

НОВЫЕ КОМБИНАЦИИ
С ДОЦЕТАКСЕЛОМ
В ЛЕЧЕНИИ
РАКА ЖЕЛУДКА
С.7

ЛЕНВАТИНИБ
ПОЛУЧИЛ
ОДОБРЕНИЕ FDA
С.7

ИНТЕРВЬЮ
С ПОБЕДИТЕЛЕМ
КОНКУРСА
СКОЛКОВО-RUSSCO
С.7

ПРОГРЕСС
В ЛЕЧЕНИИ РАКА
ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ
ЖЕЛЕЗЫ
С.7

ПОДАТЬ
СТАТЬЮ В ЖУРНАЛ
«ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ
ОПУХОЛИ»
www.malignanttumors.org



RUSSCO

РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ

Официальная газета общества | Выпуск 2 • 2015

ИЗМЕНЕНИЕ СМЕРТНОСТИ ОТ РАКА В ЕВРОПЕ: ЗАЙМЕТ ЛИ РАК ЛЕГКОГО ПЕРВОЕ МЕСТО В СТРУКТУРЕ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ СМЕРТНОСТИ СРЕДИ ЕВРОПЕЙСКИХ ЖЕНЩИН В 2015 ГОДУ?

Согласно последним прогнозам, опубликованным в ведущем онкологическом журнале *Annals of Oncology* [1], в 2015 году впервые частота летальных исходов рака легкого превысит смертность от рака молочной железы среди женского населения Европы.

Анализ данных, выполненный совместно итальянскими и швейцарскими исследователями, показывает, что фактическое количество летальных исходов всех онкологических заболеваний в странах Европейского Союза продолжит увеличиваться ввиду роста популяции и увеличения числа людей пожилого возраста. Однако частота летальных исходов в онкологии в целом будет продолжать снижаться, с некоторыми заметными исключениями: рак легкого у женщин и рак поджелудочной железы у обоих полов.

В женской популяции прогнозируемая, стандартизованная по возрасту частота летальных исходов рака легкого с 2009 года увеличится на 9% и составит 14,24 на 100 тыс. человек, тогда как прогнозируемый показатель смертности от рака молочной железы составит 14,22 на 100 тыс. человек, что соответствует снижению этого показателя на 10,2% с 2009 года. Тем не менее, общее число смертей по-прежнему будет несколько выше для рака молочной железы (90.800),

чем для рака легкого (87.500).

Общий показатель смертности от рака легкого у женщин обусловлен высокой частотой летальных исходов среди женщин Великобритании и Польши, где прогнозируемая смертность составит 21 и 17 на 100 тыс. человек соответственно. Эти показатели более чем в два раза превышают таковые в Испании, где смертность от рака легкого у женщин чуть больше 8 на 100 тыс. человек.

Показатели заболеваемости раком легкого среди женского населения Великобритании и Польши, особенно Великобритании, уже давно превышают показатели заболеваемости в других европейских странах (за исключением Дании, которая в данном исследовании не рассматривалась отдельно). Это связано с тем фактом, что женщины Великобритании начали курить во время Второй мировой войны, тогда как женщины большинства других стран ЕС начали курить после 1968 года, считает профессор Carlo La Vecchia. Вызывает беспокойство тот факт, что в Великобритании заболеваемость раком легкого среди женщин не снижается, но это, вероятно, связано с дополнительным ростом распространенности курения после 1968 года среди тех, кто родился в 1950-х годах. Однако, несмотря на относительно низкий процент женщин,

умирающих от рака легкого, в других странах ЕС, в некоторых из них отмечаются менее благоприятные тенденции, например в Испании и Франции.

Результаты исследования позволяют прогнозировать, что в 28 государствах-членах ЕС в 2015 году в общей сложности произойдет 1 359 100 летальных исходов онкологических заболеваний (766 200 – среди мужчин и 592 900 – среди женщин), что соответствует стандартизованному по возрасту показателю смертности: 138,4 на 100 тыс. мужчин и 83,9 на 100 тыс. женщин. Эти показатели отражают снижение онкологической смертности с 2009 года на 7,5% и 6% среди мужчин и женщин соответственно. А также общее снижение смертности на 26% среди мужчин и на 21% среди женщин по сравнению с пиком онкологической смертности, наблюдаемым в 1988 году. По сравнению с пиковыми показателями 1988 года в 2015 году удастся избежать более 325 тысяч летальных исходов.

В исследовании рассматривались данные онкологической смертности в 28 государствах-членах ЕС в целом, а также в шести крупнейших странах – Франции, Германии, Италии, Польше, Испании и Великобритании – в отношении всех онкологических заболеваний и отдельно для опухолей желудка, кишечника, поджелудочной железы, легкого, предстательной железы, молочной железы, матки (включая шейку матки) и лейкозов. Такие эпидемиологические прогнозы публикуются уже пятый год подряд. Прогнозируемые показатели смертности для трех ведущих онкологических патологий у мужчин (рак легкого, колоректальный рак и рак предстательной железы) снизились на 9%, 5% и 12% соответственно, по сравнению с 2009 годом. У женщин показатели смертности для рака молочной железы и колоректального рака с 2009 года снизились на 10% и 9%. По мнению профессора профессора La Vecchia, благоприятные прогнозы для рака молочной железы и колоректального рака в значительной степени

обусловлены улучшением диагностики и лечения этих распространенных опухолей. Ключевой особенностью показателей смертности при раке предстательной железы является то, что в странах ЕС и дальше будет отмечаться их снижение во всех возрастных группах, включая пожилых пациентов. Поскольку наблюдаемое снижение показателей смертности связано с улучшением лечебных методов, в том числе хирургических подходов, лучевой и лекарственной терапии (например, использованием новых антиандрогенных препаратов) можно было бы ожидать, что благоприятные тенденции будут чаще отмечаться у пациентов моложе 70-75 лет, но данные показывают, что улучшение выживаемости распространяется в том числе и на пожилых пациентов. Также могут играть роль ранняя диагностика и скрининг ПСА.

Согласно прогнозам, смертность от рака поджелудочной железы возрастет на 4% у мужчин и на 5% у женщин по сравнению с показателями 2009 года. Табакокурение, ожирение, сахарный диабет, высокое потребление алкоголя и рак поджелудочной железы в семейном анамнезе являются признанными факторами риска развития рака, но они объясняют менее 40% случаев. Несмотря на это, должны быть определены основные причины увеличения смертности. Соавтор исследования профессор Fabio Levi считает, что в то время, когда мы отмечаем благоприятные тенденции в снижении общих показателей онкологической смертности, курение по-прежнему является главной причиной летального исхода рака в странах ЕС. Например, курение, вероятно, обуславливает 15-25% всех случаев рака поджелудочной железы, 85-90% всех случаев рака легкого, а также участвует в развитии всех других онкологических заболеваний. Различия в показателях смертности между европейскими странами вызывают беспокойство: более высокие показатели отмечаются в государствах, которые совсем недавно присоединились к ЕС, как

КАКАЯ СИТУАЦИЯ В РОССИИ?

В Российской Федерации в структуре заболеваемости раком легкого и раком молочной железы остаются ведущими злокачественными новообразованиями у мужчин (18,7%) и у женщин (20,7%). Это отражается на структуре смертности, в которой рак легкого занимает первое место у мужчин (26,8%), а рак молочной железы – у женщин (17,1%).

Источник: *Злокачественные новообразования в России в 2012 году. Под редакцией А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой, 2014.*

некоторые страны Центральной и Восточной Европы.

Профессор Paolo Boffetta считает, что главное положительное заключение по отчету 2015 года – продолжение снижения показателей общей смертности среди европейских мужчин и женщин, которое отмечается с 1990-х годов. С учетом продолжающегося роста смертности от рака легкого среди европейских женщин и устойчивого роста смертности от рака поджелудочной железы исследования в этих направлениях заслуживают высокого внимания.

Источники: *European cancer mortality predictions for the year 2015: does lung cancer have the highest death rate in EU women?*, by M. Malvezzi, P. Bertuccio, T. Rosso, M. Rota, F. Levi, C. La Vecchia and E. Negri. *Annals of Oncology*. doi:10.1093/annonc/mdv001
European Society for Medical Oncology, 27.01.2015

Палбоциклиб получил ускоренное одобрение FDA для лечения РМЖ

4 февраля Управление по контролю над качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) одобрило использование комбинации палбоциклиба с летрозолом у больных распространенным раком молочной железы, позитивным по рецепторам эстрогенов и негативным по HER2, не получавших ранее эндокринную терапию. Ускоренное одобрение FDA основано на впечатляющих результатах клинического исследования PALOMA-1/TRIO-18, о котором мы рассказали в газете RUSSCO (номер 1/2015).

Источник: вебсайт FDA.

НОВЫЕ КОМБИНАЦИИ С ВКЛЮЧЕНИЕМ ДОЦЕТАКСЕЛА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ РАКОМ ЖЕЛУДКА



С.А. Тюляндин
Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина, Москва

Прогноз больных метастатическим раком желудка остается неблагоприятным, что подтверждается медианой общей выживаемости менее одного года и 5-летней общей выживаемостью менее 10%. Основой лекарственной терапии этого заболевания остаются производные платины в сочетании с фторпиримидинами (5-фторурацил инфузионно или капецитабин перорально). Попытки улучшить результаты этой комбинации за счет добавления доцетаксела были успешны наполовину. Тройная комбинация DCF умеренно продлевала медиану времени до прогрессирования и общую продолжительность жизни за счет серьезного усиления токсичности, что негативно повлияло на частоту ее применения в рутинной практике [1]. В последние годы предпринимались попытки замены цисплатина на менее токсичный оксалиплатин и инфузии 5-фторурацила на пероральный прием капецитабина (комбинации FOLFOX, XELOX, эпирубицин+оксалиплатин+капецитабин), что позволило суще-

Таблица 1. Режимы комбинированной химиотерапии с включением доцетаксела

Комбинация ТЕ
Доцетаксел 75 мг/м ² Оксалиплатин 130 мг/м ² Каждые 3 недели
Комбинация ТЕФ
Доцетаксел 50 мг/м ² , 1 день Оксалиплатин 85 мг/м ² , 1 день Лейковорин 400 мг/м ² в/в инфузия, 2 часа, 1 день 5-фторурацил 2400 мг/м ² инфузия, 46 часов Каждые 2 недели
Комбинация ТЕХ
Доцетаксел 50 мг/м ² , 1 день Оксалиплатин 100 мг/м ² , 1 день Капецитабин 625 мг/м ² 2 раза в день постоянно с 1-го дня лечения Каждые 3 недели.

ственно уменьшить токсичность, но не привело к заметному увеличению продолжительности жизни [2,3]. Меньшая токсичность оксалиплатина в комбинации с фторпиримидинами позволила вновь вернуться к попытке сконструировать эффективную и безопасную комбинацию с включением доцетаксела. Исследование van Cutsem et al. посвящено сравнению эффективности и токсичности трех комбинаций с включением доцетаксела, оксалиплатина и фторпиримидинов [4]. Это рандомизированное исследование II фазы у больных метастатическим раком желудка в качестве первой линии лекарственной терапии. Сравнению подлежали три комбинации противоопухолевых препаратов с включением доцетаксела (см. Таблицу 1). Основным критерием эффективности была медиана времени до прогрессирования. Лечение получили 248 больных со средним возрастом 59 лет, из которых большинство (69%) составляли мужчины. Удаление первичной опухоли в анамнезе

было выполнено у 39% пациентов, адъювантная химиотерапия была проведена у 10%. Общее состояние по шкале Карновского 80% и более отмечалось у 97%. Лечебные группы были сбалансированы по демографическим признакам и характеристикам болезни. Результаты исследования приведены в Таблице 2. Комбинация ТЕФ продемонстрировала наибольшую эффективность, достоверно увеличив медиану времени до прогрессирования и общей продолжительности по сравнению с двумя другими комбинациями.

Проведение лечения комбинацией ТЕФ сопровождалось меньшей гематологической токсичностью и частотой фебрильной нейтропении, серьезной слабостью и диарей. Единственным осложнением, частота которой превалировала в группе ТЕТ, была периферическая нейропатия. Таким образом, результаты проведенной II фазы свидетельствуют, что предложенный 2-недельный режим ТЕФ сочетается с увеличением медианы времени до

Таблица 2. Результаты лечения

	ТЕ	ТЕФ	ТЕХ
Число больных	78	88	82
Число курсов	5	8	6
Время до прогрессирования	4,5 мес.	7,7 мес.	5,6 мес.
Общая продолжительность жизни	9,0 мес.	14,6 мес.	11,3 мес.
Объективный эффект	23%	47%	26%
Нейтропения 3-4 ст.	70%	56%	64%
Фебрильная нейтропения	14%	2%	9%
Слабость 3-4 ст.	24%	14%	24%
Нейропатия 3-4 ст.	14%	17%	10%
Диарея 3-4 ст.	19%	11%	7%

прогрессирования, общей продолжительности жизни, частотой объективных эффектов и обладает относительно благоприятным профилем токсичности по сравнению с другими доцетаксел-содержащими комбинациями. Достигнутая общая продолжительность жизни более 14 месяцев существенно лучше репортируемой в последних рандомизированных исследованиях, величина которой не превышала 10 месяцев. Вместе с тем, проведенное исследование является исследованием II фазы, что не позволяет говорить о статистической достоверности полученных результатов. Кроме того, просматривается селекция больных для включения в данное исследование. Об этом свидетельствует молодой средний возраст пациентов (59 лет) в данном исследовании и общее удовлетворительное состояние на момент начала терапии. Данное исследование следует рассматривать как серьезную заявку на проведение рандомизированного исследования III фазы по сравнению комбинации ТЕФ с другими стандартными режимами при проведении первой

линии химиотерапии больных метастатическим раком желудка.

Литература

1. Van Cutsem E., Moiseyenko V.M., Tjulandin S. et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: A report of the V325 Study Group. *J. Clin. Oncol.* 2006, 24:4991-4997.
2. Cunningham D., Starling N., Rao S. et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N. Engl. J. Med.* 2008, 358:36-46.
3. Al-Batran S.E., Hartmann J.T., Probst S. et al. Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: A study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *J. Clin. Oncol.* 2008, 26: 1435-1442.
4. Van Cutsem E., Boni C., Tabernero J. et al. Ljctaxel plus oxaliplatin with or without fluorouracil or capecitabine in metastatic or locally recurrent gasytic cancer: a randomized phase II study. *Ann. Oncol.* 2015, 26: 149-156

РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ БУДЕТ ПРЕДСТАВЛЕНО НА КОНГРЕССЕ ASCO В ЧИКАГО

По решению Правления Общества в 2015 году Российское общество клинической онкологии (RUSSCO) примет участие в выставке, проходящей в рамках конгресса Американского общества клинической онкологии (ASCO) 29 мая – 2 июня 2015 в Чикаго.

Участие в выставке крупнейшего в мире онкологического конгресса позволит представить деятельность RUSSCO профессиональному сообществу, укрепить сложившиеся партнерские взаимоотношения и расширить связи.

RUSSCO является партнером нескольких международных профессиональных организаций в онкологии. В частности, на протяжении трех лет RUSSCO взаимодействует с Американским обществом клинической онкологии (ASCO) по вопросам образовательной деятельности.

Стенд "Russian Society of Clinical Oncology" с номером 24107 будет находиться рядом с зоной постеров.



МЕТА-АНАЛИЗ ВЫЖИВАЕМОСТИ ПОСЛЕ ЛОБЭКТОМИИ, СЕГМЕНТЭКТОМИИ И КЛИНОВИДНОЙ РЕЗЕКЦИИ ПРИ I СТАДИИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО

Различия показателей выживаемости после лобэктомии, сегментэктомии и клиновидной резекции при немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ) I стадии и ее подгруппах до сих пор не были точно определены. С целью ответа на этот вопрос в рамках мета-анализа был выполнен систематический поиск опубликованных статей, сравнивающих безрецидивную выживаемость (БРВ), общую выживаемость (ОВ) или опухоль-специфическую выживаемость (ОСВ) после различных хирургических подходов: лобэктомию по сравнению с частичной резекцией или сегментэктомию по сравнению с клиновидной резекцией. В мета-анализ вошли результаты 42 исследований, опубликован-

ных за период с 1980 по 2014 гг. и включивших в общей сложности 21926 пациентов. Показатели выживаемости свидетельствовали в пользу лобэктомии при НМРЛ IA стадии ≤ 2 см (совокупный HR: 1,530; 95% ДИ: 1,402-1,671; $P < 0,001$) или у пациентов в возрасте ≥ 65 лет (совокупный HR: 1,227; 95% ДИ: 1,003-1,502; $P = 0,047$). Показатели выживаемости после видеоторакоскопической сублобарной резекции легкого были сопоставимы с таковыми после видеоторакоскопической лобэктомии (совокупный HR: 0,808; 95% ДИ: 0,556-1,174; $P = 0,263$). Совокупный HR для сегментэктомии по сравнению с лобэктомией составил 1,231 (95% ДИ: 1,070-1,417; $P = 0,004$), тогда как совокупный HR

для клиновидной резекции по сравнению с сегментэктомией составил 1,542 (95% ДИ: 0,856-2,780; $P = 0,149$). Данное исследование показывает, что размер опухоли или возраст пациента сами по себе не должны быть критериями выбора сублобарной резекции легкого. Для I стадии НМРЛ показатели выживаемости после сегментэктомии уступали показателям после лобэктомии. Показатели выживаемости, достигнутые у пациентов после целенаправленной сублобарной резекции, были сопоставимы с показателями выживаемости после лобэктомии.

