

Обзоры

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2019

Андреев Д.А.¹, Завьялов А.А.¹, Говоров А.В.², Кокушкин К.А.¹, Давыдовская М.В.^{1,3}

КАСТРАЦИОННО-РЕЗИСТЕНТНЫЙ РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: НОВЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ

¹ГБУ «Научно-практический центр клинических исследований и оценки медицинских технологий

Департамента здравоохранения города Москвы», 121096, г. Москва;

²ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет
имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, 127473, г. Москва;

³ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет
имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, 117997, г. Москва

♦ Рак предстательной железы (РПЖ) остается одной из наиболее актуальных проблем современной онкоурологии, что обусловлено его высокой распространенностью и трудностями своевременной диагностики и эффективной терапии. У 10–20% пациентов, страдающих РПЖ, в течение 5 лет лечения и динамического наблюдения развивается кастрационно-резистентный вариант течения заболевания. Данная форма РПЖ трудно поддается терапии, постепенно прогрессирует и приводит к смертельному исходу. Выделяют неметастатический и метастатический варианты течения КРПЖ, при которых используются различные подходы к лечению. В настоящем обзоре рассмотрены современные возможности лечения неметастатического и метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы, обобщены основные положения зарубежных клинических рекомендаций по лечению пациентов, приведены дизайн и результаты ключевых клинических исследований эффективности лекарственных средств.

С целью подготовки обзора был проведен развернутый поиск литературы в базах PubMed/Medline, the Cochrane Library, EMBASE, CyberLeninka, e-library. В поисковой строке использовались фразы, содержащие следующие слова: рак предстательной железы, кастрационно-резистентный рак предстательной железы, лекарственная терапия, алгоритмы лечения, клинические исследования и т.д.

Согласно зарубежным рекомендациям, при лечении неметастатического КРПЖ важно определить пациентов высокого риска (период времени удвоения уровня ПСА ≤ 10 месяцев) и своевременно использовать новые терапевтические возможности, включающие апалутамид и энзалутамид, показавшие свою эффективность в клинических исследованиях как препараты, препятствующие переходу заболевания в метастатическую стадию. В актуальных зарубежных источниках при метастатическом КРПЖ предлагается использовать более широкий набор алгоритмов лечения, таких, например, как: рассмотреть возможность применения кабазитаксела в 1-й линии вместо доцетаксела у пациентов с умеренной периферической нейропатией; а также новых средств – пембролизумаба и сипулеуцела Т.

Нерешенными остаются вопросы, касающиеся отбора пациентов при выборе алгоритмов терапии, оптимизации последовательности применения терапевтических режимов, комбинирования различных режимов с минимизацией токсических эффектов и максимальной выгодой для пациентов с КРПЖ.

Ключевые слова: обзор; кастрационно-резистентный рак предстательной железы; клинические исследования; лекарственное лечение; гормонотерапия; химиотерапия; алгоритмы лечения.

Для цитирования: Андреев Д.А., Завьялов А.А., Говоров А.В., Кокушкин К.А., Давыдовская М.В. Кастрационно-резистентный рак предстательной железы: новые перспективы лекарственной терапии. *Российский медицинский журнал*. 2019; 25(1): 49-58. DOI <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2106-2019-25-1-49-58>

Для корреспонденции: Андреев Дмитрий Анатольевич, канд. наук (без указания отрасли), ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела ГБУ «Научно-практический центр клинических исследований и оценки медицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы», 121096, Москва, E-mail: dmitry.email08@gmail.com

Andreev D.A.¹, Zavyalov A.A.¹, Govorov A.V.², Kokushkin K.A.¹, Davidovskaya M.V.^{1,3}

CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER: NEW PERSPECTIVES IN PHARMACOLOGICAL TREATMENT

¹Scientific-Practical Center for Clinical Trials and Healthcare Technology Assessment of Moscow City Department of Healthcare, 121096, Moscow, Russian Federation;

²A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, 127473, Moscow, Russian Federation;

