения (4,5%) и нейтропения (3%). Случаев фебрильной нейтропении или диареи 4-й степени тяжести зарегистрировано не было. Снижение уровня ПСА на 50% наблюдалось у 32,7% больных. Медиана ОВ составила 14,2 месяца, что делает этот режим приемлемым вариантом для пациентов с низким соматическим статусом.

КАБАЗИТАКСЕЛ В ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ мКРРПЖ

Стандартов последовательной терапии мКРРПЖ не существует в связи с отсутствием проспективных прямых сравнительных исследований. Препарат выбора при развитии резистентности к доцетакселу не определен. Непрямое сравнение результатов различных КИ имеет существенные ограничения в связи с различиями дизайнов, препаратов, применявшихся в группах сравнения, и характеристик пациентов. Единственным инструментом для определения клинической тактики последовательного назначения различных препаратов является проведение крупных ретроспективных анализов.

Несмотря на существование биологических и клинических оснований для применения кабазитаксела после

доцетаксела, информация об оптимальной последовательности применения химиотерапии и других лекарственных агентов, зарегистрированных для лечения мКРРПЖ, основанная на понимании механизмов резистентности к лечению, отсутствует. In vivo продемонстрировано существование перекрестной рефрактерности к абиратерону и доцетакселу; подобных данных относительно кабазитаксела не получено [18].

Кабазитаксел после ингибиторов андрогенного сигнала

Данные некоторых небольших исследований свидетельствуют о сохранении противоопухолевой активности кабазитаксела после ИАС. В КИ PROSELICA больные, ранее получавшие энзалутамид и абиратерон, имели большую частоту ПСА-ответов и объективных ответов при использовании кабазитаксела в дозе 25 мг/м² по сравнению с 20 мг/м² при равной ОВ [19]. Пожалуй, к настоящему времени это наиболее релевантные данные об эффективности кабазитаксела после ИАС.

В нескольких ретроспективных исследованиях получены свидетельства эффективности кабазитаксела после абиратерона. В многоцентровом ретроспективном израильском исследовании, включившем больных, которые входили в программу раннего доступа к абиратерону после доцетаксела, 24 пациента в дальнейшем получали кабазитаксел, в среднем 4 цикла. Большинству пациентов назначали Г-КСФ на этапе индукции химиотерапии. Снижение ПСА на более чем 50% от исходного уровня наблюдалось у 31% пациентов, объективный ответ по критериям RECIST – у 13% пациентов; медиана ОВ составила 8,2 месяца от начала приема кабазитаксела [20].

В одноцентровом ретроспективном исследовании Royal Marsden Hospital 32 из 59 больных мКРРПЖ, рефрактерным к доцетакселу, получали кабазитаксел (в среднем 6 циклов) после абиратерона (n = 2), энзалутамида (n = 4) или обоих препаратов (n = 5). Медиана ОВ составила 15,8 месяца, что согласуется с данными КИ TROPIC. Отсутствие ответа на ранее проводившуюся терапию абиратероном и энзалутамидом не влияло на эффективность кабазитаксела [21].

Во франко-канадском исследовании 79 пациентов с мКРРПЖ получили в среднем 6 циклов кабазитаксела 25 мг/м² после доцетаксела (в среднем 8 циклов) и абиратерона (в среднем 4,8 месяца). Частота ПСА-ответа составила 35%, медиана ОВ – 10,9 месяца [22].

В ретроспективной серии Oncology Practice Network США (n = 113) 77 больных мКРРПЖ последовательно получили доцетаксел, кабазитаксел и абиратерон (Д→К→А), а 36 – доцетаксел, абиратерон и кабазитаксел (Д→А→К). Медиана количества циклов терапии кабазитакселом и медиана ОВ была выше в группе «Д→К→А» по сравнению с «Д→А→К» (6 vs 4, p<0,001 и 18,2 vs 11,8 месяца соответственно, p = 0,0023). Авторы предполагают, что увеличение количества лечебных циклов могло привести к преимуществу ОВ [23].