Источник: Yang Zhang et al. *Journal of Surgical Oncology*, DOI: 10.1002/jso.23800

ВЛИЯНИЕ АБЛЯЦИИ РАДИОАКТИВНЫМ ЙОДОМ НА РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ У ПАЦИЕНТОК С ВЫСОКОДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫМ РАКОМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Абляция радиоактивным йодом часто проводится при высококодифференцированном раке щитовидной железы (РЩЖ) после первичного хирургического вмешательства. В ретроспективном когортном исследовании на популяционном уровне оценили частоту и сроки родоразрешений, а также неонкологические осложнения после абляции у пациентов с высококодифференцированным РЩЖ. В исследование были включены 25 333 пациента (18 850 женщин) с высококодифференцированным РЩЖ. Отбор пациентов проводился с помощью Калифорнийского регистра онкологических заболеваний (California Cancer Registry) и базы данных Калифорнийского офиса по планированию и развитию здравоохранения (California Office of Statewide Health Planning and Development), 1999–2008 гг. Первичная конечная точка исследования включала частоту родоразрешений и медиану времени до первого рождения сохранного ребенка у женщин детородного возраста. Вторичные

конечные точки включали частоту неонкологических заболеваний, возникающих вне острого периода (>30 дней) после абляции. Исследование показало, что абляция не оказывала влияния на частоту родоразрешений у женщин данной популяции. Однако подгрупповой анализ выявил, что частота родоразрешений среди женщин в возрасте 35-39 лет была значительно ниже в группе, получившей абляцию, по сравнению с больными, не получившими абляцию (11,5 против 16,3 родоразрешений на 1000 женщин в год; $p < 0,001$). Медиана времени до первого рождения живого ребенка после постановки диагноза высококодифференцированного РЩЖ была увеличена у женщин, получивших абляцию, по сравнению с теми, кому абляция не выполнялась (34,5 против 26,1 месяцев; $p < 0,0001$). Когда в индивидуальном порядке изучили 5-летние возрастные группы пациентов, наихудшие результаты были отмечены у женщин в возрасте 20-39 лет ($p < 0,05$). Эти показатели оста-

вались значимыми даже после поправки на характеристики опухоли, социально-экономический статус и семейное положение. Единственным неонкологическим и нерепродуктивным нежелательным явлением, связанным с абляцией, было увеличение частоты носослезного стеноза (HR= 3,44; $p < 0,0001$). Авторы делают вывод, что абляция радиоактивным йодом может влиять на сроки родоразрешения у женщин раннего и позднего репродуктивного возраста. Основные методы профилактики репродуктивных осложнений включают рекомендации врача о планировании беременности и ее отсрочке во времени после проведенной абляции, а также информирование пациентов о влиянии абляции на репродуктивное здоровье. Дальнейшие крупные исследования в этой области представляются целесообразными.

Источник: Wu James X. et al. *Thyroid*. January 2015, 25(1): 133-138. doi:10.1089/thy.2014.0343

ОРГАНОСОХРАНЯЮЩАЯ ОПЕРАЦИЯ ИЛИ ОБЛУЧЕНИЕ У БОЛЬНЫХ 65 ЛЕТ И СТАРШЕ С РАННИМИ СТАДИЯМИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: РАНДОМИЗИРОВАННОЕ, КОНТРОЛИРУЕМОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ PRIME II

Для большинства женщин пожилого возраста с ранними стадиями рака молочной железы после органосохраняющей операции стандартной терапии является адъювантная лучевая терапия на область всей молочной железы и адъювантная эндокринная терапия. Исследователи задались целью оценить, каков будет локальный контроль заболевания в течение 5 лет у женщин пожилого возраста с низким риском локального рецидива, если отказаться от проведения лучевой терапии.

За период с 16 апреля 2003 г. по 22 декабря 2009 г. в рандомизированное, контролируемое исследование III фазы, проходившее в 76 центрах в 4 странах, были включены 1326 женщин в возрасте 65 лет и старше с ранними стадиями рака молочной железы низкого риска (т.е. с положительным статусом по рецепторам гормонов, без признаков поражения подмышечных лимфоузлов, T1-T2 до 3 см в наибольшем размере, и с отсутствием признаков опухолевой инвазии по краям резекции; допускался один из следующих критериев: 3-я степень злокачественности или инвазия в лимфатические сосуды), которым была выполнена органосохраняющая операция и которые получали адъювантную эндокринную терапию. Пациенты были разделены методом компьютерной блочной рандомизации в две группы: группа лучевой терапией на область всей молочной железы (40-50 Гр, 15-25 фракций) и группа без лучевой терапии. Стратификация пациентов проводилась относительно исследовательского центра. Первичной конечной точкой исследования была частота ипсилатеральных рецидивов рака молочной железы. Период наблюдения в настоящее время продолжается и будет завершен через 10 лет с момента включения последнего пациента. Анализ данных проводился в популяции всех больных, включенных в исследование (intention to treat). 658 женщин, которым была проведе-

на органосохраняющая операция и которые получали адъювантную эндокринную терапию, были рандомизированы в группу лучевой терапии, и 668 женщин не получали лучевую терапию. После 5-летней медианы наблюдения (IQR 3,84 – 6,05) частота ипсилатеральных рецидивов рака молочной железы составила 1,3% (95% ДИ: 0,2 – 2,3; $n=5$) в группе, получавших лучевую терапию, и 4,1% (2,4 – 5,7; $n=26$) в группе без лучевой терапии ($p=0,0002$). По сравнению с группой лучевой терапии одномерный относительный риск ипсилатерального рецидива рака молочной железы в группе, не получавших лучевую терапию, составил 5,19 (95% ДИ: 1,99 – 13,52; $p=0,0007$). Между группами не отмечено никаких различий по частоте регионарного рецидива, возникновению отдаленных метастазов, опухолей контралатеральной молочной железы или новых случаев рака молочной железы. Показатель 5-летней общей выживаемости в обеих группах составил 93,9% (95% ДИ: 91,8 – 96,0) ($p=0,34$). Летальный исход наступил у 89 пациентов: рак молочной железы стал причиной смерти у 8 из 49 пациентов, не получавших лучевую терапию, и у 4 из 40 пациентов, получавших лучевую терапию. Послеоперационная лучевая терапия на область всей молочной железы в дополнение к органосохраняющей операции и адъювантной эндокринной терапии приводит к достоверному, но небольшому улучшению локального контроля над заболеванием в течение 5 лет у женщин в возрасте 65 лет и старше с ранними стадиями рака молочной железы. Тем не менее, с учетом достаточно низкой 5-летней частоты ипсилатеральных рецидивов рака молочной железы, в некоторых случаях можно отказаться от облучения.

Источник: Prof Ian H Kunkler et al. *The Lancet Oncology*, 27.11.2015 DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)71221-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(14)71221-5)

FDA ОДОБРИЛО ЛЕНВАТИНИБ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫМ РАКОМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

13 февраля Управление по контролю над качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) одобрило применение ленватиниба в качестве терапии дифференцированного рака щитовидной железы, рефрактерного к терапии радиоактивным йодом.

Ленватиниб – это пероральный ингибитор тирозинкиназы рецепторов VEGFR1-3, FGFR1-4, PDGFR β , RET and KIT. В клинических исследованиях II фазы и III фазы (SELECT) ленватиниб продемонстрировал эффективность у пациентов с раком щитовидной железы (РЩЖ), рефрактерных к терапии I31I. В исследовании SELECT 392 пациента были стратифицированы по возрасту, региону, предшествующей терапии ингибиторами VEGFR и рандомизированы в соотношении 2:1 в группы: ленватиниба (24 мг ежедневно в течение 28-дневного цикла) или плацебо. Первичной конечной точкой эффективности была выживаемость без прогрессирования (ВВП). Медиана ВВП как по абсолютным цифрам, так и статистически была достоверно лучше в группе ленватиниба и составила 18,3 мес. по сравнению с 3,6 мес. в группе плацебо (HR=0,21, 95% ДИ 0,14-0,31; $P < 0,0001$). Преимущества ленватиниба были зафиксированы во всех подгруппах. Предшествующая терапия ингибиторами VEGFR не оказывала существенного влияния на эффективность ленватиниба (медиана ВВП у больных, получавших и не получавших ранее терапию, – 15,1 мес. и 18,7 мес. соответственно). Частота объективных ответов была крайне высокой для ленватиниба. Так, частота полных ответов составила 1,5% и 0%, а частота частичных ответов – 63,2% и 1,5% для ленватиниба и плацебо соответственно.

Источник: веб-сайт FDA, веб-сайт RosOncoWeb

БИОМЕДИЦИНСКИЙ КЛАСТЕР ФОНДА "СКОЛКОВО" ГАНГЛИОЗИД GD2 В БОРЬБЕ С ОПУХОЛЕВЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Олег Никищенко

Редакция Sk.ru знакомит своих читателей с лучшими проектами в области инноваций в лечении онкологических заболеваний, которые стали призерами совместного конкурса фонда «Сколково» и RUSSCO «ОнкоБиоМед-2014». Первый рассказ – интервью с победителем конкурса **РОМАНОМ ХОЛОДЕНКО**, который работает над маркерами, применяемыми в лечении таких онкологических заболеваний как нейробластома, мелкоклеточный рак легкого, меланома, глиома, ряд сарком и ретинобластома.

Роман, расскажите, пожалуйста, как и когда был создан проект, на каких исследованиях в области онкологии Вы решили сфокусироваться и почему?

Фундаментальные исследования функциональных свойств ганглиозидов, сложных молекул липидной природы, проводятся в отделе иммунологии Института биоорганической химии РАН (ИБХ РАН) уже около 30 лет. Эти молекулы имеют разнообразные свойства, но в нашей группе основным направлением работы является изучение роли ганглиозидов в опухолевом процессе. Около пяти лет назад руководитель подразделения предложил мне придумать и развить свою тему в рамках нашего направления исследований. В общем, этот момент можно считать началом проекта. Основными критериями для выбора темы были четкая сфокусированность на конкретной молекуле, фундаментальная значимость, но в то же время очевидная возможность практического применения результатов исследований. Интересные результаты предварительных экспериментов и анализ современной научной литературы позволил выбрать в качестве кандидатной молекулы ганглиозид GD2. Подготовленные нами заявки по этой теме на конкурсы РФФИ и ФЦП «Кадры» были поддержаны, что позволило начать исследования.

Почему Вы озаботились вопросом создания маркеров, какую проблему хотите решить, какие виды опухолей поможет в перспективе выявлять ваша технология? Ваш приоритет – ювенальные раки, в чем их особенность?

Ганглиозид GD2 крайне интересная молекула, специфично локализованная на поверхности клеток многих типов рака. Эксперты ставят ее на шестое место по потенциалу применения в таргетной терапии среди всех онкомаркеров, локализованных на поверхности клеток. Ганглиозид GD2 является маркером около 10% всех онкологических заболеваний, среди которых нейробластома, мелкоклеточный рак легкого, меланома, глиома, ряд сарком, ретинобластома. Следует отметить, что терапия этих заболеваний стандартными методами

сильно ограничена. В ряду GD2-позитивных опухолей выделяется нейробластома, наиболее частое злокачественное новообразование в раннем детском возрасте (около 15% от всех онкологических заболеваний в возрасте до 5 лет). В 90% случаев нейробластома диагностируется на 3-4 стадиях. В этом случае используют комбинированную терапию, приводящую к серьезным побочным эффектам. Но даже для такой комплексной терапии характерна низкая эффективность. 5-летняя выживаемость пациентов с 4-ой стадией нейробластомы при стандартном лечении составляет не более 20-25%. Поэтому, безусловно, необходимы новые более эффективные и деликатные способы лечения этого заболевания.

Несмотря на всю перспективность и необходимость противоопухолевой таргетной терапии, направленной на онкомаркер GD2, а также многочисленные клинические испытания моноклональных антител к GD2, которые ведутся уже более 30 лет, в клинике нет ни одного одобренного препарата на основе моноклональных антител. Причинами такой ситуации являются ограниченная противоопухолевая активность и достаточно серьезные побочные эффекты имеющихся антител, специфичных к ганглиозиду GD2. Что, в свою очередь, связано со свойствами GD2-позитивных раков (моноклональные антитела малоэффективны против плотных солидных опухолей), а также со слабым знанием структурных и функциональных особенностей самого ганглиозид GD2 в опухолевых клетках.

В своей работе мы доказали ранее не изученную способность ганглиозид GD2 запускать «самоубийство» опухолевых клеток под действием GD2-специфичных антител in vitro и in vivo. Вероятно, это основной механизм противоопухолевого действия GD2-специфичных антител. В связи с этим становится возможным использование GD2-связывающих фрагментов антител, выступающих лигандами запуска клеточной гибели в опухолевых клетках. Использование фрагментов антител позволит значительно увеличить противоопухолевую эффективность и снизить побочные эффекты. Наш подход, основанный на использовании функциональных свойств ганглиозид GD2, ранее в мире не использовался, и мы обоснованно надеемся, что он сможет сделать эту таргетную терапию действительно эффективной.

Нам еще многое предстоит сделать, чтобы максимально приблизиться к созданию эффективного препарата. Но уже сейчас полученные нами соединения проявляют более высокие противоопухолевые эффекты по сравнению с известными эффекторными молекулами как на клеточных линиях, так и в мышинной модели рака. Также есть понимание, что мы на правильном пути, который действительно является новым и основан на наших собственных исследованиях. Мы имеем достаточно четкое представление о том, что не-



Роман Холоденко проводит исследования в отделе иммунологии ИБХ РАН (фото Р. Холоденко)

обходимо сделать для реализации поставленной цели, и о сложностях, которые нужно преодолеть.

Роман, расскажите, пожалуйста, о команде проекта. А также, какую роль в вашем проекте играет ИБХ РАН?

В области экспериментальной биологии любое исследование является «командной игрой», и любая, даже хорошая, идея останется нереализованной без дружного и сильного коллектива. У нас получилось создать такую команду, в которую входят как опытные исследователи, так и молодые ученые. Интересным образом получилось, что всех нас, кроме общих научных интересов, объединяет также и общее образование, а именно биологический факультет МГУ, хотя какого-то специального отбора по этому критерию не было.

Хотелось бы отдельно отметить, наших двоих молодых ученых, у которых мне повезло проводить научное руководство сначала на курсовых и дипломных работах, а сейчас на диссертационных. Без их интенсивной и неформальной работы наше исследование было бы совсем на другом уровне. Эти действительно умные и талантливые ребята сделали многое, и было бы замечательно, если бы они продолжили участие в этом проекте. Наши исследования проводятся в Институте биоорганической химии, в котором работают профессионалы очень высокого уровня, и на разных этапах исследования нам помогали коллеги из института, что было максимально полезно. Также развитию проекта способствует коллаборация с иностранными лабораториями. Мы очень рады, что в нем участвует профессор Евгений Пономарев, заведующий лабораторией в Университете Гонконга, до этого много лет проработавший в США в NIH (National Institute of Health) и Гарварде.

Что Вам дало участие в конкурсе «ОнкоБиоМед-2014» и что Вы ожидаете от сотрудничества со «Сколково»?

Участие в конкурсе «ОнкоБиоМед-2014» в первую очередь позволило нам представить наш проект

Какие еще перспективные исследования вы думаете начать, в том числе при поддержке «Сколково»?

Сейчас мы сосредоточены на реализации задач данного проекта. В то же время у нас есть идеи для развития новых научных направлений, которые в будущем могли бы улучшить терапию онкологических заболеваний. Одним из них является создание клеточной системы адресной доставки противоопухолевых препаратов. Известно, что если очаг опухоли локализован далеко от сайта введения, то к нему доходит минимальное количество внутривенно введенного препарата. Он сорбируется в печени, почках, циркулирует в крови и в результате большей частью выводится из организма, не достигнув цели. Разрабатываемые в последнее время системы адресной доставки (наночастицы, липосомы) не могут полностью решить данную проблему. Наша идея состоит в том, чтобы модифицировать определенные клетки организма, которые имеют тропность к опухоли, таким образом, чтобы они продуцировали белки, обладающие противоопухолевым действием. То есть эти модифицированные клетки при введении в организм будут идти избирательно к опухоли, встраиваться в ее микроокружение и секретировать белки, специфично убивающие опухолевые клетки, например фрагменты GD2-специфичных антител. Этот подход не является фантастическим, фундаментальная научная база под него есть. Но это планы, в первую очередь нам нужно максимально развить текущий проект.



**Москва 2015
23-24 Апреля**

**МЕЖДУНАРОДНАЯ
МЕЖДИСЦИПЛИНАРНАЯ
КОНФЕРЕНЦИЯ «ОПУХОЛИ ЖКТ»**



Российское общество клинической онкологии при содействии Ассоциации онкологов России, Европейского общества медицинской онкологии (ESMO)



rosoncweb.ru

ПРОГРЕСС В ЛЕЧЕНИИ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО И МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Рак предстательной железы (РПЖ) занимает второе место по распространенности среди всех злокачественных новообразований в мире [1]. Ожидается, что смертность от метастатического РПЖ будет увеличиваться [2,11]. Для пациентов с рецидивом после лечения локализованной формы заболевания, а также для пациентов с метастатической болезнью основу лечения составляет гормональная терапия, направленная на подавление образования тестостерона. Как было показано, самый первый лечебный подход, который позволил контролировать развитие данного заболевания, был основан на снижении уровня тестостерона и его предшественников.

Лечение метастатических форм РПЖ предусматривает выполнение андрогенной абляции, которая может быть достигнута хирургическим или медикаментозным способами. Любой из этих методов должен приводить к снижению уровня тестостерона до < 50 нг/дл, что в свою очередь приводит к регрессии опухоли предстательной железы [3]. Клинический ответ на андрогенную блокаду проявляется в снижении уровней простатспецифического антигена (ПСА) в сыворотке крови, ослаблении болевого синдрома, вызванного метастатическим поражением костной ткани, а также улучшении неврологических симптомов компрессии спинного мозга на фоне комбинации высоких доз стероидных гормонов и лучевой терапии. Несмотря на первоначальное клиническое и симптоматическое улучшение, практически у всех мужчин развивается прогрессирование заболевания с развитием кастрационно-резистентных форм рака предстательной железы (КР-РПЖ). Эта форма заболевания определяется как прогрессирующее заболевание, зарегистрированное по данным биохимического анализа крови или объективных методов обследования, которая развивается, несмотря на кастрационные уровни тестостерона. Пороговое значение тестостерона менее чем 50 нг/дл было установлено не для клинического применения, а скорее для удобства измерения в клинических исследованиях. До появления более эффективных средств химиотерапии, гормональной, иммунной и лучевой терапии, КР-РПЖ исторически имел неблагоприятный прогноз: медиана общей выживаемости (ОВ) составляла 9-12 месяцев. Значительная смертность от прогрессирования КР-РПЖ может быть обусловлена развитием анемии, обструкции мочевыводящих путей, компрессии спинного мозга, патологических переломов, болевого синдрома и кахексии.