³N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, 117997, Moscow, Russian Federation

♦ Prostate cancer remains one of the most actual problems in oncurology due to its high prevalence and resistance to therapy. Within 5 years of active treatment and follow-up, the castration-resistant prostate cancer (CRPC) develops in 10–20% of patients. This type of disease course resists treatments and leads to death. Medical resources distinguish two different forms of CRPC: non-metastatic and metastatic. Such separation is critically important because each of two forms requires different treatment algorithms. This paper summarizes the main outlines of foreign clinical guidelines and reviews the new treatment options for non-metastatic and metastatic CRPC as well as the design and results of key clinical trials on drug efficiency.

To prepare the review, the comprehensive literature search was conducted using PubMed/Medline, the Cochrane Library, EMBASE, CyberLeninka, e-library databases. The search line included phrases containing the following words: prostate cancer, castration-resistant prostate cancer, drug therapy, treatment algorithms, clinical studies, etc.

In accordance to foreign guidelines, it is essential to determine the high risk patients with non-metastatic CRPC and promptly apply new therapeutic options including apalutamide and enzalutamide, which have proven being effective in clinical trials as therapies that attenuate the transition of the non-metastatic CRPC to the metastatic stage. Foreign medical guidelines propose to apply a wider set of treatment algorithms for patients with metastatic CRPC, for instance: considerations on possibilities to use the cabazitaxel instead of docetaxel in the 1st line therapy in patients with pre-existing mild peripheral neuropathy, etc. as well as new therapies — pembrolizumab and sipuleucel-T.

The issues regarding the selection of patients with CRPC for specific treatment algorithms and defining the optimal sequence of therapeutic regimens as well as combining various regimens with minimizing toxic effects and maximizing patient benefits remain unsolved.

Keywords: review; castration-resistant prostate cancer; clinical trials; therapeutic options; treatment algorithms; hormone therapy; chemotherapy.

For citation: Andreev D.A., Zavyalov A.A., Govorov A.V., Kokushkin K.A., Davidovskaya M.V. Castration-resistant prostate cancer: new perspectives in pharmacological treatment. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal (Medical Journal of the Russian Federation, Russian journal)*. 2019; 25(1): 49-58. DOI <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2106-2019-25-1-49-58>

For correspondence: Dmitry A. Andreev, candidate of medical sciences, lead researcher of the scientific-clinical department of the State Budgetary Institution «Scientific-Practical Center for Clinical Trials and Healthcare Technology Assessment of Moscow City Department of Healthcare», 121096, Moscow, Russian Federation, E-mail: dmitry.email08@gmail.com

Information about authors:

Andreev D.A., <http://orcid.org/0000-0003-0745-9474>

Govorov A.V., <https://orcid.org/0000-0003-3299-0574>

Davidovskaya M.V., <http://orcid.org/0000-0002-8294-0893>

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 15.11.18

Accepted 26.11.18

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) – одна из лидирующих причин смертности от онкологических заболеваний мужского населения в мире [1]. В онкологической службе нашей страны остро стоит вопрос лечения РПЖ, так как доля рака предстательной железы составляет 14% в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями мужского населения России [2]. В 2017 г. заболеваемость РПЖ выросла по сравнению с 2007 г. почти в 2 раза и достигла 40,47 на 100 000 населения [2]. При этом распространенность рака простаты в стране возросла за последние 10 лет почти в три раза и достигла в 2017 г. 150,2 на 100 000 населения [3]. Смертность в России от РПЖ остается высокой и по результатам статистического анализа за в 2017 год составляет 12,23 на 100 000 населения [2]. В России высока доля больных с распространенными III–IV стадиями РПЖ — до 50%, при этом на метастатический рак приходится до 18,1% больных [3, 4]. Прогрессирование заболевания со смертельным исходом тесно связано с развитием резистентности к проводимой терапии, включающей фармакологическую кастрацию. По данным отдельных авторов, кастрационно-резистентный рак предстательной железы (КРРПЖ) развивается у 10–20% в течение 5 лет лечения и наблюдения, что обуславливает актуальность вопроса, касающегося поиска оптимальных путей преодоления кастрационной резистентности с целью снижения общих показателей смертности от РПЖ [5, 6].