Влияние предшествующего лечения ИАС на эффективность химиотерапии 2-й линии оценивалось в голландском КИ II фазы, сравнивавшем кабазитаксел 25 мг/м² с

преднизолоном в комбинации или без будесонида в качестве потенциального средства профилактики диареи (n = 114). Сорок четыре пациента после применявшегося в первой линии химиотерапии доцетаксела получали энзалутамид (n = 3), абиратерон (n = 39) или оба препарата (n = 3) до кабазитаксела; остальные 70 больных сразу переходили к кабазитакселу. Частота ПСА-ответа (34% vs 40%) и медиана ОВ (13 vs 14 месяцев) не различались в подгруппах пациентов, получавших и не получавших ИАС до химиотерапии второй линии [24]. Эти ретроспективные исследования подтверждают, что механизм развития резистентности к ИАС и таксанам различен.

В КИ TAXYNERGY включали больных мКРРПЖ, ранее получавших ИАС (44,4%), лучевую терапию или иммунотерапию, и рандомизировали в соотношении 2:1 на химиотерапию доцетакселом или кабазитакселом с оценкой эффекта через 12 недель. При снижении ПСА на < 30% от исходного уровня производилось раннее переключение на альтернативный препарат из группы таксанов. Первичной конечной точкой было улучшение частоты ПСА-ответа со снижением уровня маркера > 50% по сравнению с результатами КИ TAX327 (45,4%). К концу исследования 55,6% пациентов достигли снижения ПСА > 50%. Частота ПСА-ответа у пациентов, ранее получавших ИАС, была ниже (44%), чем у больных, не получавших гормонотерапию (68%). Пятнадцать из 63 пациентов перешли на терапию альтернативным таксаном через 12 недель из-за снижения ПСА < 30%, 7 (46,7%) из них в дальнейшем достигли снижения ПСА > 50%. Медиана ОВ не была достигнута. На наш взгляд, необходимо дальнейшее изучение раннего переключения таксанов при мКРРПЖ, особенно у пациентов, которые не получали терапию ИАС [25].

Кабазитаксел до ингибиторов андрогенного сигнала

В нескольких исследованиях оценивалась эффективность ИАС после кабазитаксела. В многоцентровом ретроспективном исследовании CAST больные мКРРПЖ, резистентным к доцетакселу, последовательно получали кабазитаксел и абиратерон (К→А; n = 23) или абиратерон и кабазитаксел (А→К; n = 69). Медиана количества проведенных циклов терапии кабазитакселом была выше в группе, получавшей К→А, по сравнению с А→К (7,3 vs 4,6; p < 0,001). Медиана ОВ не зависела от последовательности назначения препаратов (19,1 vs 17,0 месяца соответственно). Частота фебрильной нейтропении составила 9,5% в группе, получавшей К→А, по сравнению 14,5% у больных, которым назначали А→К [26].

В ретроспективное итальянское исследование вошли данные 476 больных мКРРПЖ, рефрактерным к доцетакселу, последовательно получавших ИАС и кабазитаксел (ИАС→К), кабазитаксел и ИАС (К→ИАС) или ИАС и альтернативный ИАС. Медиана ОВ в группах составила 12,9, 14,2 и 8,8 месяца соответственно (p = 0,01). Полученные данные свидетельствуют о возможном преимуществе выживаемости при использовании химиотерапии второй линии в последовательном лечении мКРРПЖ и улучшении прогноза при использовании кабазитаксела до ИАС [27].

Сходные результаты, свидетельствующие о возможном преимуществе назначения кабазитаксела во второй линии лечения, получены при ретроспективном анализе данных базы FLAC, включившей 574 больных мКРРПЖ, резистентным к доцетакселу (Д). Пациенты были сгруппированы в три когорты в зависимости от последовательности назначения кабазитаксела (К) и ИАС: 1) К→ИАС (n = 266), 2) ИАС→К (n = 183), 3) Д→К (n = 124). Медиана ОВ с момента старта терапией доцетакселом в группах составила 40,1, 37,1 и 30,1 месяца соответственно [28].