На сегодняшний день рецепторы андрогенов (АР) по-прежнему являются наиболее подходящей мишенью у больных КР-РПЖ. Хотя в прошлом РПЖ считался «гормонально резистентным» или «андроген-независимым», сегодня

существуют очевидные доказательства того, что АР функционально активны у большинства пациентов на протяжении всего процесса развития РПЖ от момента постановки диагноза до летального исхода и представляют собой терапевтическую мишень, которая актуальна независимо от стадии заболевания. Потенциальный механизм развития опухоли после кастрации с помощью препаратов аналогов рилизинг-фактора лютеинизирующего гормона (ЛГ-РГ), женских гормонов, а также антагонистов ЛГ-РГ представляет собой многофакторный процесс, каждый этап которого на сегодняшний день обеспечивает возможность для терапевтического воздействия. Клинические исследования III фазы показали улучшение выживаемости, улучшение качества жизни, уменьшение нежелательных событий, связанных с поражением костных структур, а также другие важные клинические преимущества у пациентов молодого и пожилого возраста.

Лечение метастатического КР-РПЖ представляет собой сложную задачу; однако за последние несколько лет исследования привели к появлению пяти новых методов лечения. Иммунотерапия препаратом сипулейцел-Т, химиотерапия кабазитакселом, ингибитор биосинтеза андрогена – абиратерона ацетат, антиандроген энзалутамид и радиоизотоп радий-223 – все они показали улучшение ОВ в крупных, грамотно проведенных, рандомизированных клинических исследованиях III фазы [4-11]. Терапия костных метастазов также показала значительное улучшение в отношении профилактики нежелательных событий, связанных с поражением костных структур [6]. Некоторые лекарственные средства уже одобрены к применению Агентством по контролю за пищевыми и лекарственными продуктами (FDA) США и Европейским медицинским агентством (EMA), другие препараты находятся на продвинутых стадиях разработки.

ГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: НОВЫЕ И СТАРЫЕ ПОДХОДЫ

Достижения терапии, направленной на блокаду передачи сигнала АР

Основу лечения распространенного РПЖ составляет подавление секреции андрогенов, которые могут приводить к развитию кастрационно-резистентной формы заболевания. До недавнего времени существовало не так много данных касательно оценки гормональной терапии у пациентов, ранее получивших несколько линий гормо-

нальной и химиотерапии. Кроме того, не было рандомизированных исследований III фазы, первичной конечной точкой которых было бы улучшение ОВ у пациентов без или с незначительными симптомами заболевания [12]. Терапевтические возможности кардинально изменились с открытием и клинической разработкой новых лекарственных препаратов, направленных на ингибирование синтеза тестостерона и передачу сигнала АР (Таблица 1), и получением доказательств эффективности абиратерона ацетата и энзалутамида у пациентов до и после терапии доцетакселом.

Ингибиторы СYP17

За последние годы возросло понимание роли непрерывной передачи сигнала АР, которая опосредована надпочечниками, яичками и синтезом андрогенов в опухолевой ткани. Среди прочих молекулярных изменений при КР-РПЖ повышенная экспрессия ферментов, участвующих в биосинтезе андрогенов, приводит к увеличению концентрации андрогенов в опухолевой ткани. Помимо этого, были всесторонне описаны амплификация АР и мутации, запускающие рост опухоли. Фермент 17 системы цитохрома P450 (СYP17) играет важную роль в образовании андрогенных и эстрогенных стероидов. Противогрибковый препарат кетоконазол стал первым ингибитором СYP17, который был использован в клинической практике для лечения КР-РПЖ и назначался первично до химиотерапии [13], однако клинические исследования кетоконазола не показали четкого улучшения выживаемости, а побочные эффекты препарата зачастую были чрезмерно высокими.

Абиратерона ацетат

Абиратерона ацетат – пероральный ингибитор СYP17, который играет важную роль в биосинтезе андрогенов. Абиратерон ингибирует 17 альфа-гидроксилазу/C17,20 лиазу (СYP17A1) – фермент, экспрессируемый в яичках, надпочечниках, а также в опухолевой ткани предстательной железы. СYP17 катализирует две последовательные реакции: (1) превращение прегненолона и прогестерона в собственные 17-альфа-гидроксидные производные под действием 17-альфа-гидроксилазы; (2) последующее образование дегидроэпиандростерона (ДГЭА) и андростендиона, соответственно, под действием C17,20 лиазы. ДГЭА и андростендион являются андрогенами и предшественниками тестостерона. Ингибирование активности СYP17 с помощью абиратерона позволяет снизить уровни циркулирующего тестостерона, наиболее значимого лиганда для АР.

После перорального применения абиратерона ацетата, пролекарство, содержащееся в таблетированной форме препарата, превращается в активное вещество – абиратерон. Вероятно, это превращение опосре-

довано эстеразами, но не зависит от СYP. Пролекарство для перорального применения хорошо всасывается и быстро деацетируется в печени. Одновременный прием с пищей увеличивает всасывание препарата и, таким образом, может привести к повышенным и изменчивым концентрациям абиратерона в плазме крови. Поэтому препарат следует принимать натощак. Связывание абиратерона с белками плазмы крови составляет 99%. Препарат метаболизируется в печени с помощью СYP3A4 и SULT2A1 с образованием неактивных метаболитов, которые затем экскретируются с каловыми массами (~ 88%) и мочой (~ 5%); конечный период полувыведения составляет 12 ± 5 часов.

Были проведены четыре исследования I/II фазы, которые показали выраженный эффект снижения уровня ПСА сыворотки крови на 50% или больше и внесли свой вклад в развитие терапевтического применения абиратерона до химиотерапии [14,15], после химиотерапии [16] и после терапии кетоконазолом [17]. Также были отмечены снижение циркулирующих опухолевых клеток (ЦОК) и радиологически подтвержденные ответы на лечение. Абиратерон приводит к подавлению роста уровней лютеинизирующего гормона (ЛГ) и аденокортикотропного гормона (АКТГ). Низкие дозы кортикостероидов нормализуют уровни минералокортикоидов и уменьшают побочные эффекты, что привело к появлению режимов комбинированной терапии с преднизолоном или преднизолоном.

Рандомизированное, двойное слепое, плацебо контролируемое исследование III фазы COU-AA-301 стало ключевым и привело к регистрации препарата абиратерон. В исследование были включены 1 195 пациентов с метастатическим КР-РПЖ после неудачи 1-2 предшествующих линий химиотерапии (одна линия с доцетакселом). Пациенты были рандомизированы в соотношении 2:1 в группу абиратерона ацетата (1000 мг) и преднизона (5 мг два раза в день) или в группу плацебо и преднизона. Первичной конечной точкой данного исследования был показатель ОВ. Вторичные конечные точки включали время до прогрессирования ПСА, выживаемость без прогрессирования по данным радиологических методов обследования (рВБП) и частоту ответов по уровню ПСА. До включения в исследование у большинства пациентов были отмечены радиологические признаки прогрессирования заболевания.

При медиане наблюдения 12,8 месяцев, показатель ОВ был выше в группе абиратерона и преднизона по сравнению с группой плацебо и преднизона (14,8 против 10,9 месяцев; ОР 0,65; 95% ДИ 0,54 -0,77) [7]. После проведения промежуточного анализа исследования было остановлено Независимым комитетом по мониторингу данных. В отношении всех вторичных конечных точек исследования отмечалось

превосходство в группе пациентов, получавших терапию абиратероном: время до прогрессирования ПСА (10,2 по сравнению с 6,6 месяцами; $p < 0,001$), ВБП (5,6 по сравнению с 3,6 месяцами; $p < 0,001$) и частота ответов по уровню ПСА (29% и 6%; $p < 0,001$). Во всех проанализированных подгруппах отмечалось преимущество в пользу абиратерона, хотя уровни достоверности были менее выраженными у пациентов с общим статусом 2.

В исследовании была отмечена хорошая переносимость терапии абиратероном, однако несколько чаще развивались нежелательные явления, связанные с минералокортикоидами. Дальнейший анализ выявил значительные преимущества абиратерона по сравнению с преднизолоном в отношении облегчения болевого синдрома, утомляемости по сообщениям пациентов, задержке прогрессирования болевого синдрома и профилактике развития осложнений, связанных с поражением костей скелета [18,19].

При обновлении результатов исследования на момент медианы наблюдения 20,2 месяца, медиана ОВ увеличилась с 3,9 до 4,6 месяца и ОВ была выше в группе терапии абиратероном и преднизолоном (15,8 по сравнению с 11,2 месяцами; ОР 0,74; 95% ДИ 0,64 - 0,86; $p < 0,0001$) [20].

Поскольку абиратерон показал свою эффективность после химиотерапии, стартовало исследование III фазы COU-AA-302. В это рандомизированное, двойное слепое, плацебо контролируемое исследование включали пациентов с метастатическим КР-РПЖ без или с легкой степенью выраженности симптомов заболевания, ранее не получавших химиотерапию. Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 в группу абиратерона ацетата (1000 мг) и преднизона (5 мг два раза в день) или в группу плацебо и преднизона. Составные первичные конечные точки исследования включали показатели рВБП и ОВ. Исследование протекало быстро и после получения результатов первого промежуточного анализа было остановлено Независимым комитетом по мониторингу данных.

Различия рВБП были статистически значимы (ОР 0,43; 95% ДИ 0,35-0,52; $p < 0,0001$), и показали 57%-ное снижение риска прогрессирования заболевания и тенденцию к улучшению ОВ, а также значительную отсрочку клинического ухудшения и начала химиотерапии на 26,5 месяцев по сравнению с 16,8 месяцами в группе плацебо [8]. На момент третьего запланированного промежуточного анализа медиана улучшения составила 5,2 месяцев и отмечалась устойчивая 56% тенденция в пользу абиратерона в отношении ОВ (ОР 0,79; 95% ДИ 0,66-0,95; $p = 0,0151$), что отражает снижение риска смерти на 21%; в очередной раз не был достигнут заданный уровень значимости по граничным критериям О'Брайена-

Продолжение на стр. 9

Начало на стр. 7

Флеминга = 0,0035 [21,22]. Эти выдающиеся результаты внесли изменения в клиническую практику, и многим пациентам с метастатическим КР-РПЖ, ранее не получавшим химиотерапию, лечение стали начинать с назначения абиратерона. Кроме того, абиратерон был исследован в различных режимах на ранних стадиях заболевания у гормонально чувствительных пациентов, которые начинали лечение с терапии аналогами или антагонистами ЛГ-РГ, а также в комбинациях с энзалутамидом, химиотерапией и препаратом радий-223.

Ингибиторы CYP17, находящиеся на стадии клинических исследований

Ортеронел

На стадии клинических исследований находятся другие препараты, блокирующие сигнальный путь АР через CYP17. Механизм действия препарата ортеронел (ТАК 700) аналогичен абиратерону; препарат является нестероидным ингибитором CYP17 с потенциально более высокой избирательностью в отношении 17,20-лиазы (т.е. большая избирательность к андрогенам в отличие от синтеза кортикостероидов). Ортеронел оценивался в двух крупных плацебо контролируемых исследованиях III фазы (в комбинации с преднизолоном в обеих группах) у мужчин с прогрессирующим метастатическим КР-РПЖ, которые ранее не получали химиотерапию [23] или получали терапию доцетакселом [24]. В исследовании ELM-PC 5 у больных, ранее получавших доцетаксел, первичная конечная точка по ОВ не была достигнута для всей популяции пациентов. Однако были отмечены значительные улучшения показателей времени до прогрессирования по уровню ПСА и ответа по уровню ПСА после терапии ортеронелом и преднизолоном. Существенные межрегиональные различия ввиду появления абиратерона и других новых препаратов оказали влияние на ход исследования. Только 38% пациентов вне стран Европы/Северной Америки получили последующее лечение (включая абиратерон 8%) по сравнению с более чем 50% пациентов в странах Европы и Северной Америки (включая терапию абиратероном, 28% и 26% соответственно) [25]. В популяции пациентов за пределами стран Европы/Северной Америки (36% от общей популяции) ортеронел в комбинации с преднизолоном показал улучшение ОВ (p = 0,019; ОР 0,709). Некоторые исследования по данному препарату были завершены, в рамках других исследований продолжается скрининг пациентов с растущими уровнями ПСА при отсутствии признаков метастазирования (M0) [26], а также исследования комбинированного режима терапии ортеронелом и доцетакселом [27]. В рандомизированном исследовании II фазы, проводимом Группой по злокачественным опухолям мочевого пузыря Европейской организации по изучению и лечению злокачественных опухолей, проводится сравнение ортеронела

Таблица 1. Разработка новых препаратов, которые блокируют синтез тестостерона и передачу сигнала АР

Средство	Механизм действия	Исследования	Результаты исследования
Абиратерона ацетат	Селективный ингибитор CYP17-альфа-гидроксилазы и C17,20-лиазы	Исследования III фазы, оценивающие применение абиратерона до и после терапии доцетакселом и преднизолоном	COU-AA-301 [7,20]
			Достигнута конечная точка по общей выживаемости
			ОВ: ОР 0,74; 95% ДИ 0,638-0,859; p < 0,0001
			Снижение риска смерти на 26%
			COU-AA-3028: достигнута конечная точка по рВБП и отмечается тенденция в отношении ОВ
			ОВ: ОР 0,79; 95% ДИ 0,66-0,95; p = 0,0151
			Снижение риска смерти на 21%
Энзалутамид	Антагонист АР, ингибирует ядерную транслокацию и блокирует связывание ДНК-рецептора и его активацию	Исследования III фазы, оценивающие применение энзалутамида до и после терапии доцетакселом	AFFIRM [9]: достигнута конечная точка по ОВ
			ОВ: ОР 0,631; 95% ДИ 0,529-0,752; p < 0,0001
			Снижение риска смерти на 37%
			PREVAIL [11]: достигнуты конечные точки по ОВ и рВБП
			ОВ: ОР 0,706; 95% ДИ 0,60-0,84; p < 0,0001
			рВБП: ОР 0,186; 95% ДИ 0,15-0,23; p < 0,0001
			Продолжается набор больных КР-РПЖ без метастатической болезни (M0) в исследовании PROSPER, а также в другие активные исследования [41]
Ортеронел (ТАК-700)	Избирательный, нестероидный, низкомолекулярный ингибитор 17,20-лиазы	Исследования III фазы, оценивающие применение ортеронела до и после терапии доцетакселом и преднизолоном	ELM-PC5: не достигнута первичная конечная точка по ОВ [25]
			ОВ: ОР 0,886; 95% ДИ 0,739-1,062; p = 0,1898
			Наблюдались значительные региональные различия в отношении показателей ОВ
			рВБП: ОР 0,76; 95% ДИ 0,653-0,885; p = 0,00038
			ELM-PC4
			Набор пациентов завершен, исследование продолжается [23]
			Другие: ортеронел vs. бикалутамид у пациентов с мКР-РПЖ, после прогрессирования на фоне терапии первой линии агонистами ЛГ-РГ или после хирургической кастрации [28]
Галетерон (ТОК-001)	Антагонист и деградатор АР, а также ингибитор лиазы CYP17	Фаза I/II ARMOR1 и ARMOR2	ARMOR2 [32]
			Измененный галетерон
			Значительные улучшения ответа по уровню ПСА через 12 недель у больных КР-РПЖ по сравнению с исследованием ARMOR1
ARN-509	Антагонист АР, ингибирует ядерную транслокацию и связывание ДНК рецептора	Фаза I/II	N = 30 получали дозы в диапазоне от 30 мг до 480 мг
			Снижение ПСА через 12 недель ≥ 50% у 46,7% [43]
			Продолжается набор больных во II фазу исследования [44]
ODM-201 ORM-15341 (основной метаболит)	В терапевтических дозах не происходит ингибирования или индукции CYP	Фаза I/II	Исследование ARCADES [46]
			Химиотерапия
			Снижение ПСА на ≥ 50% у пациентов, ранее не получавших терапию CYP17i составило 65%
			После химиотерапии/не получавшие терапию ингибиторами CYP17 ≥ 50% PSA 32%
			После терапии ингибиторами CYP17 ≥ 50% ПСА: 9%
			Планируется исследование КР-РПЖ без метастатической болезни (M0)

Аббревиатуры: ОВ = общая выживаемость; ОР = относительный риск; ДИ = доверительный интервал; рВБП = радиологически подтвержденная выживаемость без прогрессирования; АР = андрогенные рецепторы; ПСА = простатоспецифический антиген; КР-РПЖ = кастрационно-резистентный рак предстательной железы; ЛГ-РГ = рилизинг-фактор лютеинизирующего гормона; QD = ежедневно.

с бикалутамидом у пациентов с метастатическим КР-РПЖ после прогрессирования на фоне первой линии терапии агонистами ЛГ-РГ или хирургической кастрации. В исследовании планируется включить 200 пациентов [28]. Юго-западная онкологическая группа (SWOG) также проводит исследование III фазы, в котором оценивается терапия агонистом ЛГ-РГ в комбинации с бикалутамидом по сравнению с комбинацией агониста ЛГ-РГ и ортеронела у больных с метастатическим гормонально чувствительным РПЖ. В исследование планируется включить 1 486 пациентов [29].