Появление термина КРРПЖ обусловлено историческими особенностями терапии РПЖ. Лечение распространенного рака простаты значительно изменилось с тех пор как Чарльз Хаггинс и Кларенс Ходжес сообщили в 1941 г. об обнаружении выраженного ответа на лечение с помощью кастрации и терапии эстрогенами метастатического РПЖ [7, 8]. Кастрационные уровни андрогенов в крови могут быть достигнуты путем хирургической или медикаментозной кастрации. В основе современной лекарственной терапии РПЖ согласно рекомендациям NCCN (Национальная всеобщая онкологическая сеть США) 2018 года лежит применение методов фармакологической кастрации, проводимой путем назначения агонистов лютеинизирующего гормона релизинг-гормона (ЛГРГ), таких как гозерелин, гистрелин, лейпролид, трипторелин а также комбинации аналогов ЛГРГ с антиандрогенами первого поколения [9].

Прогрессирование РПЖ в условиях применения кастрационной терапии свидетельствует о переходе заболевания в кастрационно-резистентную форму. Ранее был предложен ряд терминов, описывающих данное состояние: гормоно-резистентный РПЖ, андроген-независимый и гормоно-независимый рак. Кастрационно-резистентный РПЖ — это понятие, описывающее прогрессирование РПЖ вопреки устойчивому поддержанию уровня андрогенов на кастрационном уровне (<1,73 нмоль/л или 50 нг/дл), но с сохранением чувствительности к гормонам. Важно отличать КРРПЖ от гормоно-резистентного РПЖ, так как, несмотря на рефрактерность к андрогенной депривации, при КРРПЖ сохраняется ответ опухоли на вторичную гормональную терапию, а при гормоно-резистентной форме РПЖ применение любой гормональной терапии оказывается безуспешным [10]. Согласно рекомендациям Европейской Ассоциации урологов 2013 года критериями КРРПЖ являются: 1) кастрационный уровень тестостерона <50 нг/дл или <1,7 нмоль/л; 2) 3 последовательных повышения уровня простат-специфического антигена (ПСА), измеренных с интервалом не менее 1 недели, с двумя повышениями выше надира более 50 % при уровне ПСА >2 нг/мл; 3) отмена антиандрогенов (флутамида в течение не менее 4 недель, бикалутамида – не менее 6 недель); 4) рост уровня ПСА, несмотря на различные стандартные модификации ГТ [4].

Среди кастрационно-резистентного РПЖ выделяют неметастатический и метастатический варианты, при которых применяется различная тактика лечения.

Терапия КРРПЖ без отдаленных метастазов

Согласно рекомендациям NCCN 2018 года пациентам с КРРПЖ без отдаленных метастазов особенно в случае, когда период времени удвоения уровня ПСА превышает 10 месяцев может быть показано наблюдение, поскольку процесс характеризуется индолентным течением [9]. Однако когда период времени удвоения уровня ПСА составляет 10 месяцев и менее, то вариантом лечения становится назначение вторичной гормонотерапии. В мировой литературе уделяется много внимания новой терапии неметастатического КРРПЖ, так как важно максимально использовать медикаментозные возможности, препятствующие опухолевой диссеминации и развитию метастатического процесса. При лечении неметастатического КРРПЖ в случае повышения