ПОВТОРНОЕ НАЗНАЧЕНИЕ КАБАЗИТАКСЕЛА

Информация о повторном назначении кабазитаксела у пациентов с удовлетворительным соматическим статусом и хорошим ответом на данный вид терапии в анамнезе ограничена. В ретроспективном исследовании Thibault С. (2017) проанализированы данные 70 больных мКРРПЖ, повторно получивших кабазитаксел после доцетаксела, кабазитаксела и ИАС (в 74% случаев – до кабазитаксела), в среднем через 8,6 месяца после окончания терапии кабазитакселом. Кабазитаксел назначался в дозе 25 мг/м² (58%), 20 мг/м² (27%) и 16 мг/м² (14,3%). Показания к применению Г-КСФ имелись у 47% больных. Медиана ВБП составила 7,8 месяца, медиана ОВ – 13,4 месяца от начала повторного назначения кабазитаксела. Токсичность 3–4-й степени тяжести была зарегистрирована в 18% наблюдений, эпизодов фебрильной нейтропении не было [29].

КАБАЗИТАКСЕЛ В ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ

Кабазитаксел изучался в первой линии терапии мКРРПЖ в рандомизированном КИ III фазы FIRSTANA (n = 1168), сравнивавшем кабазитаксел в дозах 25 мг/м², 20 мг/м² и доцетаксел в стандартном режиме. Гипотеза исследования предполагала значимое увеличение ОВ при использовании кабазитаксела. Однако достоверных различий как ОВ, так и ВБП у больных, получавших кабазитаксел в любом дозовом режиме или доцетаксел, выявлено не было. Увеличение интервалов между циклами и редукции дозы, а также фебрильная нейтропения, инфекция, диарея и гематурия чаще регистрировались в группе, получавшей кабазитаксел в дозе 25 мг/м². Периферическая нейропатия, стоматит, отеки, алоpecia и изменения ногтей были более выражены в группе доцетаксела по сравнению с группами кабазитаксела. Полученные данные подтвердили состоятельность доцетаксела как препарата выбора для проведения химиотерапии 1-й линии при мКРРПЖ [30].

КАБАЗИТАКСЕЛ В КОМБИНАЦИИ С ДРУГИМИ АГЕНТАМИ

Проведен ряд исследований, направленных на увеличение противоопухолевой активности кабазитаксела путем введения в схему лечения второго агента с другим механизмом действия. Рандомизированное исследова-

ние III фазы AFFINITY (n = 635), сравнивавшее кабазитаксел в комбинации с ингибитором кластерина кертизенном (OGX-011) и только кабазитаксел, оказалось отрицательным: медиана ОВ в группах не различалась (14,2 vs 13,4 месяца соответственно; p = 0,529) [31].

Кабазитаксел изучался в комбинации с карбоплатином у пациентов с мКРРПЖ. Целью исследования являлось получение доказательств о преимуществе комбинации при агрессивном варианте рака предстательной железы (AVPC). AVPC диагностировался на основании позитивного мутационного статуса (как минимум две мутации в p53, Rb1 и/или PTEN) или клинических признаков агрессивной опухоли (наличие мелкоклеточного компонента, висцеральных метастазов, литического поражения костей, большого объема опухоли или метастазов в лимфоузлы при ПСА < 10). Сто шестьдесят мужчин были рандомизированы на терапию кабазитакселом (25 мг/м²) с или без карбоплатина (AUC 4) каждые 3 недели. Комбинированная терапия была ассоциирована с достоверным увеличением ВБП с 4,6 до 7,0 месяца (p = 0,004). Преимущество выживаемости было максимальным при AVPC: медиана ВБП составила 8 месяцев у больных, получавших комбинированную терапию, и 4,5 месяца у пациентов, рандомизированных на лечение кабазитакселом (p = 0,0036) [32]. Планируется КИ III фазы.

Результаты КИ I/II фазы по применению комбинации кабазитаксела (25 мг/м² 1 раз в 3 недели) с абиратероном (1000 мг/сут) после доцетаксела обнадеживают: частота ПСА-ответа достигла 46,2%, что выше, чем в регистрационных исследованиях кабазитаксела (39%) и абиратерона (29%). Профиль безопасности комбинации приемлемый [33]. Продолжается изучение кабазитаксела в комбинации с ИАС абиратероном и энзалутамидом.

БИОМАРКЕРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ

Существуют данные о позитивном влиянии продолжительности эффективной АДТ > 12 месяцев на частоту ПСА-ответа и ВБП больных, получающих ИАС как до, так и после химиотерапии. При этом корреляции длительности ответа на кастрацию с эффективностью терапии доцетакселом и кабазитакселом не выявлено [34]. В связи с этим рекомендации RUSSCO подразумевают использование времени эффективной АДТ в качестве критерия селекции кандидатов для химиотерапии или ИАС [8].

В ретроспективном анализе исследования TROPIC нейтропения 3-й степени тяжести, а также низкий показатель соотношения нейтрофилов к лимфоцитам (NLR < 3) являлись факторами благоприятного прогноза ОВ: медиана ОВ у пациентов с обоими благоприятными факторами составила 19,2 месяца по сравнению с 12,9 месяца у пациентов без позитивных прогностических признаков. У меньшинства пациентов, получавших G-CSF после 1-го цикла в TROPIC, не наблюдалось влияния на выживаемость. Авторы анализа предполагают, что индивидуальный подход к дозированию кабазитаксела, основанный на нейтропении, может улучшить результаты лечения пациентов [35].

Возможным негативным предиктором ответа на терапию ИАС является наличие сплайс-вариантов AR (AR-V7) в циркулирующих опухолевых клетках (CTC) у больных мКРПЖ [36]. Определяемый AR-V7 в CTC 37 пациентов, получавших таксаны, не коррелировал с ответом на лечение [37].

В исследовании TAXYNERGY изучалась зависимость эффективности терапии препаратами из группы таксанов от содержания AR в клеточном ядре (ARNL) CTC. Снижение доли ARNL коррелировало с частотой снижения ПСА $\geq 50\%$ ($p = 0,009$), что подтверждает гипотезу о влиянии нарушения транспорта AR в ядро на противоопухолевое действие таксанов. Можно предположить, что сохранение ARNL во время химиотерапии таксанами может служить маркером резистентности к проводимому лечению [25].

СЕЛЕКЦИЯ БОЛЬНЫХ ДЛЯ ТЕРАПИИ КАБАЗИТАКСЕЛОМ

На основании данных, приведенных выше, кабазитаксел следует расценивать как эффективную лечебную опцию для больных мКРПЖ, рефрактерным к доцетакселу. Препарат сохраняет противоопухолевую активность у пациентов, получавших ИАС. Профилактика НЯ, прежде всего нейтропений, является важной составляющей лечения. Назначение Г-КСФ с 1-го цикла терапии кабазитакселом может быть рекомендовано мужчинам старше 75 лет с исходным абсолютным количеством нейтрофилов $< 4000/\text{мм}^3$. Использование кабазитаксела в меньшей дозе ($20 \text{ мг}/\text{м}^2$) не снижает ОВ. Наилучшие результаты достигаются у больных с низким NLR. Повторное назна-

чение кабазитаксела пациентам, ранее имевшим хороший ответ на лечение, способно увеличить продолжительность жизни.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В течение последних лет появился ряд препаратов с различным механизмом действия, увеличивающих ОВ больных мКРПЖ, в том числе при развитии резистентности к доцетакселу. Одним из них является химиотерапевтический препарат из группы таксанов кабазитаксел, доказавший свою эффективность при доцетаксел-резистентном мКРПЖ в рандомизированных КИ III фазы TROPIC и FIRSTANA. В регистрационном исследовании TROPIC терапия кабазитакселом оказалась ассоциированной с высокой частотой тяжелых нейтропений, однако дальнейшие исследования доказали возможность снижения риска развития нейтропенических НЯ, включая фебрильную нейтропению и ассоциированную с нейтропенией инфекцию, путем раннего назначения Г-КСФ. В исследовании PROSELICA показано, что редукция дозы препарата с 25 до $20 \text{ мг}/\text{м}^2$ снижает токсичность без ущерба ОВ. Однако надо принимать во внимание, что у пациентов, ранее получавших ИАС, прогноз при использовании стандартной дозировки кабазитаксела лучше. Это свидетельствует о необходимости индивидуального подхода к выбору дозового режима химиотерапии второй линии. Продолжаются исследования комбинаций кабазитаксела с ИАС, которые потенциально могут улучшить результаты лечения мКРПЖ.