Галетерон

Другие лекарственные агенты находятся на более ранних стадиях развития. К ним относится препа-

рат ТОК-001 (галетерон), который ингибирует рост рака предстательной железы с помощью нескольких механизмов. Доклинические исследования показали, что галетерон избирательно ингибирует CYP17 лиазу и предотвращает синтез тестостерона, противодействует связыванию тестостерона с АР и разрушает белок АР. Галетерон был изучен в четырех исследованиях, оценивающих фармакокинетику и оптимальную лекарственную форму препарата в норме у здоровых волонтеров, предоставляя возможность дальнейшего его изучения при всех стадиях рака предстательной железы, а также в клиническом исследовании подтверждения концепции у пациентов с КР-РПЖ. ARMOR1 – открытое исследование I фазы, изучавшее эскалацию доз галетерона у боль-

ных КР-РПЖ, ранее не получавших химиотерапию [30,31]. Однако для лекарственной формы препарата, использованной в исследовании ARMOR1 были выявлены нестабильные показатели абсорбции в желудочно-кишечном тракте ввиду значительного влияния пищи. Была выпущена новая лекарственная форма галетерона – высушенная распылением суспензия (SDD – spray dried dispersion), которая позволила уменьшить влияние пищи в исследовании ARMOR2. Исследование ARMOR2 состоит из двух частей II фазы, дизайн исследования предусматривает подтверждение дозы для новой лекарственной формы (SDD) и оценку безопасности и эффективности лечения в четырех различных когортах пациентов с КР-РПЖ. Уже были представлены промежуточные результаты иссле-

дования ARMOR2. Через 12 недель терапии отмечается значительное улучшение ответа по уровню ПСА по сравнению с больными M1, ранее получавшими лечение в исследовании ARMOR1 (Таблица 1) [32].

Антагонисты андрогенных рецепторов

Энзалутамид

Энзалутамид – новый антагонист АР, который обладает большим сродством к АР, чем бикалутамид, предотвращает ядерную транслокацию и связывание ДНК, индуцирует апоптоз и не проявляет индуцирующего действия при повышенной экспрессии АР.

Продолжение на стр. 10

Начало на стр. 7

В ходе I/II фазы клинического исследования, включавшего 140 пациентов с прогрессирующим метастатическим КР-РПЖ, на фоне всех доз препарата была отмечена противоопухолевая активность, в том числе снижение ПСА в сыворотке крови на 50% или более у 56% пациентов, уменьшение очагов в мягких тканях у 22%, стабилизация метастатических очагов в костной ткани у 56% и переход от неблагоприятных к благоприятным уровням ЦОК у 49% [26]. Эти данные привели к исследованию III фазы AFFIRM, в котором сравнивали энзалутамид и плацебо (не требовалось назначение преднизона) у 1 199 пациентов с КР-РПЖ, у которых было отмечено прогрессирование заболевания после 1-й или 2-х предшествующих линий химиотерапии, включая химиотерапию доцетакселом. Результаты планового промежуточного анализа исследования после достижения 520 событий привели к тому, что IDMC раскрыл заслепленные данные исследования, поскольку было показано улучшение медианы ОВ на 4,8 месяцев по сравнению с плацебо (18,4 и 13,6 месяцев, соответственно; ОР 0,631; $p < 0,0001$) [27,28]. Преимущества по выживаемости наблюдались во всех подгруппах, однако уменьшение преимуществ было отмечено среди пациентов с общим статусом 2, так же как это было отмечено в исследовании абиратерона. Подтвержденное снижение уровней ПСА более чем на 50% отмечалось у 54% пациентов по сравнению с 1,5% ($p < 0,0001$) в группе плацебо. Медиана времени до прогрессирования по уровню ПСА составила 8,3 месяцев по сравнению с 3 месяцами в группах энзалутамида и плацебо соответственно (ОР 0,248; $p < 0,0001$). Побочное действие препарата было минимальным; зарегистрировано менее 1% судорожных событий. Энзалутамид улучшал клинические исходы как у молодых (< 75 лет), так и у пожилых пациентов (≥ 75 лет), при этом показатели безопасности и переносимости были сопоставимы [35].

PREVAIL – рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование III фазы, включившее 1 717 пациентов с ме-

тастатическим КР-РПЖ, ранее не получавших химиотерапию [36]. Пациенты без или с незначительными симптомами заболевания были рандомизированы в соотношении 1:1 в группу терапии энзалутамидом перорально или в группу плацебо. В исследовании были достигнуты составные первичные конечные точки ОВ и рВВП. На основании результатов промежуточного анализа была получена рекомендация IDMC о досрочном завершении исследования, и терапия энзалутамидом была предложена всем участникам исследования. Результаты промежуточного анализа показали снижение риска смерти на 29% (ОР 0,706; 95% ДИ 0,60-0,84; $p < 0,0001$) и снижение риска рВВП или смерти на 81% (ОР 0,186; 95% ДИ 0,15-0,23; $p < 0,0001$) [11].

В исследовании II фазы TERRAIN, сравнивающее энзалутамид и бикалутамид, включали пациентов с прогрессированием на фоне терапии аналогами ЛГ-РГ или после хирургической кастрации [37]. Первичной конечной точкой был показатель ВВП. Результаты исследования II фазы, сравнивающего монотерапию энзалутамидом у пациентов, ранее не получавших гормональную терапию [38], были представлены на конференции ECC 2013 [39]. В других исследованиях оценивалась комбинация энзалутамида и абиратерона (исследование Alliance) или продолжение терапии энзалутамидом после наступления прогрессирования заболевания (исследование PLATO) [40]. Продолжается набор больных КР-РПЖ с М0 в крупное исследование III фазы PROSPER [41].

ARN-509

ARN-509 представляет собой новый антиандроген, механизм действия которого аналогичен энзалутамиду [42]; препарат прошел ранние стадии клинических исследований у 30 пациентов с прогрессирующим КР-РПЖ, которые на постоянной основе получали препарат ARN-509 ежедневно в дозах от 30 мг до 480 мг. Для II фазы исследования была выбрана максимально эффективная доза 240 мг [43]. Во II фазе исследования планируется включить приблизительно 127 пациентов, разделенных на три когорты: пациенты с

КР-РПЖ М0; пациенты с М1, ранее не получавшие терапию абиратероном; пациенты с М1, ранее получавшие абиратерон [44]. Данный препарат должен проникать через гемато-энцефалический барьер в меньшей степени, чем энзалутамид, и в настоящее время изучается в многоцентровом, рандомизированном исследовании III фазы SPARTAN у пациентов с КР-РПЖ М0; первичная конечная точка исследования – выживаемость без метастазирования [45].

ODM-201

ODM-201 представляет новое поколение антагонистов андрогенных рецепторов, которые структурно отличаются от энзалутамида и ARN-509. Препарат ингибирует функцию АР путем блокирования ядерной транслокации и, в отличие от других антиандрогенов, не проникает в головной мозг, как было показано на доклинических моделях. ODM-201 не проявляет индуцирующего действия при повышенной экспрессии АР и обладает чрезвычайно высоким сродством к АР. В терапевтических дозах препарат не оказывает никакого ингибирующего или индуцирующего действия на СYP. В исследовании I/II фазы ARADES оценивали ответ по уровню ПСА через 12 недель терапии препаратом ODM-201 в дозах 200 мг, 400 мг и 1400 мг. На фоне дозы 1400 мг у 6 из 7 пациентов (86%) было отмечено снижение уровня ПСА на 50% или выше. Наибольшая активность препарата наблюдалась у пациентов, ранее не получавших химиотерапию или СYP17i, однако ответы на лечение отмечались также после химиотерапии и терапии СYP17i [46]. В открытом исследовании I фазы оценивалась биодоступность и влияние пищи на биодоступность ODM-201 в таблетированной форме в дозе 600 мг по сравнению с инкапсулированной формой препарата в дозе 600 мг. Фармакокинетика таблетированной формы ODM-201 в дозе 600 мг два раза в день была сопоставима с инкапсулированной формой, которая применялась в исследовании II фазы ARADES [47,48]. Планируется исследование препарата у пациентов с КР-РПЖ с М0.

Резистентность к терапии, направленной на ингибирование АР

Резистентность к терапии, направленной на ингибирование АР, является слишком сложной темой для подробного детального разбора в данной статье. Продукция андрогенов надпочечниками и опухолевыми клетками предстательной железы может объяснять лечебный эффект абиратерона. Тем не менее, исследования выявили различные механизмы развития резистентности к абиратерону, которые могут быть опосредованы амплификацией СYP17 (указывая на потенциальную роль эскалации дозы абиратерона) [49]. Также в процесс могут включаться другие конкурентные молекулярные механизмы, индуцируя развитие резистентности, несмотря на доказательства того, что АР продолжают обеспечивать передачу сигналов роста и выживания опухоли при КР-РПЖ [50,51].

Появляется все больше доказательств перекрестной резистентности между абиратероном, энзалутамидом и таксанами, что также влияет на лиганд-зависимое и независимое связывание АР и ингибирование ядерной транслокации АР [52]. Сообщалось, что до 80% КР-РПЖ имеют повышенное количество копий гена АР и приблизительно в 30% случаев отмечается высокая степень амплификации гена. Также часто встречаются и мутации АР, которые были обнаружены примерно у 10-30% больных КР-РПЖ.

Точечные мутации АР могут поддерживать (неизбирательно) активацию рецептора, зависящую от лиганд-связывающего домена. Такие мутации АР как АР F876L могут обуславливать резистентность к энзалутамиду и превращать энзалутамид в агонист АР [53]. Частота и значимость вариантов сплайсинга АР также до сих пор неясна. Подобные aberrации, скорее всего, происходят в процессе терапии. Интересно, что эти aberrации приводят к активации рецептора, несмотря на появление резистентных опухолевых клонов, индуцированных проводимой терапией.

Таким образом, будущие новейшие лечебные подходы должны быть направлены на подавление активности АР при КР-РПЖ. Активация сигнального пути белками семейства PI3K/AKT/ERK/mTOR может играть важную роль, так же как и повышенная экспрессия кофакторов АР [50,54]. Рецепторы глюкокортикоидов могут представлять другой значимый механизм развития резистентности и обеспечивать реализацию другого механизма «бегства» от ингибирования АР путем увеличения популяции клеток, запрограммированных на активацию целевых генов АР, через альтернативные ядерные рецепторы под воздействием лекарственных средств [55].

ПЕРЕСМОТР РОЛИ ХИМИОТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Исторически химиотерапия распространённого РПЖ рассматривалась как токсичный и неэффективный метод лечения, не оказывающий значительного влияния на выживаемость. В двух обзорах цитотоксической монотерапии у мужчин с КР-РПЖ было показано, что частота объективных ответов на химиотерапию составляет 6,5-8,7%, без улучшения выживаемости [56,57]. Поэтому химиотерапия обычно рассматривается в качестве паллиативного метода у пациентов с проявлениями болевого синдрома при поражении костной ткани. Митоксантрон и преднизон были одобрены FDA на основании паллиативного действия на костный болевой синдром [58-60]. Улучшения при снижении болевого синдрома на два бала по шестибальной шкале оценки боли были выше у мужчин, получавших терапию митоксантроном в дозе 12 мг/м² каждые 3 недели (29%), по сравнению с монотерапией преднизоном в дозе 10 мг перорально один раз в день (12%). Исследование CALGB показало отсутствие различий по ОВ между группой пациентов, получавших митоксантрон/гидрокортизон, и группой монотерапии гидрокортизоном. Поэтому до 2004 года КР-РПЖ считался резистентным к химиотерапии заболеванием; отсутствовали данные рандомизированных исследований, демонстрирующие выживаемость на фоне химиотерапии.

Доцетаксел для лечения КР-РПЖ

Полученный из хвои тиса ягодного (*Taxus baccata*), препарат доцетаксел обратимо стабилизирует микротрубочки и предотвращает их деполимеризацию [61]. Апоптоз опухолевых клеток происходит в следствие агрегации микротрубочек, а также за счет фосфорилирования онкобелка Bcl-2 [62]. В исследованиях *in vitro* и *in vivo* была обнаружена эффективность доцетаксела в отношении клеточных линий рака предстательной железы DU 145, PC-3 и LNCaP [63,64]. В исследованиях I и II фазы доцетаксел назначался в качестве монотерапии или в комбинации с эстрамустином фосфатом и показал снижение уровней ПСА более чем на 50% у 36-69% пациентов; частота объективных ответов составляла 17-38%; медиана выживаемости 20-23 месяца [65-68]. В двух исследованиях III фазы сравнивали режимы комбинированной терапии с включением доцетаксела и стандартную терапию митоксантрон/преднизон у мужчин с прогрессирующим КР-РПЖ (Рис. 1, Таблица 2). В исследовании TAX 327 сравнивались два различных режима дозирования доцетаксела/преднизона с комбинацией митоксантрон/преднизон у пациентов с метастатическим КР-РПЖ [69]. Критерием исключения являлась предшествующая терапия эстрамустином, но допускались другие режимы предшествующей цитотоксической терапии. 1 006 пациентов были рандомизированы в три группы: (1) доцетаксел 75 мг/м² раз в 3 недели, (2) доцетаксел 30 мг 75 мг/м² еженедельно каждые 5 из 6 недель, или

Продолжение на стр. 11

В 2015 ГОДУ РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ ПРОВОДИТ ЦИКЛ ШКОЛ «ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ»

Ближайшие мероприятия с участием ведущих экспертов

27 февраля
Ставрополь

13 марта
Новосибирск

10 апреля
Санкт-Петербург

22 мая
Иркутск

Участие бесплатное. Подробная информация на сайте www.rosoncweb.ru

Начало на стр. 7

(3) митоксантрон 12 мг/м² каждые 3 недели. Преднизон в дозе 5 мг перорально 2 раза в день назначался всем пациентам.

Медиана ОВ превосходила терапию митоксантроном только в группе доцетаксела, назначаемого раз в три недели (18,9 по сравнению с 16,4 месяцами; p = 0,009). Еженедельная терапия доцетакселом не привела к статистически значимому увеличению ОВ (17,4 по сравнению с 16,4 месяцами; p = 0,36). По сравнению с группой митоксантрон/преднизон снижение риска смерти составило 24% и 9% для доцетаксела в режимах 3-х недельной и еженедельной терапии, соответственно. Обновленный анализ выживаемости выявил, что 3-летняя выживаемость пациентов выше для доцетаксела в режимах 3-х недельной и еженедельной терапии (18,6% и 16,6% по сравнению с 13,5% в группе митоксантрона) [70]. Снижение ПСА более чем на 50% было значительно выше (45% и 48%) в группах 3-х недельного и еженедельного режимов доцетаксела, соответственно, чем у пациентов, получавших митоксантрон (32%). Не было отмечено значительных различий между тремя группами в отношении частоты объективных ответов. Терапия доцетакселом обеспечивала превосходящий паллиативный эффект снижения костного болевого синдрома: 33% и 31% в группах 3-х недельного и еженедельного режимов доцетаксела по сравнению с 21% в группе митоксантрона. Качество жизни согласно FACT-P (функциональная оценка противоопухолевой терапии при раке предстательной железы) была значительно лучше в группах доцетаксела по сравнению с группой митоксантрона.

Нейтропения отмечалась более часто на фоне 3-х недельного режима доцетаксела (32% и 21% для группы митоксантрона). Нейтропения 3-й и 4-й степени тяжести была зарегистрирована у 3% пациентов в группе 3-х недельного режима доцетаксела, с развитием фебрильной нейтропении у 2,7%. Нейропатия и алопеция также были более часты-

ми нежелательными явлениями в группах терапии доцетакселом; однако профили токсичности не различались значительно между группами доцетаксела и митоксантрона. SWOG провел межгрупповое исследование по сравнению комбинации доцетаксел/эстрамустин с комбинацией митоксантрон/преднизон [71]. Мужчины, в ходе рандомизации распределенные в группу экспериментальной терапии, получали эстрамустин в дозе 280 мг перорально три раза в день с 1 по 5 дни курса и доцетаксел в дозе 60 мг/м² внутривенно на 2-й день каждого 21-дневного курса, а также дексаметазон в дозе 60 мг внутрь в трех отдельных дозах перед введением доцетаксела. В отличие от исследования TAX 327, пациенты не получали преднизолон. Дозировка и график введения митоксантрона были такими же, как в исследовании TAX 327. Повышение дозы доцетаксела до 70 мг/м² или митоксантрона до 14 мг/м² допускалось у тех пациентов, у которых в процессе первого курса лечения не возникали нежелательные явления 3-й и 4-й степени тяжести. Доцетаксел в комбинации с эстрамустином улучшал медиану ОВ (17,5 против 15,6 месяцев; p = 0,01) и выживаемости без прогрессирования (6,3 по сравнению с 3,2 месяцами; p < 0,001). Снижение уровня ПСА более чем на 50% было отмечено у большего процента пациентов в группе доцетаксел/эстрамустин по сравнению с группой митоксантрон/преднизон (50% против 27%; p < 0,0001). В пользу 3-х недельного режима доцетаксела была отмечена тенденция к увеличению частоты объективных ответов по измеряемым очагам в мягких тканях (17% против 11%; p = 0,030). Не было отмечено статистически значимых различий между группами в отношении паллиативного эффекта на костный болевой синдром. В целом, в группе терапии доцетакселом/эстрамустином относительный риск смерти был снижен на 20% по сравнению с группой митоксантрона/преднизона (ОР смерти 0,80; 95% ДИ 0,67 – 0,97).

Частота развития токсичности 3-й

Таблица 2. Клинические исследования III фазы с включением препарата доцетаксел

Исследование	Режим терапии	Частота объективных измеряемых ответов (%) Исследования	Частота ответов по уровню ПСА (%)	% пациентов, у которых отмечен паллиативный ответ	Время до прогрессирования (месяцы)	Выживаемость (месяцы)
SWOG 9916	Доцетаксел/эстрамустин	17	50	17*	6	18
	Митоксантрон/преднизон	10	27	11	3	16
TAX 327	Доцетаксел (каждые 3 нед)/преднизон	12*	45	35	7,9*	18,9
	Доцетаксел (каждую нед)/преднизон	8*	48	31	8,2*	17,4
	Митоксантрон/преднизон	7*	32	22	7,8*	16,5

* Не достигнута статистическая значимость.