уровня ПСА предлагается продолжить или изменить ранее начатую терапию с проведением тщательного мониторинга состояния пациента. В качестве вторичной гормонотерапии неметастатического КРРПЖ применяются: антиандрогены первого поколения, прекращение применение антиандрогенов, кетоконазол (ингибитор фермента надпочечников) в комбинации с или без гидрокортизона, кортикостероиды, диэтилstilбестрол или другие эстрогены. Ни один их перечисленных вариантов лечения не показал свою эффективность в отношении увеличения выживаемости при лечении пациентов, не получавших ранее доцетаксел [9]. Эффективность применения вторичной гормонотерапии, включающей назначение апалутамида и энзалутамида при неметастатическом КРРПЖ и уменьшении времени удвоения уровня ПСА до ≤ 10 месяцев доказана в рандомизированных клинических исследованиях. Данные препараты включены в рекомендации NCCN 2018 года по лечению неметастатического КРРПЖ. В Российской Федерации до настоящего времени апалутамид не зарегистрирован вовсе, а показания для применения энзалутамида не зарегистрированы для лечения неметастатического КРРПЖ.

Апалутамид — антиандроген второго поколения. Апалутамид является первым препаратом, одобренным Управлением по контролю качества пищевых про-

дуктов и медикаментов США (FDA) для лечения неметастатического КРРПЖ и представляет альтернативу энзалутамиду. Изначально, эффективность апалутамида (нестероидного ингибитора андрогенных рецепторов) оценивали в исследовании II фазы с включением пациентов с неметастатическим КРРПЖ ($n=51$), у которых уровень ПСА был выше 8 нг/мл и/или период времени удвоения уровня ПСА ≤ 10 месяцев (рис. 1). В группе пациентов с неметастатическим КРРПЖ снижение ПСА на $\geq 50\%$ отмечалось у 89% пациентов через 12 недель наблюдения [11].

В 2018 г. в двойном плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании III фазы (SPARTAN) с участием 1207 пациентов (медиана периода времени удвоения уровня ПСА составила 4,5 месяцев перед включением в исследование) было продемонстрировано преимущество апалутамида по показателю выживаемости без метастазов по сравнению с плацебо (медиана 40,5 по сравнению с 16,2 месяцами; отношение рисков = 0,28; $p < 0,0001$) (см. рис.1). Применение апалутамида также приводило к улучшению таких показателей как: время до появления метастазов, выживаемость без прогрессирования, время до симптоматического прогрессирования ($p < 0,001$ для всех проведенных сравнений с плацебо). Первичный анализ выживаемости продемонстрировал отношение рисков 0,7 (95% ДИ 0,47–1,04, $p=0,07$;