Поступила/Received 15.05.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. State of oncological care in Russia in 2018. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIIO im. P.A. Gertsena – filial FGBU NMIRTS Minzdrava Rossii, 2019. 236 p. (In Russ.).
2. Halkidou K., Gnanapragasam V.J., Mehta P.B. et al. Expression of Tip60, an androgen receptor coactivator, and its role in prostate cancer development. *Oncogene*. 2003;22(16):2466–77.
3. Grossmann M.E., Huang H., Tindall D.J. Androgen receptor signaling in androgenrefractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2001;21:93(22):1687–97.
4. Tannock I.F., de Wit R., Berry W.R., Horti J., Pluzanska A., Chi K.N., et al. TAX 327 Investigators. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med*. 2004;351(15):1502–12.
5. Berthold D.R., Pond G.R., Soban F., de Wit R., Eisenberger M., Tannock I.F. 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.
6. EAU guidelines 2019. Available at: <http://uroweb.org/guidelines>.
7. NCCN guidelines version 1.2019 Prostatecancer. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx.
8. Носов Д. А., Гладков О. А., Королева И. А., Матвеев В. Б., Митин Тимур, Попов А. М. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака предстательной железы. *Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2*. 2018; 8:458–470. [Nosov D. A., Gladkov O. A., Koroleva I. A., Matveev V. B., Mitin Timur, Popov A. M. Practical guidelines for the drug therapy of prostate cancer. *Zlokachestvennyye Opukholi: Prakticheskie Rekomendatsii RUSSCO #3s2*. 2018; 8:458–470] (In Russ.).
9. Hurwitz M. Chemotherapy in prostate cancer. *Curr Oncol Rep*. 2015;17(10):44.
10. Locke J.A., Guns E.S., Lubik A.A. et al. Androgen levels increase by intratumoral de novo steroidogenesis during progression of castration-resistant prostate cancer. *Cancer Res*. 2008;68:6407–15.
11. Mita A.C., Denis L.J., Rowinsky E.K., et al. Phase I and pharmacokinetic study of XRP6258 (RPR 116258A), a novel taxane, administered as a 1-hour infusion every 3 weeks in patients with advanced solid tumors. *Clin Cancer Res*. 2009;15(2):723–730.
12. de Morree E., van Soest R., Aghai A., et al. Understanding taxanes in prostate cancer; importance of intratumoral drug accumulation. *Prostate*. 2016;76(10):927–936.
13. de Bono J.S., Oudard S., Ozguroglu M., et al; TROPIC Investigators. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet*. 2010;376(9747):1147–1154.
14. Heidenreich A., Scholz H.J., Rogenhofer S., et al. Cabazitaxel plus prednisone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel: results from the German compassionate-use programme. *Eur Urol*. 2013;63(6):977–982.
15. Bahl A., Masson S., Malik Z., et al. Final quality of life and safety data for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with cabazitaxel in the UK Early Access Programme (EAP) (NCT01254279). *BJU Int*. 2015;116(6):880–887.
16. Heidenreich A., Bracarda S., Mason M., et al; European Investigators. Safety of cabazitaxel in senior adults with metastatic castration-resistant prostate cancer: results of the European compassionate-use programme. *Eur J Cancer*. 2014;50(6):1090–1099.
17. Bono J.S.D., Hardy-Bessard A.-C., Kim C.-S., et al. Phase III non-inferiority study of cabazitaxel (C) $20 \text{ mg}/\text{m}^2$ (C20) versus $25 \text{ mg}/\text{m}^2$ (C25) in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) previously treated with docetaxel (D). *J Clin Oncol*. 2016;34:5008.
18. van Soest R.J., de Morree E.S., Kweldam C.F., et al. Targeting the androgen receptor confers in



Химиотерапия метастатического кастрационно-резистентного
рака предстательной железы (МКРРПЖ)

ДЕЙСТВУЙ СЕЙЧАС ПОКА ЕСТЬ ВРЕМЯ

ДЖЕВТАНА® ДОСТОВЕРНО СНИЖАЕТ
РИСК СМЕРТИ НА 30%^{1*}

Доказанная эффективность,
в том числе при резистентности к доцетакселу и ААТ^{1-3**}