и 4-й степени тяжести была выше на фоне комбинации доцетаксел/преднизон по сравнению с комбинацией митоксантрон/преднизон. Частота развития токсичности 3-й или 4-й степени тяжести: сердечно-сосудистая (15% против 7%; p = 0,001), неврологическая (7% против 2%; p = 0,001), фебрильная нейтропения (5% против 2%; p < 0,001), желудочно-кишечная (20% против 5%; p < 0,001) и метаболические нарушения (6% против 1%; p < 0,001) – были выше в группе экспериментальной терапии. Однако в группе доцетаксел/эстрамустин не отмечено увеличение частоты выбывания из исследования и летальных исходов в виду токсичности. В середине исследования пациентам, получающим экспериментальный режим, добавили антикоагулянтную терапию кумадином и аспирином. Post hoc анализ токсичности показал, что назначение антикоагулянтов привело к снижению частоты кардиологических ишемических событий, но не общей частоты тромбозов. Данные оценки антикоагулянтной терапии ограничены, поскольку дизайн данного исследования не предполагал выявления различий по частоте сосудистых событий.

Экспериментальные режимы терапии с включением препарата доцетаксел

Множество новых лекарственных средств были исследованы в комбинации с доцетакселом в попытке улучшить ОВ. Результаты многих исследований комбинированной терапии с включением доцетаксела не оправдали ожиданий. Несмотря на то, что уровни VEGF в сыворотке крови обратно пропорциональны выживаемости, добавление препаратов с антиангиогенным действием (бевацизумаб [72], афлиберцепт [73], леналидомид) к комбинации доцетаксел/преднизон не привело к улучшению ОВ. Результаты комбинированной терапии препаратами, направленными на лечение поражения костной ткани, такими как атрасентан [74], дазатиниб [75] и ZD4054 [76], с доцетакселом также оказались неутешительными. Комбинация витамина D (кальцитриол, DN-101) с доцетакселом не показала никаких преимуществ в отношении ОВ по сравнению с режимом доцетаксел/преднизон [77]. Возможные причины неудачи комбинированной терапии включают ограниченную активность препаратов, которые применялись в комбинации с доцетакселом, а также необходимость снижения дозы доцетаксела ввиду совмещения профилей токсичности.

Кабазитаксел

Ускоренная регистрация в ноябре 2009 года препарата кабазитаксел в комбинации с преднизолоном для лечения мужчин с КР-РПЖ, ранее получавших терапию с включением доцетаксела, была одобрена FDA в июне 2010 года и ЕМА в марте 2011 года. Кабазитаксел является третьим цитотоксическим препаратом, который был одобрен FDA для лечения кастрационно-резистентной формы заболевания, и вторым, кто продемонстрировал улучшение выживаемости по сравнению с комбинацией митоксантрона и преднизона.

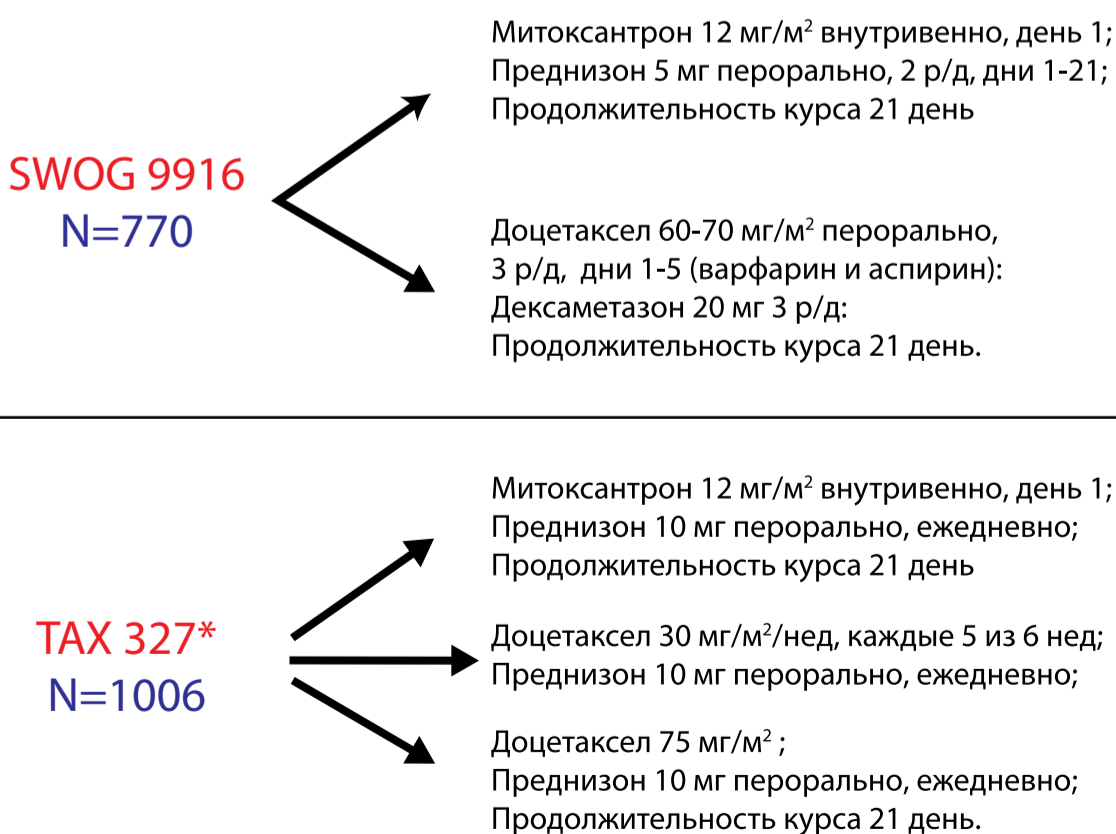
Механизм действия

Сходный по структуре и механизму противоопухолевого действия с паклитакселом и доцетакселом, кабазитаксел представляет собой новый препарат из группы полусинтетических таксанов второго поколения, который индуцирует гибель клеток путем стабилизации микротрубочек, ингибируя их разборку. Кабазитаксел

связывает N-концевые аминокислоты субъединиц бета-тубулина и способствует стабилизации микротрубочек и митотического веретена. В дополнение к эффективности в отношении паклитаксел- и доцетаксел-чувствительных клеточных линий опухолей человека: рак шейки матки, рак молочной железы, лейкемия и РПЖ – кабазитаксел также демонстрирует активность в отношении клеточных линий, резистентных к таксанам [78]. Такой характер активности кабазитаксела связан с его действием на эффлюксный насос системы Р-гликопротеина, ответственной за фенотип множественной лекарственной устойчивости. Р-гликопротеин экспрессируется в различных опухолях человека, включая рак предстательной железы, и отвечает за аденозин-5'-трифосфат (АТФ)-зависимое вытеснение натуральных продуктов химиотерапевтических препаратов, таких как доксорубин, винкаалкалоиды, а также паклитаксел и доцетаксел. Дополнительные метильные группы, обнаруженные в кабазитакселе, более эффективны в отношении АТФ-зависимого эффлюксного насоса Р-гликопротеина, чем таким же образом размещенные гидроксильные группы доцетаксела и паклитаксела. Данный феномен также может быть ответственным за повышенное накопление кабазитаксела в центральной нервной системе с повышением концентраций в плазме крови, что было показано на мышинных моделях. Известно, что Р-гликопротеин экспрессируется в эндотелии капилляров мозга и может отвечать за преодоление гемато-энцефалического барьера [79].

Клиническое исследование III фазы, оценивающее эффективность и безопасность препарата кабазитаксел у пациентов с кастрационно-резистентным РПЖ, ранее получавших терапию доцетакселом

Показана активность кабазитаксела в отношении клеточных линий, резистентных к таксанам, а также ответ на терапию препаратом наблюдался в исследовании I фазы, что подтолкнуло исследователей к изучению применения кабазитаксела у мужчин с КР-РПЖ, ранее получавших терапию доцетакселом. В исследовании TROPIC были рандо-



* при спонсорской поддержке фармацевтических производителей

Рисунок 1. Дизайн исследований SWOG 99-16 и TAX 327

Продолжение на стр. 12

Начало на стр. 7

мизированы 755 мужчин для терапии кабазитакселом в дозе 25 мг/м² каждые 3 недели или митоксантроном в дозе 12 мг/м² каждые 3 недели. Пациентам обеих групп назначался преднизон в дозе 5 мг, перорально, два раза в день [5]. Необходимым условием включения пациентов в исследование было прогрессирование заболевания согласно критериям RECIST или два последовательных повышения уровня ПСА как минимум с интервалом в одну неделю у пациентов с неизмеряемыми проявлениями заболевания. Медиана возраста пациентов, включенных в исследование, составила 68 лет. Медиана дозы доцетаксела, назначенного в группе кабазитаксела и группе митоксантрона/преднизона, составила 529,2 мг/м² и 576,6 мг/м² соответственно. Количество пациентов, ранее получавших два или более цитотоксических режима терапии, составило 29% и 31% в группах митоксантрона и кабазитаксела, соответственно. Почти у половины пациентов, включенных в исследование, отмечался костный болевой синдром; висцеральные метастазы были зарегистрированы у 25% пациентов.

При медиане наблюдения 12,5 месяцев было показано улучшение медианы ОВ на 3,1 месяца, свидетельствующее в пользу терапии кабазитакселом, ОР 0,7. При медиане наблюдения 25,5 месяцев выживаемость более двух лет была отмечена у 15,9% пациентов в группе кабазитаксела по сравнению с 8,2% пациентов в группе митоксантрона. Подгрупповой анализ показал, что преимущества кабазитаксела над митоксантроном в отношении показателя выживаемости поддерживались у тех пациентов, которые прекратили терапию доцетакселом ввиду прогрессирования заболевания, по сравнению с теми, кто вынужден был прекратить терапию доцетакселом по причине токсичности, завершения 10 курсов терапии или по другим причинам. Несмотря на возможное влияние отбора пациентов, медиана ОВ от момента введения первой дозы доцетаксела в группе кабазитаксела составила 29 месяцев (95% ДИ 27-31) по сравнению с 25 месяцами (95% ДИ 23-28) в группе митоксантрона. Снижение уровня ПСА более чем на 50% и частота объективных ответов были выше (39,2% и 14,4%) в группе кабазитаксела по сравнению с группой митоксантрона (17,8% и 4,4%). Частота паллиативного эффекта согласно шкале оценки паллиативного прогностического критерия (Palliative Prognostic Index) была сопоставима в обеих группах.

Фебрильная нейтропения наблюдалась у 8% пациентов, получавших терапию кабазитакселом, и у 82% пациентов развивалась нейтропения 3-й степени тяжести и выше. В группе кабазитаксела среди пациентов в возрасте старше 65 лет частота развития нейтропии 3-й степени тяжести была на 6,6% выше, чем у молодых пациентов. Значительно более высокая частота диареи 3-й степени тяжести (6% против <1%) была зарегистрирована в группе кабазитаксела по сравнению с группой митоксантрона. Как и нейтропения, диарея чаще наблюдалась у пациентов в возрасте старше 75 лет. Частота развития диареи так-

же была выше на 8,6% у пациентов, которые ранее получали лучевую терапию. Более высокая частота летальных исходов от нежелательных явлений была отмечена у пациентов в группе кабазитаксел/преднизон по сравнению с группой митоксантрон/преднизон. Из 18 пациентов группы кабазитаксел/преднизон, у которых летальный исход был обусловлен нежелательными явлениями, 7 человек умерли от сепсиса на фоне нейтропии; для сравнения, в группе митоксантрона от этого осложнения умер только 1 пациент. Во время первого курса химиотерапии не проводилось назначение колониестимулирующих факторов роста, которые, вероятно, могли снизить риск смерти от нейтропии. Данный профиль токсичности привел к тому, что FDA рекомендовала профилактическое назначение факторов роста у получающих терапию кабазитакселом пациентов: в возрасте старше 65 лет, ранее получавших лучевую терапию, с недостаточным питанием, эпизодами фебрильной нейтропии в анамнезе, неудовлетворительным общим статусом или другими тяжелыми сопутствующими заболеваниями. Согласно отчету по глобальной программе раннего доступа, проводимой в Италии, у больных КР-РПЖ, получивших 6 курсов терапии кабазитакселом отмечались следующие нежелательные явления: нейтропения (33,9%), лейкопения (15,6%), анемия (6%) и астения [80]. Принимая во внимание эффективность кабазитаксела у пациентов, ранее получавших доцетаксел, было бы логично оценить кабазитаксел с точки зрения химиотерапии первой линии у мужчин с КР-РПЖ. В настоящее время проводится международное рандомизированное исследование комбинации доцетаксела и преднизона по сравнению с комбинацией кабазитаксела (20 мг/м² или 25 мг/м²) и преднизона [81]. Для дальнейшего определения опциональной дозы препарата в рамках второго исследования проводится рандомизация пациентов в группы терапии кабазитакселом в дозах 20 мг/м² или 25 мг/м² [82]. TAXINERGY [83] представляет собой рандомизированное исследование II фазы, сравнивающее препараты доцетаксел и кабазитаксел в качестве терапии первой линии. В исследовании предусмотрена возможность переключения пациентов на альтернативные режимы терапии таксанами в том случае, если

после четырех курсов терапии не достигнуто снижение уровня ПСА более чем на 30%. Также проводятся исследования кабазитаксела в комбинации с новым антисмысловым агентом, мишенью для которого является кластерин – антиапоптотический агент, по сравнению с монотерапией кабазитакселом [84].

Последовательность терапии

Регистрация абиратерона [7], препарата радий-223,10 сипулейцел-Т4 и потенциальная регистрация энзалутамида для применения до назначения терапии доцетакселом привело к отсроченному назначению химиотерапии при КР-РПЖ. Несмотря на то, что в исследования SWOG99-16 и TAX 327 включали как бессимптомных, так и пациентов с симптомами заболевания, относительно низкая токсичность четырех вышеуказанных препаратов привела к их предпочтительному назначению по сравнению с доцетакселом. Неизвестно, влияет ли предшествующая терапия одним из этих препаратов на снижение эффективности или повышение токсичности последующей терапии доцетакселом или кабазитакселом. Ретроспективные исследования проводились на малых, избирательных группах пациентов, в связи с чем затруднительно транслировать полученные результаты для принятия индивидуальных решений относительно лечения. Существуют теоретические предпосылки, заставляющие думать, что характер ответа на лечение может зависеть от выбранной последовательности препаратов. Как известно, доцетаксел ингибирует транслокацию AP из цитоплазмы в ядро и, таким образом, может обуславливать перекрестную резистентность с абиратероном или энзалутамидом [85,86]. Pond и соавт. обнаружили, что в рандомизированном исследовании доцетаксела в комбинации или без AT-101 – нового ингибитора Bcl-2, у пациентов, ранее получавших терапию кетоконазолом/гидрокортизоном, отмечались числом и единообразно худшие исходы по сравнению с пациентами, которые не получали предшествующую терапию кетоконазолом, хотя полученные различия не достигли статистической значимости [87]. При ретроспективной оценке 35 пациентов, получавших доцетаксел после терапии абиратероном, было отмечено сокращение медианы вы-

живаемости на 6,5 месяцев. Также было отмечено, что при исходном отсутствии ответа на терапию абиратероном была обнаружена резистентность к доцетакселу. В малой подгруппе пациентов, получавших кабазитаксел после монотерапии абиратероном, абиратерон с последующей терапией энзалутамидом или монотерапией энзалутамидом, у 16 из 41 пациента (39%) было зарегистрировано снижение уровня ПСА более чем на 50% с медианой выживаемости 15,8 месяцев [88]. Очевидно, что необходимы проспективные рандомизированные исследования с использованием биомаркеров для определения оптимального порядка назначения лекарственных препаратов с целью улучшения выживаемости и снижения токсичности.

Доцетаксел и кабазитаксел обладают противоопухолевой активностью у пациентов, ранее не получавших и получавших химиотерапию соответственно. Комбинированная терапия с доцетакселом не привела к увеличению выживаемости. Хотя в настоящее время проводятся рандомизированные исследования для определения того, какой из этих двух препаратов предпочтительнее для терапии первой линии, альтернативные последовательности цитостатиков с новыми препаратами, такими как абиратерон, энзалутамид и радий-223, до сих пор не определены.

ИНТЕГРАЦИЯ ИММУНОТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИЕ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Пожалуй, за последние 50 лет изучения РПЖ одним из наиболее удивительных достижений стало появление иммунотерапии в качестве эффективного лечебного метода. Редко рассматриваясь в категории классических иммуногенных опухолей, таких как меланома или почечно-клеточный рак, существует несколько причин, по которым иммунотерапия может быть эффективной при РПЖ, включая наличие различных опухолевых антигенов, медленное течение заболевания и появление данных, предполагающих, что антиандрогены могут повышать иммунный ответ [89]. В Таблице 3 описаны отдельные активные исследования иммунотерапии при раке

предстательной железы.

В рандомизированном исследовании III фазы препарат сипулейцел-Т показал улучшение ОВ, что привело к получению в 2010 году одобрения FDA для лечения метастатического КР-РПЖ с минимальными симптомами заболевания. Данная терапевтическая противоопухолевая вакцина разработана на основе собственных иммунных клеток периферической крови пациента, получаемых с помощью лейкофереза. Затем в централизованной лаборатории в течение 48 часов клетки обрабатываются гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующим фактором (выступающим в качестве иммунного адьюванта) и легочным альвеолярным протеинозом. Конечная задача данной процедуры заключается в активации иммунных клеток ex vivo и введении их пациенту с долгосрочной целью замедленного противоопухолевая иммунного ответа.