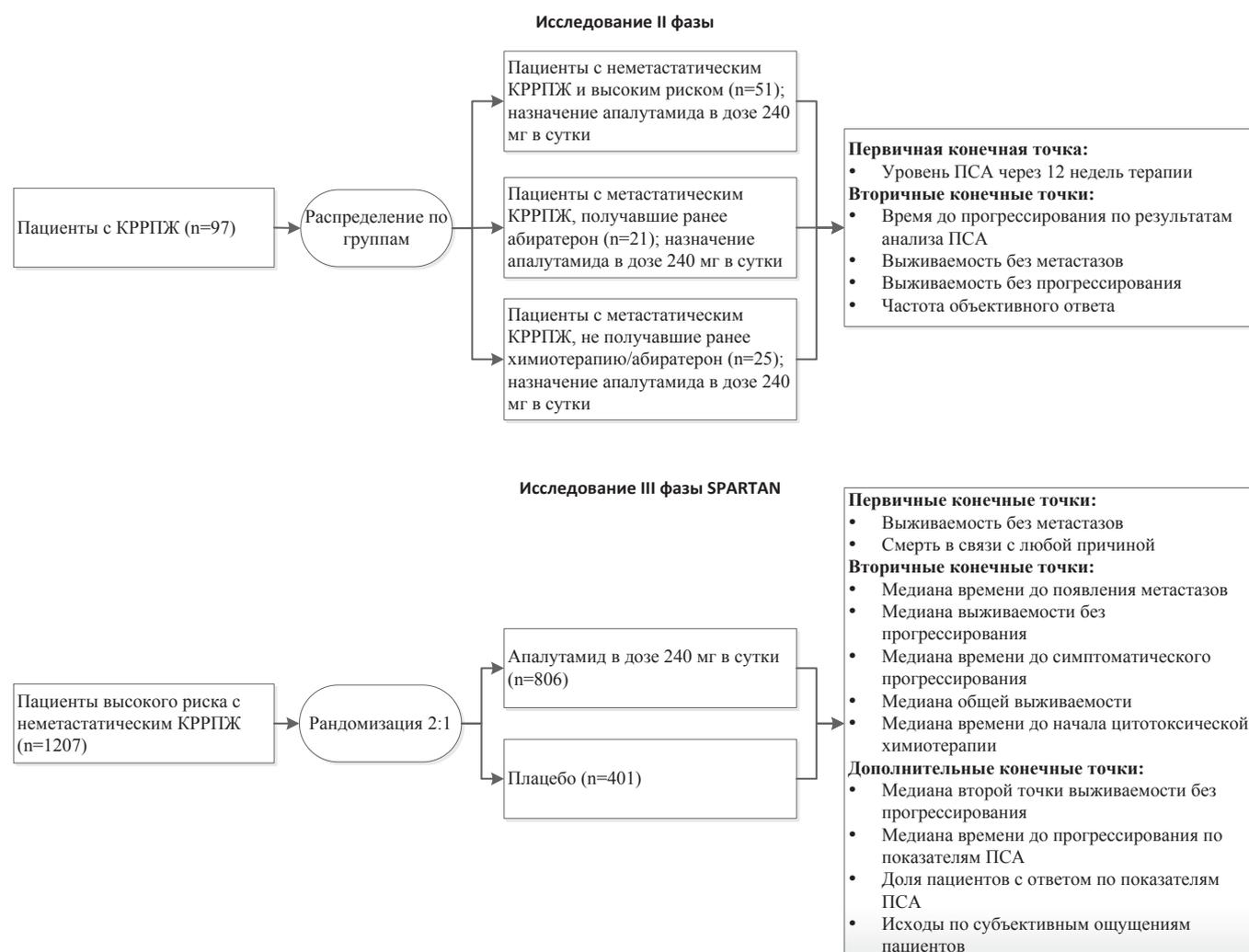


Рис. 1. Дизайн ключевых клинических исследований II и III фазы эффективности апалутамида у пациентов с неметастатическим КРРПЖ [11, 12].

медиана периода наблюдения 20,3 месяца) в условиях применения апалутамида [12].