ААТ – антиандрогенная терапия. 1. De Bono et al. Lancet. 2010; 367: 1147–1154. 2. Pezaro et al. European Urology 2014; 66 (3): 459–465. 3. Saad et al. Can Urol Assoc J. 2016; 10 (3–4): 102–109. * При применении в комбинации с преднизолоном у пациентов с метастатическим кастрат-резистентным раком предстательной железы и прогрессирующим заболеванием на фоне предшествующей терапии доцетакселом в сравнении с группой пациентов, получавших преднизолон в комбинации с митоксантроном. ** При назначении кабацитаксела пациентам с метастатическим кастрат-резистентным раком предстательной железы после прогрессирования заболевания на фоне доцетаксела и/или антиандрогенных препаратов

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Джевтана®.

Регистрационный номер: ЛП-001500. **Торговое название:** ДЖЕВТАНА®. **МНН:** кабацитаксел. **Лекарственная форма:** концентрат для приготовления раствора для инфузий. **Состав:** В 1 флаконе с концентратом содержится: действующее вещество: кабацитаксела ацетоновый сольват (в пересчете на кабацитаксел) – 60,00 мг, вспомогательное вещество: полисорбат-80 (рН 3,5) – 1,56 г. **Показания к применению:** Метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы у пациентов, ранее получавших химиотерапию с включением доцетаксела (в комбинации с преднизолоном). **Противопоказания:** указания анамнеза на тяжелые реакции гиперчувствительности на кабацитаксел или другие таксаны, или вспомогательные вещества препарата, (полисорбат-80); количество нейтрофилов в периферической крови <1500/мм³; тяжелая печеночная недостаточность (общий билирубин сыворотки крови > 3х ВГН); одновременное применение с вакциной против желтой лихорадки, а также с другими живыми ослабленными вакцинами; детский и подростковый возраст до 18 лет. **Способ применения и дозы:** Рекомендованная доза препарата Джевтана® составляет 25 мг/м² площади поверхности тела, которая вводится путем однократной внутривенной инфузии каждые 3 недели в комбинации с приемом внутрь преднизолона 10 мг ежедневно в течение всего периода лечения препаратом Джевтана®. Для уменьшения риска развития и тяжести реакций гиперчувствительности перед введением препарата Джевтана® проводится премедикация. **Побочное действие:** Очень часто встречающимися (≥ 10 %) нежелательными реакциями (НР) всех степеней тяжести были анемия, лейкопения, нейтропения, диарея, повышенная утомляемость, тошнота, рвота, запор, астения, абдоминальные боли, гематурия, боли в позвоночнике, артралгия, анорексия, периферическая нейропатия (включая периферическую сенсорную и моторную нейропатию), пирексия, одышка, дисгевзия, кашель, алоpecia. Часто встречающимися (≥ 5 %) НР ≥ 3 степени тяжести при применении препарата Джевтана® были нейтропения, лейкопения, анемия, фебрильная нейтропения, диарея, повышенная утомляемость и астения. **Форма выпуска:** концентрат для приготовления раствора для инфузий, 40 мг/мл (в комплекте с растворителем). **Условия отпуска:** отпускается по рецепту.

Перед назначением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению.

Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Реклама

SARU.CAB.17.09.1367

Представительство АО «Санофи-авентис груп»