Два других метода иммунной терапии находятся на завершающих стадиях клинического исследования. Ипилимумаб, ингибитор ключевого этапа иммунного ответа, одобренный для лечения метастатической меланомы, в настоящее время оценивается для лечения метастатического КР-РПЖ. В ходе предварительных клинических исследований назначение ипилимумаба совместно с облучением метастатических очагов в качестве средства усиления иммунного ответа, оказалось безопасным и было связано с некоторым ответом уровня ПСА [91]. Хотя исследование III фазы у пациентов, ранее получавших химиотерапию, показало, что терапия ипилимумабом (с однократной дозой лучевой терапии) не достигла первичной конечной точки в отношении улучшения ОВ, результаты исследования были многообещающими [92]. Отмечалась интересная тенденция к улучшению ОВ у пациентов, получавших ипилимумаб и лучевую терапию, по сравнению с группой комбинации лучевой терапии и плацебо (11,2 vs 10 месяцев; ОР 0,85; p = 0,053), и вторичный анализ показал, что пациенты с меньшей распространенностью опухоли лучше отвечали на лечение. На основании этих данных, было запущено исследование III фазы у пациентов ранее не получавших химиотерапию [93], которые начали лечение на ранней стадии метастатического КР-РПЖ и, вероятно, имеют больше шансов на успех проводимой терапии.

Вторая противоопухолевая вакцина – Проствак – в настоящее время проходит III фазу клинического исследования у пациентов, ранее не получавших химиотерапию, с минимальными симптомами метастатического КР-РПЖ [94,95]. Данный подход получения вакцины на основе осповакцинного вектора является логически более обоснованным, чем сипулейцел-Т, поскольку он не требует проведения лейкофереза. Для ее создания используются in vivo генетически модифицированные вирусы. Исследования II фазы показали способность данной вакцины улучшать ОВ и повышать ПСА-специфические Т-клетки [96,97]. Иммунотерапевтические подходы к лечению рака предстательной железы могут быть значительно расширены с получением в ближайшие годы результатов исследований III фазы

Таблица 3. Отдельные активные исследования применения иммунотерапии при раке предстательной железы

Регистрационный номер на сайте ClinicalTrials.gov	Группы сравнения	Фаза	Популяция пациентов	Первичная конечная точка
NCT01057810	Ипилимумаб vs плацебо	Фаза III	Пациенты с мКР-РПЖ, ранее не получавшие химиотерапию	Общая выживаемость
NCT01322490	Проствак + ГМ-КСФ vs Проствак vs плацебо	(набор завершен)	Пациенты с мКР-РПЖ, ранее не получавшие химиотерапию	Общая выживаемость
NCT01867333	Проствак + энзалутамид vs энзалутамид	Фаза III	Пациенты с мКР-РПЖ, ранее не получавшие химиотерапию	Время до прогрессирования
NCT01981122	Сипулейцел-Т одновременно с энзалутамидом vs сипулейцел и последующая терапия энзалутамидом	Фаза II	мКР-РПЖ	Иммунный ответ в течение 1 года

Аббревиатуры: мКР-РПЖ = метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы; ГМ-КСФ = гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор

Начало на стр. 7

этих двух вакцин.

Для врачей одним из сложных аспектов назначения иммунотерапии является тот факт, что это лечение не предполагает замедление прогрессирования заболевания в краткосрочной перспективе. Хотя это вызывает нарастающую обеспокоенность, сипулейцел-Т также был отмечен в исследованиях с вакциной Проствак (фаза II, рак предстательной железы) и ипилимумабом (фаза III, метастатическая меланома) в качестве монотерапии [4,96,98]. В текущем контексте данные выводы наводят на размышления о классовом эффекте иммунотерапии и, возможно, с этим пониманием мы сможем лучше изучить применимость таких методов терапии. Одна из гипотез предполагает, что иммунотерапия оказывает влияние на опухоль, замедляя темпы роста с течением времени, таким образом, предполагая, что в краткосрочной перспективе опухоль продолжает прогрессировать; однако замедление темпов роста в долгосрочной перспективе может повысить выживаемость [99]. Данная гипотеза принимает во внимание, что иммунотерапия значительно отличается от стандартной терапии тем, что в случае успешной активации иммунного ответа последующий противоопухолевый эффект будет сохраняться стабильным и после периода лечения. Поэтому даже после завершения пациентом курса иммунотерапии иммунный ответ может продолжаться с течением времени, замедляя опухолевый рост и потенциально приводя к улучшению ОВ [99,100]. Продолжаются некоторые исследования, направленные на оценку данной гипотезы, включая исследование III фазы по изучению вакцины Проствак. Это не только объясняет очевидное отсутствие краткосрочных преимуществ терапии, но также подчеркивает необходимость лечения пациентов на более ранних этапах развития заболевания для максимизации клинического эффекта (Рис. 2).

Ретроспективные данные позволяют предположить, что иммунотерапия при назначении в качестве монотерапии может изменять темпы роста опухоли с течением времени [99,100]. На этом рисунке пунктирная линия указывает на неизменный рост опухоли, приводящий к смерти пациента в точке 1. Если иммунотерапия (А и В) может замедлить темпы роста опухоли (С), то, возможно, она может способствовать продлению жизни (2 и 3). Раннее назначение иммунотерапии потенциально имеет больше влияние на выживание пациентов (3), чем более позднее назначение иммунотерапии (В, 2). Несмотря на это, в краткосрочной перспективе было бы отмечено прогрессирование заболевания (D). Данные результаты отражают возможное развитие событий при назначении иммунотерапии в качестве единственного метода лечения, влияние на выживаемость может быть увеличено при назначении режима комбинированной терапии. Текущие клинические исследования направлены на оценку данной гипотезы.

Если иммунотерапия показывает преимущества в течении длительного периода времени, то, будучи

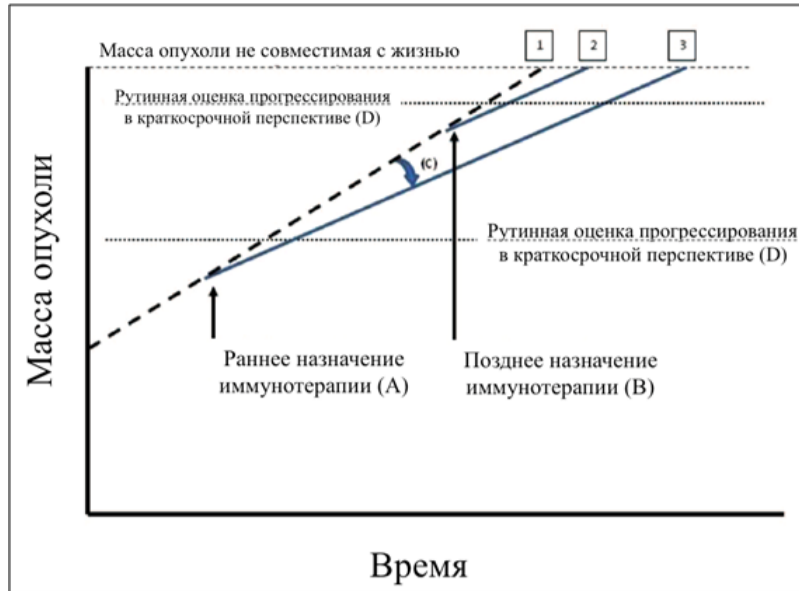


Рисунок 2. Гипотеза: иммунотерапия может изменять темпы роста опухоли, тем самым улучшая выживаемость, но не влияя на прогрессирование опухоли в краткосрочной перспективе

назначена как можно раньше, она может привести к еще большему клиническому эффекту. Вакцины (сипулейцел-Т и Проствак) могут стать лучшими кандидатами для ранней терапии, так как они имеют незначительный профиль побочного действия, позволяющий начать лечение у пациентов без симптомов заболевания и при отсутствии метастазов или даже в качестве (нео)адьювантной терапии. Последняя перспектива является особенно привлекательной, принимая во внимание тот факт, что лучевая терапия показала увеличение презентации антигенов опухолевыми клетками, тем самым делая их более распознаваемыми для иммунной системы и, таким образом, потенцируя больший противоопухолевый эффект [101]. Кроме того, было показано, что антиандрогенная терапия (ААГ) повышает продукцию Т-клеток вилочковой железой, которые будучи активированными при помощи иммунотерапии, могут быть направлены против клеток рака предстательной железы [102]. Подобные находки также наблюдались в доклинических исследованиях энзалутамида [103]. Более того, некоторые данные свидетельствуют о том, что ААГ может снижать иммунную устойчивость антигенов рака предстательной железы, а также увеличивать миграцию Т-клеток в ткани предстательной железы [104,105]. Дополнительно следует отметить, что на доклинических моделях доцетаксел в комбинации с вакцинотерапией также показал увеличение иммуно-опосредованной гибели клеток [106]. Эти выводы имеют важное значение для разработки новых терапевтических подходов. Ранняя иммунотерапия в комбинации с ААГ (в сочетании или без энзалутамида) у пациентов без метастатической болезни или в комбинации с лучевой терапией (в сочетании или без ААГ) может привести к более выраженной активации иммунной системы и возможному существенному улучшению ОВ в долгосрочной перспективе. Несмотря на то, что планирование дизайна подобных исследований является сложной задачей, поскольку достижение стандартных конечных точек, как правило, требует многолетней продолжительности наблюдения, проводятся предварительные исследования для создания основы подобных исследований в будущем. По мере продвижения вперед в сле-

дующие 50 лет терапии рака предстательной железы иммунотерапия может оказаться ключевым методом лечения, который повысит эффективность других методов терапии, возможно, приводя к более значительному увеличению ОВ или даже повышению частоты излечений при использовании в качестве (нео)адьювантной терапии.

ЭВОЛЮЦИЯ РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Роль радиофармпрепаратов в лечении РПЖ была впервые оценена 50 лет назад. Мужчинам с метастатическим поражением костей и болевым синдромом внутривенно назначался препарат фосфор-32. Фосфор является естественным компонентом костной ткани; препарат фосфор-32 распадается с излучением бета-частиц. Поэтому появилось обоснование, что препарат фосфор-32 будет накапливаться в сайтах синтеза костной ткани, включая метастатические очаги, и осуществлять локальную лучевую терапию. Ранние клинические случаи описывают паллиативный эффект терапии с разрешением костного болевого синдрома [107].

С тех пор несколько остеотропных радиофармпрепаратов, излучающих бета-частицы, были одобрены для лечения рака предстательной железы, в том числе препараты стронций-89 и самарий-153-этилен-диамин-тетраметилен фосфоновая кислота (ЭДТМФ). Стронций-89 накапливается в костной ткани ввиду схожести химической структуры с ионами кальция, тогда как самарий-153-ЭДТМФ обладает остеотропностью ввиду присутствия бисфосфонатного фрагмента.

В 1990-х годах в двух ключевых рандомизированных контролируемых исследованиях была оценена клиническая польза терапии препаратом стронций-89. В канадском исследовании рандомизировали 126 мужчин с костным болевым синдромом на фоне КР-РПЖ, все пациенты получали дистанционную лучевую терапию, стронций-89 в дозе 400 МБк или плацебо [108]. У мужчин в группе стронция-89

были показаны значительные преимущества в отношении необходимости обезболивания, возникновения новых болевых центров, отсутствие необходимости дальнейшей дистанционной лучевой терапии и физической активности. В британское исследование были рандомизированы 284 пациента с КР-РПЖ и костным болевым синдромом. Пациенты получали дистанционную лучевую терапию или препарат стронций-89 в дозе 200 МБк [109]. Снижение болевого синдрома в указанных сайтах было сопоставимым, но появление новых сайтов локализации болевого синдрома было отмечено у меньшего количества пациентов в группе терапии препаратом стронций-89, чем после дистанционной лучевой терапии (36% vs 58%; $p < 0,05$), и меньшему количеству пациентов потребовалась дополнительная дистанционная лучевая терапия в течение 12 недель (3% по сравнению с 58%; $p < 0,01$). Роль препарата самарий-153 была изучена в трех рандомизированных контролируемых исследованиях у мужчин с КР-РПЖ [110-112]. Данные исследования показали эффективное уменьшение болевого синдрома на фоне терапии препаратом самарий-153 по сравнению с плацебо.

Несмотря на получение регуляторного одобрения для лечения КР-РПЖ, препараты стронций-89 и самарий-153-ЭДТМФ не получили широкого применения. В значительной степени это вызвано обеспокоенностью профилем гематологической токсичности для данных препаратов. Анемия, лейкопения и тромбоцитопения являются частыми осложнениями и наблюдаются более чем у 80% пациентов. Более того, миелосупрессия может быть относительно длительной, надир тромбоцитов наблюдается в течении 6 недель после введения препарата стронций-89. Назначение препаратов стронций-89 или самарий-153 после, а не до цитотоксической химиотерапии, является стандартной практикой, учитывая обеспокоенность тем, что предшествующее назначение радиофармпрепаратов может привести к истощению резервов костного мозга.

Около 10 лет назад норвежский радиобиолог Roy Larsen предположил, что остеотропные вещества, излучающие альфа-частицы, должны обладать большей эффективностью и меньшей токсичностью, чем излучатели бета-частиц. Альфа-частицы примерно в 7000 раз тяжелее, чем бета-частицы, и одного или двух ударов может быть достаточно для гибели клетки в сравнении с сотнями или даже тысячами ударов, требуемых от бета-частиц. Кроме того, альфа-частицы имеют очень короткую длину пути (< 100 мкм), тем самым оберегая от поражения костный мозг и снижая гематологическую токсичность. Larsen выделил препарат радий-223 в качестве подходящего для клинических исследований остеотропного излучателя альфа-частиц [113].

Впоследствии ряд исследований I и II фазы показали безопасность препарата радий-223 и его эффективность в отношении сывороточных маркеров костного ремо-

делирования, изменения уровней ПСА, а также поставили вопрос о возможном влиянии терапии препаратом радий-223 на улучшение общей выживаемости [114-117]. Эти данные привели к исследованию III фазы ALSYMPCA10, результаты которого были представлены в 2013 году и способствовали регистрации препарата радий-223 для лечения симптоматического метастатического КР-РПЖ.

ALSYMPCA – международное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование III фазы, в рамках которого проводилось сравнение стандартной терапии в комбинации с препаратом радий-223 и наилучшей стандартной терапии в комбинации с плацебо у пациентов с метастатическим КР-РПЖ. В исследование включали пациентов с костными метастазами с болевым синдромом при отсутствии признаков поражения внутренних органов. Препарат радий-223 вводили в дозе 50 кБк/кг каждые 4 недели в течение 6 курсов терапии. Первичной конечной точкой исследования был показатель ОВ, который был выше в группе терапии препаратом радий-223, ОР 0,7 (95% ДИ 0,58 – 0,83; $p < 0,001$), что отражает улучшение медианы выживаемости на 3,6 месяцев. Также были достигнуты все вторичные конечные точки исследования: 6-месячная отсрочка медианы времени до появления первого симптома поражения костной ткани (ОР 0,66; 95% ДИ 0,52 – 0,83; $p < 0,001$) и значительное улучшение качества жизни согласно функциональной оценке противоопухолевой терапии при раке предстательной железы (FACT-P). Частота развития нежелательных явлений и серьезных нежелательных явлений была ниже в группе терапии препаратом радий-223, чем в группе плацебо. Гематологическая токсичность встречалась редко. Например, тромбоцитопения 3/4 степени тяжести наблюдалась у 6% пациентов в группе терапии радием-223 по сравнению с 2% пациентов в группе плацебо.

В этом исследовании истинное влияние препарата радий-223 на выживаемость было недооценено. Исследование было заслеплено, поэтому пациенты не знали, получают ли они радий-223 или плацебо, и только около 2/3 пациентов завершили все 6 курсов терапии препаратом радий-223. Скорее всего, некоторые пациенты прекратили терапию исследуемым препаратом, поскольку они не были удовлетворены увеличением уровня ПСА и вероятностью того, что они получили неактивную терапию. Теперь, когда известно, что терапия препаратом радий-223 безопасна и эффективна и сопряжена с умеренной частотой ответов по уровню ПСА, отношение пациентов к терапии радием-223 в рутинной клинической практике должно быть лучше. Кроме того, принятый в настоящее время режим из 6 курсов терапии радием-223 в дозе 50 МБк/кг каждые 4 недели может быть не самым оптимальным режимом. Дальнейшие исследования будут изучать возможности применения более высоких доз препарата и увеличе-

Продолжение на стр. 14

Начало на стр. 7

ния количества курсов терапии. За последние 50 лет мы узнали, что остеотропные вещества, излучающие бета-частицы, показали преимущества паллиативной терапии у мужчин с метастатическим КР-РПЖ ценой значительной гематологической токсичности. Они практически не используются. Радий-223 является первым остеотропным веществом, излучающим альфа-частицы, и терапия данным препаратом приводит не только к паллиативному улучшению симптомов, но также улучшает ОВ, предотвращает осложнения со стороны костей скелета и улучшает качество жизни, при этом отмечается благоприятный профиль безопасности. Кажется очевидным, что в ближайшие годы радиофармпрепараты будут играть значительно более важную роль в лечении КР-РПЖ.