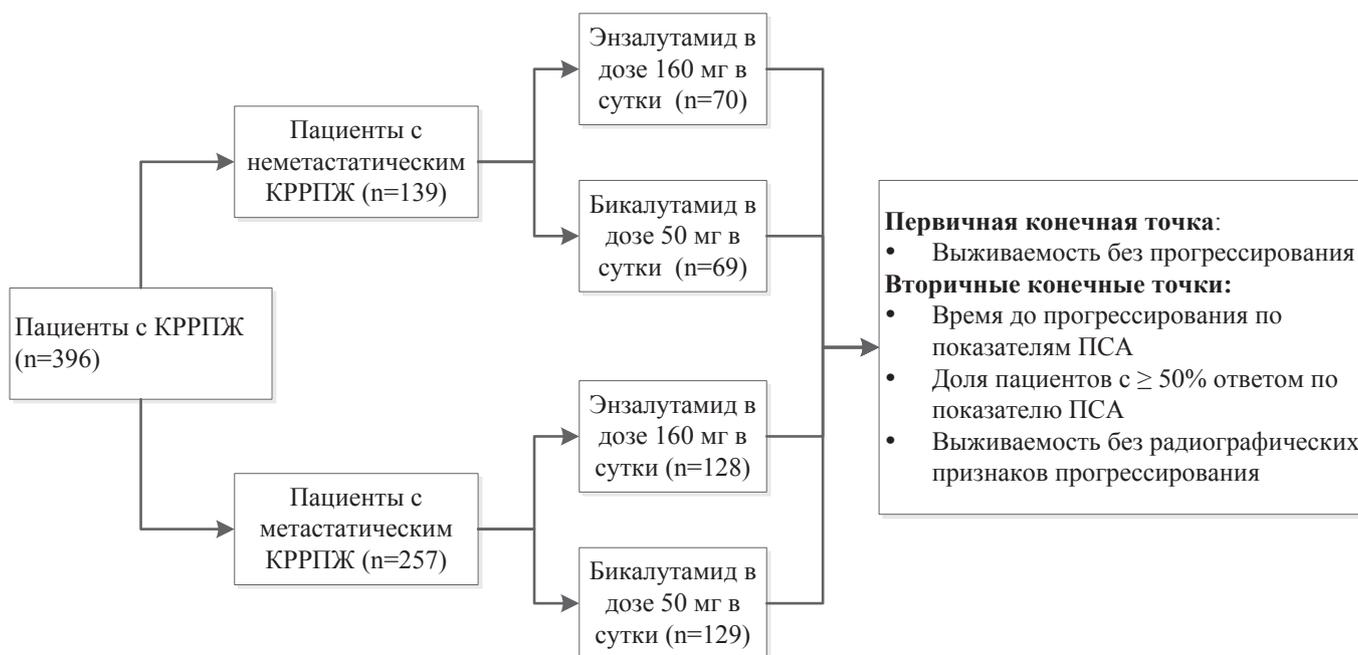
В июле 2018 г. FDA одобрило энзалутамид для лечения неметастатического КРППЖ у пациентов с периодом времени удвоения уровня ПСА ≤ 10 месяцев. Данное показание для энзалутамида было утверждено на основании результатов двух клинических исследований. В исследовании STRIVE II фазы с участием 396 пациентов с метастатическим или неметастатическим КРППЖ проводилась рандомизация в группы получавших энзалутамид или бикалутамид в период прогрессирования в условиях андрогенной депривации (рис. 2).

В группе пациентов с неметастатическим КРППЖ были продемонстрированы преимущества энзалутамида: отношение рисков для радиологических признаков прогрессирования — 0,24 (95% ДИ 0,10–0,56). В целом, у 87,8% пациентов с КРППЖ без отдаленных метастазов не наблюдались радиологические при-

знаки прогрессирования по истечении 2 лет терапии энзалутамидом [13]. В другое, двойное слепое, рандомизированное исследование III фазы (PROSPER) включали пациентов с временем удвоения уровня ПСА ≤ 10 месяцев (пациенты были рандомизированы 2:1 в группы, получающих энзалутамид и плацебо, медиана периода времени удвоения уровня ПСА до включения в исследование составляла 3,6 месяцев) (см. рис. 2). Терапия энзалутамидом сопровождалась лучшими показателями выживаемости без метастазов (медиана — 36,6 месяцев при применении энзалутамида по сравнению с 14,7 месяцами в условиях применения плацебо; отношение рисков — 0,29; $p < 0,0001$) [14].

В последние годы проводятся исследования других средств терапии неметастатического КРППЖ, воздействующих на молекулярные пути опосредованные андрогенными рецепторами. К таким лекарственным