125009, Россия, Москва, ул. Тверская, дом 22. Телефон: +7 (495) 721-14-00

SANOFI GENZYME 

- vivo cross-resistance between enzalutamide and docetaxel, but not cabazitaxel, in castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol*. 2015;67(6):981–985.
19. de Bono J., Hardy-Bessard A.C., Kim C.S. Phase III non-inferiority study of cabazitaxel 20 mg/m² versus cabazitaxel 25 mg/m² in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer previously treated with docetaxel (PROSELICA). ASCO Annual Meeting, 2016.
 20. Sella A., Sella T., Peer A., et al. Activity of cabazitaxel after docetaxel and abiraterone acetate therapy in patients with castration-resistant prostate cancer. *Clin Genitourin Cancer*. 2014;12(6):428–432.
 21. Pezaro C.J., Omlin A.G., Altavilla A., et al. Activity of cabazitaxel in castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel and next-generation endocrine agents. *Eur Urol*. 2014;66(3):459–465.
 22. Al Nakouzi N., Le Moulec S., Albiges L., et al. Cabazitaxel remains active in patients progressing after docetaxel followed by novel androgen receptor pathway targeted therapies. *Eur Urol*. 2015;68(2):228–235.
 23. 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(4):309–318.
 24. van Soest R.J., Nieuweboer A.J.M., de Morrée E.S., et al; Dutch Uro-Oncology Study group (DUOS). The influence of prior novel androgen receptor targeted therapy on the efficacy of cabazitaxel in men with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur J Cancer*. 2015;51(17):2562–2569.
 25. Antonarakis E.S., Tagawa S.T., Galletti G., et al; TAXYNERGY Investigators. Randomized, non-comparative, phase II trial of early switch from docetaxel to cabazitaxel or vice versa, with integrated biomarker analysis, in men with chemotherapy-naïve, metastatic, castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol*. Epub 2017 Jun 20.
 26. Wissing M.D., Coenen J.L., van den Berg P., et al. CAST: a retrospective analysis of cabazitaxel and abiraterone acetate sequential treatment in patients with metastatic castrate-resistant prostate cancer previously treated with docetaxel. *Int J Cancer*. 2015;136(6):E760–E772.
 27. Caffo O., Bria E., Giorgi U.D., et al. Outcomes of metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) patients (pts) treated with different new agents (NAs) sequence in post-docetaxel (DOC) setting: final analysis from a multicenter Italian study. *J Clin Oncol*. 2017;35:Abstract5030.
 28. Delaney N., Angelergues A., Efstathiou E., et al. Sequencing in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): updated results of the FLAC International Database. *J Clin Oncol*. 2017;35: Abstract267.
 29. Thibault C., Eymard J.-C., Hardy-Bessard A.-C., et al. Efficacy of cabazitaxel (CABA) rechallenge in heavily-treated patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *J Clin Oncol*. 2017;35:Abstract5033.
 30. Oudard S., Fizazi K., Sengeløv L., et al. Cabazitaxel versus docetaxel as first-line therapy for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a randomized Phase III trial – FIRSTANA. *J Clin Oncol*. In press 2017.
 31. Fiazi K., Hotte S.J., Saad F., et al. Final overall survival (OS) from the AFFINITY phase 3 trial of custirsen and cabazitaxel/prednisone in men with previously treated metastatic castrate resistant prostate cancer. *Ann Oncol*. 2016;27(6):1–36.
 32. Louhanepessy R., van Rijssen M., van der Noort V., Bergman A.M. Show More Combination of carboplatin (AUC4) and cabazitaxel (25 mg/m²) in mCRPC patients not or no longer responding to cabazitaxel monotherapy. *Journal of Clinical Oncology*. 2018 February 20;36(6_suppl):371–371. doi: 10.1200/JCO.2018.36.6_suppl.371.
 33. Massard C., Mateo J., Loriot Y., et al. Phase I/II trial of cabazitaxel plus abiraterone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) progressing after docetaxel and abiraterone. *Ann Oncol*. 2017;28(1):90–95.
 34. Loriot Y., Massard C., Albiges L. et al. Personalizing treatment in patients with castration-resistant prostate cancer: A study of predictive factors for secondary endocrine therapies activity. *J Clin Oncol*. 2012;30(suppl 5; abstr 213).
 35. Meisel A., von Felten S., Vogt D.R., et al. Severe neutropenia during cabazitaxel treatment is associated with survival benefit in men with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): a post-hoc analysis of the TROPIC phase III trial. *Eur J Cancer*. 2016;56:93–100.
 36. Antonarakis E.S., Lu C., Wang H., et al. AR-V7 and resistance to enzalutamide and abiraterone in prostate cancer. *N Engl J Med*. 2014;371(11):1028–1038.
 37. Antonarakis E.S., Lu C., Luber B., et al. Androgen receptor splice variant 7 and efficacy of taxane chemotherapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *JAMA Oncol*. 2015;1(5):582–591.
 38. Petrylak D.P., Tangen C.M., Hussain M.H. et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med*. 2004;351:1513–20.