Литература:

1. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*. 2013;49:1374-1403.
2. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. *Cancer Statistics*, 2014. *CA Cancer J Clin*. 2014;64:9-29.
3. Crawford ED, Goodman P, Blumenstein B. Combined androgen blockade: leuprolide and flutamide versus leuprolide and placebo. *Semin Urol*. 1990;8:154-158.
4. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med*. 2010;363:411-422.
5. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment:

- a randomised open-label trial. *Lancet*. 2010;376:1147-1154.
6. Fizazi K, Carducci M, Smith M, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet*. 2011;377:813-822.
7. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2011;364:1995-2005.
8. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med*. 2013;368:138-148.
9. Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med*. 2012;367:1187-1197.
10. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. Alpha-emitter radium-223 and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2013;369:213-223.
11. Beer TM, Armstrong AJ, Sternberg CN, et al. Enzalutamide in men with chemotherapy-naive metastatic prostate cancer (mCRPC): results of the phase 3 PREVAIL Study. *J Clin Oncol*. 2014;32:4s (suppl; abstr LBA1).
12. Tombal B. Non-metastatic CRPC and asymptomatic metastatic CRPC: which treatment for which patient? *Ann Oncol*. 2012;23:x251-x258.
13. Small EJ, Halabi S, Dawson NA, et al. Antiandrogen withdrawal alone or in combination with ketoconazole in androgen-independent prostate cancer patients: a phase III trial (CALGB 9583). *J Clin Oncol*. 2004;22:1025-1033.
14. Attard G, Reid AH, A'Hern R, et al. Selective inhibition of CYP17 with abiraterone acetate is highly active in the treatment of castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27:3742-3748.
15. Ryan CJ, Smith MR, Fong L, et al. Phase I clinical trial of the CYP17 inhibitor abiraterone acetate

- demonstrating clinical activity in patients with castration-resistant prostate cancer who received prior ketoconazole therapy. *J Clin Oncol*. 2010;28:1481-1488.
16. Reid AH, Attard G, Danila DC, et al. Significant and sustained antitumor activity in post-docetaxel, castration-resistant prostate cancer with the CYP17 inhibitor abiraterone acetate. *J Clin Oncol*. 2010;28:1489-1495.
17. Danila DC, Morris MJ, de Bono JS, et al. Phase II multicenter study of abiraterone acetate plus prednisone therapy in patients with docetaxel-treated castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28:1496-1501.
18. Logothetis CJ, Basch E, Molina A, et al. Effect of abiraterone acetate and prednisone compared with placebo and prednisone on pain control and skeletal-related events in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: exploratory analysis of data from the COU-AA-301 randomised trial. *Lancet Oncol*. 2012;13:1210-1217.
19. Sternberg CN, Molina A, North S, et al. Effect of abiraterone acetate on fatigue in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer after docetaxel chemotherapy. *Ann Oncol*. Epub 2012 Nov 14.
20. Fizazi K, Scher HI, Molina A, et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2012;13:983-992.
21. Rathkopf DE, Smith MR, de Bono JS, et al. Updated interim analysis (IA) of COU-AA-302, a randomized phase III study of abiraterone acetate (AA) in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) without prior chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2013;31:6s (suppl; abstr 5).
22. Mulders P, Van Poppel H, Rathkopf

- D, et al. Updated interim analysis (IA): Results of randomized phase 3 study COU-AA-302 of abiraterone acetate (AA) in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) patients (pts) without prior chemotherapy. Paper presented at: 2013 EAU Annual Congress; March 2013; Milan, Italy.
23. NCT01193244. Study comparing orteronel plus prednisone in patients with chemotherapy-naive castration-resistant prostate cancer. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01193244?term=NCT01193244&rank=1>. Accessed March 12, 2014.
24. NCT01193257. Study comparing orteronel plus prednisone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01193257?term=NCT01193257&rank=1>. Accessed March 12, 2014.
25. Dreicer R, Jones R, Oudard S, Efstathiou E, Saad F, et al. Results from a phase 3, randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled trial of orteronel (TAK-700) plus prednisone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) that has progressed during or following docetaxel-based therapy (ELM-PC 5 trial). *J Clin Oncol*. 2014;32:4s (suppl; abstr 7).
26. NCT01046916. Safety and efficacy study of TAK-700 in patients with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer and a rising prostate-specific antigen. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01046916?term=NCT01046916&rank=1>. Accessed March 12, 2014.
27. NCT01084655. Study of TAK-700 in combination with docetaxel and prednisone in men with metastatic castration-resistant prostate cancer. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01084655?term=NCT01084655&rank=1>. Accessed March 12, 2014.
28. NCT01658527. TAK-700 in castration resistant prostate cancer. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01658527?term=NCT01658527&rank=1>. Accessed March 12, 2014.
29. NCT01809691. S1216, phase III ADT+TAK-700 vs. ADT+bicalutamide for metastatic prostate cancer. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01809691?term=NCT01809691&rank=1>. Accessed March 12, 2014.
30. Taplin ME, Chu F, Morrison JP, et al. ARMOR1: safety of galeterone (TOK-001) in a phase 1 clinical trial in chemotherapy naïve patients with castration resistant prostate cancer (CRPC). Paper presented at: AACR Annual Meeting 2012; April 2012; Chicago, IL.
31. NCT00959959. ARMOR1: study of TOK-001 to treat castration resistant prostate cancer. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00959959?term=NCT00959959&rank=1>. Accessed March 12, 2014.
32. Taplin ME, Montgomery RB, ARMOR2 Group. ARMOR2: Galeterone in progressive CRPC patients who have failed oral therapy. *J Clin Oncol*. 2014;32:4s (suppl; abstr 71).
33. Scher HI, Beer TM, Higano CS, et al. Antitumor activity of MDV3100 in castration-resistant prostate cancer: a phase 1-2 study. *Lancet*. 2010;375:1437-1446.
34. Scher H, Fizazi K, Saad F, et al. Effect of MDV3100, an androgen receptor signaling inhibitor (ARSI), on overall survival in patients with prostate cancer postdocetaxel: results from the phase III AFFIRM study. *J*

- Clin Oncol*. 2012;30:5s (suppl; abstract LBA1).
35. Sternberg CN, de Bono JS, Chi KN, et al. Improved outcomes in elderly patients with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with the androgen receptor inhibitor enzalutamide: results from the phase III AFFIRM trial. *Ann Oncol*. 2014;25:429-434.
36. NCT01212991. A safety and efficacy study of oral MDV3100 in chemotherapy-naive patients with progressive metastatic prostate cancer (PREVAIL). <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01212991?term=NCT01212991&rank=1>. Accessed March 12, 2014.
37. NCT01288911. A study of MDV3100 versus bicalutamide in castrate men with metastatic prostate cancer. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01288911?term=NCT01288911&rank=1>. Accessed March 12, 2014.
38. NCT01302041. A study to test if MDV3100 is effective and safe in prostate cancer patients who have never had hormone therapy. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01302041?term=NCT01302041&rank=1>. Accessed March 12, 2014.
39. Smith M, Borre M, Rathenborg P, et al. Enzalutamide (ENZA) monotherapy in hormone naïve prostate cancer (HNPC): complete analysis of a phase 2 study. Paper presented at: European Cancer Congress 2013; September 2013; Amsterdam, Netherlands.
40. NCT01995513. A safety study of continued enzalutamide treatment in prostate cancer patients (PLATO). <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01995513?term=NCT01995513&rank=1>. Accessed March 12, 2014.
41. NCT02003924. Safety and efficacy of enzalutamide in patients with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02003924?term=NCT02003924&rank=1>. Accessed March 12, 2014.
42. Clegg NJ, Wongvipat J, Joseph JD, et al. ARN-509: a novel antiandrogen for prostate cancer treatment. *Cancer Res*. 2012;72:1494-1503.
43. Rathkopf DE, Morris MJ, Fox JJ, et al. Phase I study of ARN-509, a novel antiandrogen, in the treatment of castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2013;31:3525-3530.
44. NCT01171898. Safety, pharmacokinetic and proof-of-concept study of ARN-509 in castration-resistant prostate cancer. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01171898?term=NCT01171898&rank=1>. Accessed March 12, 2014.
45. NCT01946204. A study of ARN-509 in men with non-metastatic castration-resistant prostate cancer (SPARTAN). <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01946204?term=NCT01946204&rank=1>. Accessed March 12, 2014.
46. Fizazi K, Bono P, Jones RH, et al. An open-label, phase I/II safety, pharmacokinetic, and proof-of concept study of ODM-201 in patients with progressive metastatic castration-resistant prostate cancer (CRPC). Paper presented at: European Cancer Congress 2013; September, 2013; Amsterdam, Netherlands.
47. Massard C, Tammela TL, Vjaters E, et al. A study of two ODM-201 formulations with a safety and tolerability extension phase in patients with metastatic chemotherapy-naive castration-resistant prostate cancer (CRPC). *J Clin Oncol*. 2014;32:4s

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ АКТИВНОГО НАБЛЮДЕНИЯ ПРИ РАКЕ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Активное наблюдение все чаще становится методом выбора для ведения больных раком предстательной железы с низким риском прогрессирования заболевания. В новом исследовании показаны отдаленные результаты активного наблюдения за большой когортой пациентов.

В проспективном неконтролируемом когортном исследовании, проведенном на базе одного академического научного медицинского центра, 993 пациентам с низким или промежуточным риском прогрессирования рака предстательной железы проводилось динамическое наблюдение. Необходимые лечебные опции были предложены пациентам с повышением уровня простатоспецифического антигена (ПСА) в два раза менее чем за 3 года, высоким индексом по шкале Глисона или при наличии явного клинического прогрессирования. Основные критерии оценки включали общую выживаемость и выживаемость, обусловленную основным заболеванием, частоту лечения и частоту прогрессирования по уровню ПСА у пролеченных пациентов. Для 819 выживших пациентов медиана времени наблюдения от момента первой биопсии составила 6,4 года (диапазон 0,2-19,8 лет). У 149 (15%) из 993 пациентов наступил летальный исход, и 844 пациента продолжают жить (цензурированная частота составляет 85,0%). 15 летальных исходов (1,5%) наступили от рака предстательной железы. Частота 10- и 15-летней выживаемости в зависимости от этиологии составила 98,1% и 94,3% соответственно. У 13 пациентов (1,3%) развились метастазы: 9 пациентов продолжают жить с подтвержденными метастазами, у 4 пациентов наступил летальный исход от других причин. На 5-м, 10-м и 15-м годах 75,7%, 63,5% и 55,0% пациентов оставались без лечения и под наблюдением. Совокупное отношение риска смерти от опухолей других локализаций к смерти от рака предстательной железы составило 9,2:1. Тактика активного наблюдения при раке предстательной железы с низким риском прогрессирования представляется возможной и безопасной в рамках 15-летнего периода. В исследуемой когорте у 2,8% пациентов развились метастазы и у 1,5% пациентов наступил летальный исход от рака предстательной железы. Такие показатели согласуются с ожидаемой смертностью среди больных раком предстательной железы с низким риском прогрессирования, получивших первичное лечение.

Источник: Laurence Klotz et al. *Journal of Clinical Oncology*, 15.12.2014. doi: 10.1200/JCO.2014.55.1192.

- (suppl; abstr 115).
48. NCT01784757. Bioavailability study of ODM-201 in subjects with metastatic chemotherapy-naive castration-resistant prostate cancer. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NC T01784757?term=NCT01784757&rank=1>. Accessed March 12, 2014.
 49. Mostaghel EA, Marck BT, Plymate SR, et al. Resistance to CYP17A1 inhibition with abiraterone in castration-resistant prostate cancer: induction of steroidogenesis and androgen receptor splice variants. *Clin Cancer Res.* 2011;17:5913-5925.
 50. Nelson PS. Molecular states underlying androgen receptor activation: a framework for therapeutics targeting androgen signaling in prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2012;30:644-646.
 51. Antonarakis ES, Armstrong AJ. Evolving standards in the treatment of docetaxel-refractory castration-resistant prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2011;14:192-205.
 52. van Soest RJ, van Royen ME, de Morrée ES, et al. Cross-resistance between taxanes and new hormonal agents abiraterone and enzalutamide may affect drug sequence choices in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur J Cancer.* 2013;49:3821-3830.
 53. Balbas MD, Evans MJ, Hosfield DJ, et al. Overcoming mutation-based resistance to antiandrogens with rational drug design. *eLife Sciences.* 2013;2:e00499.
 54. Hu R, Denmeade SR, Luo J. Molecular processes leading to aberrant androgen receptor signaling and castration resistance in prostate cancer. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2010;5:753-764.
 55. Arora VK, Schenkein E, Murali R, et al. Glucocorticoid receptor confers resistance to antiandrogens by bypassing androgen receptor blockade. *Cell.* 2013;155:1309-1322.
 56. Yagoda A, Petrylak DP. Cytotoxic chemotherapy for advanced hormone resistant prostate cancer. *Cancer.* 1993;71:1098-1109.
 57. Eisenberger MA, Simon R, O'Dwyer PJ, et al. A reevaluation of nonhormonal cytotoxic chemotherapy in the treatment of prostatic carcinoma. *J Clin Oncol.* 1985;3:827-841.
 58. Tannock IF, Osoba D, Stockler MR, et al. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end-points. *J Clin Oncol.* 1996;14:1756-1764.
 59. Kantoff PW, Halabi S, Conaway M, et al. Hydrocortisone with or without mitoxantrone in men with hormone refractory prostate cancer: results of Cancer and Leukemia Group B 9182 study. *J Clin Oncol.* 1999;17:2506-2513.
 60. Berry W, Dakhil S, Modiano M, et al. Phase III study of mitoxantrone plus low dose prednisone versus low dose prednisone alone in patients with asymptomatic hormone refractory prostate cancer. *J Urol.* 2002;168:2439-2443.
 61. Bissery MC, Guénard D, Guéritte-Voegelein F, Lavelle F. Experimental antitumor activity of taxotere (RP 56976, NSC 628503), a taxol analogue. *Cancer Res.* 1991;51:4845-4852.
 62. Haldar S, Basu A, Croce CM. Bcl2 is the guardian of microtubule integrity. *Cancer Res.* 1997;57:229-233.
 63. Kreis W, Budman DR, Calabro A. Unique synergism or antagonism of combinations of chemotherapeutic and hormonal agents in human prostate cancer cell lines. *BJU Int.* 1997;79:196-202.
 64. Budman DR, Calabro A, Kreis W. Synergistic and antagonistic combinations of drugs in human prostate cancer cell lines in vitro. *Anti-Cancer Drugs.* 2002;13:1011-1016.
 65. Picus J, Schultz M. Docetaxel (Taxotere) as a monotherapy in the treatment of hormone-refractory prostate cancer: preliminary results. *Semin Oncol.* 1999;26:14-18.
 66. Petrylak DP, Macarthur R, O'Connor J, et al. Phase I/II studies of docetaxel (Taxotere) combined with estramustine in men with hormone-refractory prostate cancer. *Semin Oncol.* 1999;26:28-33.
 67. Petrylak DP, Macarthur RB, O'Connor J, et al. Phase I trial of docetaxel with estramustine in androgen-independent prostate cancer. *J Clin Oncol.* 1999;17:958-967.
 68. Kreis W, Budman DR, Fetten J, et al. Phase I trial of the combination of daily estramustine phosphate and intermittent docetaxel in patients with metastatic hormone refractory prostate carcinoma. *Ann Oncol.* 1999;10:33-38.
 69. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med.* 2004;351:1502-1512.
 70. Berthold DR, Pond GR, Soban F, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. *J Clin Oncol.* 2008;26:242-245.
 71. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med.* 2004;351:1513-1520.
 72. Kelly WK, Halabi S, Carducci M, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial comparing docetaxel and prednisone with or without bevacizumab in men with metastatic castration-resistant prostate cancer: CALGB 90401. *J Clin Oncol.* 2012;30:1534-1540.
 73. Tannock IF, Fizazi K, Ivanov S, et al. Afibercept versus placebo in combination with docetaxel and prednisone for treatment of men with metastatic castration-resistant prostate cancer (VENICE): a phase 3, double-blind randomised trial. *Lancet Oncol.* 2013;14:760-768.
 74. Quinn DI, Tangen CM, Hussain M, et al. Docetaxel and atrasentan versus docetaxel and placebo for men with advanced castration-resistant prostate cancer (SWOG S0421): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14:893-900.
 75. Araujo JC, Mathew P, Armstrong AJ, et al. Dasatinib combined with docetaxel for castration-resistant prostate cancer: results from a phase 1-2 study. *Cancer.* 2012;118:63-71.
 76. Fizazi KS, Higano CS, Nelson JB, et al. Phase III, randomized, placebo-controlled study of docetaxel in combination with zibotentan in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2013;31:1740-1747.
 77. Scher HI, Jia X, Chi K, et al. Randomized, open-label phase III trial of docetaxel plus high-dose calcitriol versus docetaxel plus prednisone for patients with castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29:2191-2198.
 78. Vrignaud P, Sémioud D, Lejeune P, et al. Preclinical antitumor activity of cabazitaxel, a semisynthetic taxane active in taxane-resistant tumors. *Clin Cancer Res.* 2013;19:2973-2983.
 79. Bissery MC, Bouchard H, Riou JF, et al. Preclinical evaluation of TXD258, a new taxoid. Paper presented at: AACR Annual Meeting 2000; April 2000; San Francisco, CA.
 80. Bracarda S, Gernone A, Gasparro D, et al. Real-world cabazitaxel safety: the Italian early-access program in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Future Oncol.* Epub 2013 Dec 3.
 81. NCT01308567. Cabazitaxel versus docetaxel both with prednisone in patients with metastatic castration resistant prostate cancer (FIRSTANA). <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NC T01308567?term=NCT01308567&rank=1>. Accessed March 12, 2014.
 82. NCT01308580. Cabazitaxel at 20 mg/m² compared to 25 mg/m² with prednisone for the treatment of metastatic castration resistant prostate cancer. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NC T01308580?term=NCT01308580&rank=1>. Accessed March 12, 2014.
 83. NCT01718353. Early switch from first-line docetaxel/prednisone to cabazitaxel/prednisone and the opposite sequence, exploring molecular markers in men with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NC T01718353?term=NCT01718353&rank=1>. Accessed March 12, 2014.
 84. NCT01083615. A study evaluating the pain palliation benefit of adding curstirsen to docetaxel retreatment or cabazitaxel as second line therapy in men with metastatic castrate resistant prostate cancer (mCRPC). <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NC T01083615?term=NCT01083615&rank=1>. Accessed March 12, 2014.
 85. Darshan MS, Loftus MS, Thadani-Mulero M, et al. Taxane-induced blockade to nuclear accumulation of the androgen receptor predicts clinical responses in metastatic prostate cancer. *Cancer Res.* 2011;71:6019-6029.
 86. Kuroda K, Liu H, Kim S, et al. Docetaxel down-regulates the expression of androgen receptor and prostate-specific antigen but not prostate-specific membrane antigen in prostate cancer cell lines: implications for PSA surrogacy. *The Prostate.* 2009;69:1579-1585.
 87. Pond GR, Armstrong AJ, Galsky MD, et al. Efficacy of docetaxel-based chemotherapy following ketoconazole in metastatic castration-resistant prostate cancer: Implications for prior therapy in clinical trials. *Urol Oncol.* 2013;31:1457-1463.
 88. Pezaro CJ, Omlin AG, Altavilla A, et al. Activity of cabazitaxel in castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel and next-generation endocrine agents. *Eur Urol.* Epub 2013 Dec 17.
 89. Novellino L, Castelli C, Parmiani G. A listing of human tumor antigens recognized by T cells: March 2004 update. *Cancer Immunol Immunother.* 2005;54:187-207.
 90. Higano CS, Schellhammer PF, Small EJ, et al. Integrated data from 2 randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trials of active cellular immunotherapy with sipuleucel-T in advanced prostate cancer. *Cancer.* 2009;115:3670-3679.
 91. Slovin SF, Higano CS, Hamid O, et al. Ipilimumab alone or in combination with radiotherapy in metastatic castration-resistant prostate cancer: results from an open-label, multicenter phase I/II study. *Ann Oncol.* 2013;24:1813-1821.
 92. Gerritsen WR, Kwon ED, Fizazi K, et al. A randomized, multicenter, double-blind phase 3 trial comparing overall survival in patients with post-docetaxel castration-resistant prostate cancer and bone metastases treated with ipilimumab vs placebo, each following single-dose radiotherapy. Paper presented at: European Cancer Congress 2013; September, 2013; Amsterdam, the Netherlands.
 93. NCT01057810. A phase 3 study of immunotherapy to treat advanced prostate cancer. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NC T01057810?term=NCT01057810&rank=1>. Accessed March 12, 2014.
 94. NCT01322490. A randomized, double-blind, phase 3 efficacy trial of PROSTVAC-V/F +/1 GM-CSF in men with asymptomatic or minimally symptomatic metastatic castrate-resistant prostate cancer (Prospect). <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NC T01322490?term=NCT01322490&rank=1>. Accessed March 12, 2014.
 95. Madan RA, Arlen PM, Mohebtash M, et al. Prostavac-VF: a vector-based vaccine targeting PSA in prostate cancer. *Expert Opin Investig Drugs.* 2009;18:1001-1011.
 96. Kantoff PW, Schuetz TJ, Blumenstein BA, et al. Overall survival analysis of a phase II randomized controlled trial of a Poxviral-based PSA-targeted immunotherapy in metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28:1099-1105.
 97. Gulley JL, Arlen PM, Madan RA, et al. Immunologic and prognostic factors associated with overall survival employing a poxviral-based PSA vaccine in metastatic castrate-resistant prostate cancer. *Cancer Immunol Immunother.* 2010;59:663-674.
 98. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2010;363:711-723.
 99. Stein WD, Gulley JL, Schlom J, et al. Tumor regression and growth rates determined in five intratumoral NCI prostate cancer trials: the growth rate constant as an indicator of therapeutic efficacy. *Clin Cancer Res.* 2011;17:907-917.
 100. Beer TM, Bernstein GT, Corman JM, et al. Randomized trial of autologous cellular immunotherapy with sipuleucel-T in androgen-dependent prostate cancer. *Clin Cancer Res.* 2011;17:4558-4567.
 101. Reits EA, Hodge JW, Herberts CA, et al. Radiation modulates the peptide repertoire, enhances MHC class I expression, and induces successful antitumor immunotherapy. *J Exp Med.* 2006;203:1259-1271.
 102. Williams KM, Lucas PJ, Bare CV, et al. CCL25 increases thymopoiesis after androgen withdrawal. *Blood.* 2008;112:3255-3263.
 103. Ardiani A, Farsaci B, Rogers CJ, et al. Combination therapy with a second-generation androgen receptor antagonist and a metastasis vaccine improves survival in a spontaneous prostate cancer model. *Clin Cancer Res.* 2013;19:6205-6218.
 104. Drake CG, Doody AD, Mihalyo MA, et al. Androgen ablation mitigates tolerance to a prostate/prostate cancer-restricted antigen. *Cancer Cell.* 2005;7:239-249.
 105. Gannon PO, Poisson AO, Delvoye N, et al. Characterization of the intraprostatic immune cell infiltration in androgen-deprived prostate cancer patients. *J Immunol Methods.* 2009;348:9-17.
 106. Garnett CT, Schlom J, Hodge JW. Combination of docetaxel and recombinant vaccine enhances T-cell responses and antitumor activity: effects of docetaxel on immune enhancement. *Clin Cancer Res.* 2008;14:3536-3544.
 107. Smart JG. Radioactive phosphorus treatment of bone-metastatic carcinoma of the prostate. *Lancet.* 1964;2:882-883.
 108. Porter AT, McEwan AJ, Powe JE, et al. Results of a randomized phase III trial to evaluate the efficacy of strontium-89 adjuvant to local field external beam irradiation in the management of endocrine resistant metastatic prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1993;25:805-813.
 109. Quilty PM, Kirk D, Bolger JJ, et al. A comparison of the palliative effects of strontium-89 and external beam radiotherapy in metastatic prostate cancer. *Radiother Oncol.* 1994;31:33-40.
 110. Resche I, Chatal JF, Pecking A, et al. A dose-controlled study of ¹⁵³Sm-ethyl enediaminetetramethylenephosphonate (EDTMP) in the treatment of patients with painful bone metastases. *Eur J Cancer.* 1997;33:1583-1591.
 111. Serafini AN, Houston SJ, Resche I, et al. Palliation of pain associated with metastatic bone cancer using samarium-153 lexitronam: a double-blind placebo-controlled clinical trial. *J Clin Oncol.* 1998;16:1574-1581.
 112. Sartor O, Reid RH, Hoskin PJ, et al. Samarium-153-Lexidronam complex for treatment of painful bone metastases in hormone-refractory prostate cancer. *Urology.* 2004;63:940-945.
 113. Henriksen G, Fisher DR, Roeske JC, et al. Targeting of osseous sites with alpha-emitting ²²³Ra: comparison with the beta-emitter ⁸⁹Sr in mice. *J Nucl Med.* 2003;44:252-259.
 114. Nilsson S, Larsen RH, Fosså SD, et al. First clinical experience with alpha-emitting radium-223 in the treatment of skeletal metastases. *Clin Cancer Res.* 2005;11:4451-4459.
 115. Nilsson S, Franzen L, Parker C, et al. Bone-targeted radium-223 in symptomatic, hormone-refractory prostate cancer: a randomised, multicentre, placebo-controlled phase II study. *Lancet Oncol.* 2007;8:587-594.
 116. Parker CC, Pascoe S, Chodacki A, et al. A randomized, double-blind, dose-finding, multicenter, phase 2 study of radium chloride (Ra 223) in patients with bone metastases and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol.* 2013;63:189-197.
 117. Nilsson S, Strang P, Aksnes AK, et al. A randomized, dose-response, multicenter phase II study of radium-223 chloride for the palliation of painful bone metastases in patients with castration-resistant prostate cancer. *Eur J Cancer.* 2012;48:678-686.
 118. Берштейн Л.М. Эндокринные и сопряженные с ними последствия консервативного (химиогормонотерапевтического) лечения онкологических больных: возможности и степень целесообразности коррекции. *Злокачественные опухоли.* 2013. № 2 (6). С. 12-17.
 119. Белев Н.Ф., Брега Д.Г., Горинчой Г.В. Рак предстательной железы и наследственные синдромы. *Злокачественные опухоли.* 2014. № 3 (10). С. 97-102.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ РАКОМ ПОЧКИ С ДЛИТЕЛЬНЫМ ОТВЕТОМ НА ПЕРВУЮ ЛИНИЮ ТЕРАПИИ

Последовательная терапия является стандартом в алгоритме лечения больных метастатическим почечно-клеточным раком (мПКР). Тем не менее, споры о том, что назначить пациентам, имевшим длительный ответ на терапию ингибиторами тирозинкиназы (ТКИ) в первой линии, продолжают. В ретроспективном исследовании

анализировалась эффективность второй линии терапии на основе ТКИ (N=118) или на основе ингибиторов mTOR (N=123) у больных светлоклеточным мПКР, ранее получавших ТКИ с эффектом более 6 месяцев. Главными критериями эффективности были выбраны выживаемость без прогрессирования (ВБП) и время до прогрессирования (ВДП) во второй линии. Группы были сопоставимы по основным прогностическим факторам. Последовательная терапия ТКИ-ТКИ оказалась более эффективной по сравнению с терапией ТКИ-mTOR как по ВБП, так и по ВДП (HR ≈ 0.75). Более долгий период контроля над болезнью (от 11 до

22 мес.) в первой линии влиял на лучшие результаты ВБП и ВДП при лечении ТКИ во второй линии по сравнению с mTOR ингибиторами (медиана 9,4 по сравнению с 3,9 мес. [P = 0,003] и 8 по сравнению с 3,6 мес. [P = 0,009], соответственно). Таким образом, на основании результатов ретроспективного

анализа можно предположить, что назначение ТКИ в последовательной терапии может быть эффективным, особенно у больных мПКР с длительным периодом контроля над болезнью в первой линии.

Источник: R. Elaidi et al. *Ann Oncol* (2015) 26 (2): 378-385.

ИНТЕНСИФИКАЦИЯ ХИМИОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С НЕБЛАГОПРИЯТНЫМИ ФАКТОРАМИ ПРОГНОЗА ПРИ МЕТАСТАТИЧЕСКОЙ СЕМИНОМЕ

Идентификация факторов прогноза, влияющих на продолжительность жизни у больных с диссеминированной семиномой в группе благоприятного прогноза по IGCCCG, а также оценка роли интенсификации лечения в случаях наличия негативных факторов прогноза, представляются важными и стали целями настоящего исследования.

Был проведен анализ базы данных пациентов с метастатическими герминогенными опухолями отделения клинической фармакологии и химиотерапии Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина. Основными критериями включения в анализ явились: метастатическая семинома, благоприятный прогноз по IGCCCG, современная химиотерапия (этопозид, цисплатин +/- блеомицин), известный уровень ЛДГ перед началом первой линии химиотерапии, уровень АФП перед началом первой линии химиотерапии менее 15 МЕ/мл, уровень ХГ перед началом первой линии химиотерапии менее 300 мМЕ/мл. Основным критерием оценки являлась общая выживаемость больных, которая рассчитывалась от даты начала первого курса ХТ

до даты последнего наблюдения/смерти от любой причины. Статистическая обработка данных производилась с использованием пакета программ Statistical Package for the Social Sciences software program (version 17.0; SPSS Inc. Chicago, IL).

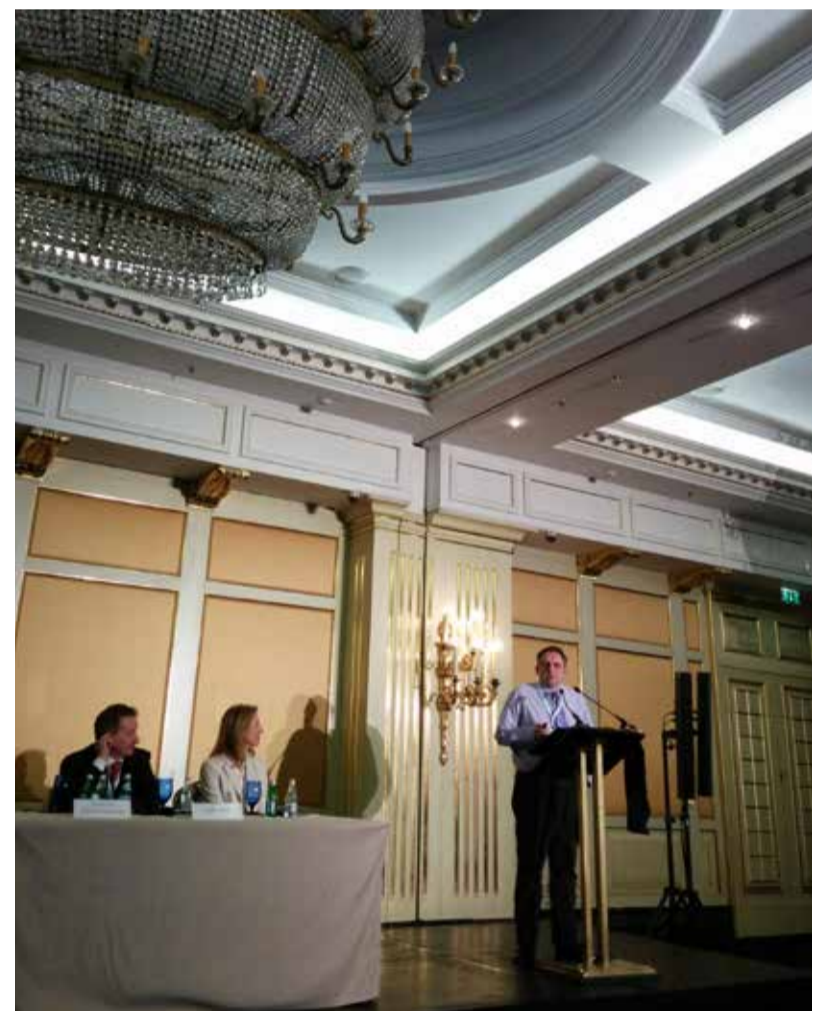
Критериям включения в анализ соответствовали 206 больных. Медиана наблюдения за больными составила 83 месяца (2-244 месяцев). Средний размер метастазов в забрюшинные лимфоузлы составил 6 см (0-22 см). Средний возраст – 36 лет. Средний уровень ЛДГ перед началом лечения – 909 Ед/л. Прогрессирование заболевания отмечено у 12,1% больных. Медиана продолжительности жизни не была достигнута, пятилетняя общая выживаемость составила 91%. Только 3 фактора были ассоциированы с развитием прогрессирования заболевания: размер забрюшинных лимфоузлов >5 см (p<0,001), наличие метастазов в легких (p<0,001) и уровень ЛДГ ≥2.25 ВГН (p=0,011). Учитывая полученные данные, исследователями была изменена лечебная тактика. В случае ЛДГ ≥2.25 и/или размерах забрюшинных лимфоузлов > 5 см и/или при наличии

метастазов в легких при метастатической семиноме проводился более интенсивный режим химиотерапии: 4 курса по схеме ВЕР, либо 3 курса по схеме ВЕР плюс 1 курс по схеме ЕР. Проспективная часть исследования включила 34 пациента. Медиана наблюдения составила 50 месяцев (3-196 месяцев). Отмечено снижение частоты развития прогрессирования в группе с интенсивным лечением в сравнении со стандартной химиотерапией при неблагоприятном прогнозе с 22,1 до 11,8% (p=0,3) и увеличение 5-летней общей выживаемости с 85% до 100%.

У больных с метастатической семиномой и высоким уровнем ЛДГ (≥2.25 Ед/л), и/или при размерах забрюшинных лимфоузлов >5 см, и/или метастазах в легких, проведение 4 курсов индукционной химиотерапии (4ВЕР или 3ВЕР+1ЕР) приводит к уменьшению частоты прогрессирования болезни и значимому увеличению продолжительности жизни.

Источник: Fedyanin M., Tryakin A., Bulanov A., Vybarava A., Tjulandina A., Chekini D., Sekhina O., Figurin K., Garin A., Tjulandin S. J. *Cancer Res Clin Oncol*. 2015 Jan 14.

В БОЛЬШОЙ КОНФЕРЕНЦИИ RUSSCO «РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ» ПРИНЯЛИ УЧАСТИЕ 700 ОНКОЛОГОВ



5-6 февраля в Москве второй раз проходила Большая конференция RUSSCO «Рак молочной железы». Конференция была междисциплинарной и включала различные сессии и симпозиумы. Так, в этом году программа состояла из 21 сессии с участием более 100 докладчиков. Две международные сессии ASCO-RUSSCO и ESTRO-RUSSCO были посвящены вопросам лекарственного лечения, маркерам РМЖ, новым подходам в стадировании, диагностике и

лучевой терапии заболевания. 700 онкологов из различных городов России и других стран в течение двух дней посетили конференцию. Видеоматериалы и слайд-буки будут доступны на вебсайте www.rosoncoweb.ru Третья Большая конференция RUSSCO «Рак молочной железы» состоится 4-5 февраля 2016 года в Москве. Заявки на доклады принимаются до 15 сентября 2015, тезисы с результатами собственных исследований — до 1 декабря 2015.

РЕКОМЕНДАЦИИ RUSSCO-2015 БУДУТ ОПУБЛИКОВАНЫ В ЖУРНАЛЕ «ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ»

В 2015 году Российское общество клинической онкологии в очередной раз пересмотрит Практические рекомендации по лечению злокачественных опухолей и рекомендации по поддерживающей и сопроводительной терапии с учетом новых достижений в области онкологии, которые входят в практику врача. Традиционно рекомендации будут пересмотрены и опубликованы к Российскому онкологическому конгрессу, 17-19 ноября 2015.

Совет Правления Общества предложил издать Рекомендации RUSSCO-2015 в журнале «Злокачественные опухоли», что, как предполагается, будет способствовать еще более широкому распространению рекомендаций в профессиональном сообществе. Кроме того, издание рекомендаций в научном журнале, а не в отдельном сборнике, позволит повысить научную значимость. В настоящее время журнал «Злокачественные опухоли» индексируется в научной библиотеке eLIBRARY и находится на рассмотрении в ВАК.

Газета
Российского общества
клинической онкологии

Издается 1 раз в месяц.
Выпуск 2.2015 – тираж
4000 экз. Заказ 2500.

Адрес редакции:
127051, Москва,
Трубная ул.,
д.25, стр.1, 7 этаж
email: subscribe@rosoncoweb.ru

Распространяется
бесплатно.
При перепечатке материалов
необходимо получить
разрешение редакции.