Исследование II фазы STRIVE



Исследование III фазы PROSPER

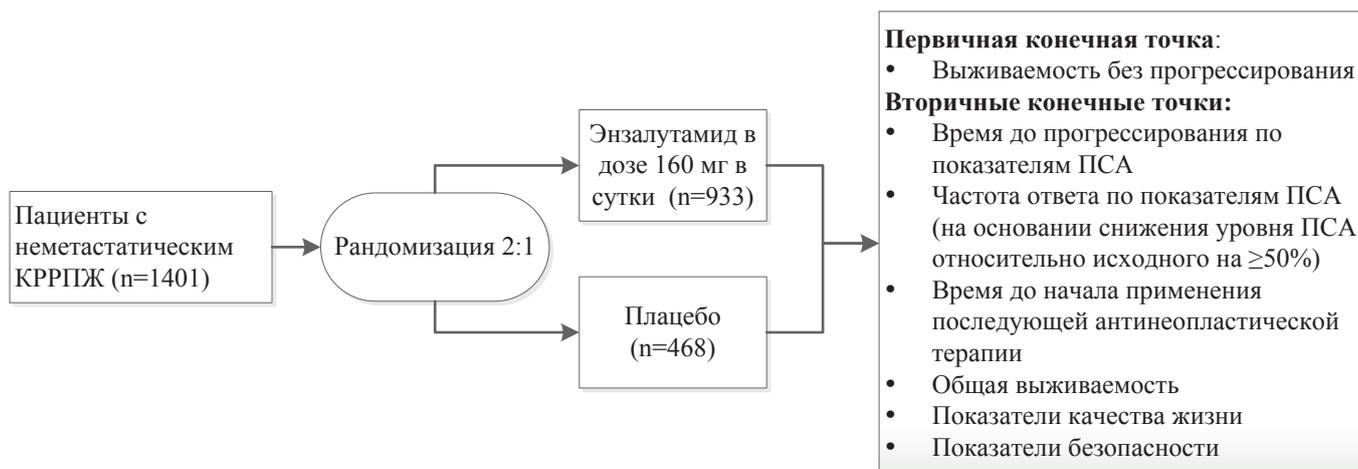


Рис. 2. Дизайн ключевых клинических исследований эффективности энзалутамида у пациентов с неметастатическим КРППЖ [13, 14].

средствам относятся, например, абиратерон, даролутамид, ортенорел. Эффективность абиратерона изучали в исследовании II фазы IMAAGEN. Предварительный анализ показал снижение ПСА на 50% в 87% случаев. Медиана времени до развития радиографических признаков прогрессирования не была достигнута, но в анализе чувствительности (15 пациентов) она составила 41,4 месяца [15]. Однако рандомизированные исследования III фазы эффективности абиратерона при метастатическом КРПЖ не проводились. Клинические исследования даролутамида продолжаются, а дальнейшая научно-клиническая разработка ортенорела приостановлена [16].

Терапия КРПЖ с отдаленными метастазами

После развития КРПЖ вопреки кастрационным уровням андрогенов часто происходит дальнейшее повышение уровня ПСА и появление метастазов в кости или лимфатические узлы, что приводит к боли, кахексии, общему истощению. У 85% мужчин с КРПЖ обнаруживаются метастазы [6]. У 33% пациентов без метастазов в течение 2 лет появляются метастатические очаги. На метастатической стадии возможно применение различных алгоритмов лечения, включающих вторичную гормонотерапию, протективную терапию в случае наличия костных метастазов, цитотоксическую и паллиативную терапию. Ранее лечение метастатического КРПЖ носило, главным образом, паллиативный характер. С паллиативной целью применялся митоксантрон [17]. Медиана выживаемости пациентов с метаста-

тическим КРПЖ составляла около 1 года. В настоящее время с внедрением новой терапии медиана выживаемости достигает 2,5 года [7].

В 2004 г. на основании результатов клинических исследований TAX 327 и SWOG 9916 для лечения метастатического КРПЖ был одобрен доцетаксел (рис. 3). Исследование TAX 327 продемонстрировало, что в условиях применения доцетаксела в режиме каждые 3 недели в комбинации с преднизолоном общая выживаемость оказывалась выше, чем при применении митоксантрона в комбинации с преднизолоном (медиана общей выживаемости 18,9 по сравнению с 16,5 месяцами, $p=0,009$) [18]. По результатам исследования SWOG 9916 выживаемость была выше при применении доцетаксела в комбинации с эстрамустином по сравнению с комбинацией митоксантрон плюс преднизолон [19]. В актуальных на сегодняшний день рекомендациях NCCN предлагается назначать режимы на основе доцетаксела в 1-й линии пациентам, являющимся кандидатами на цитотоксическую химиотерапию, так как в исследованиях были продемонстрированы значительные преимущества данных режимов по сравнению со схемой митоксантрон плюс преднизолон. Лечение доцетакселом в дозе 75 мг/м² 1 раз в 3 недели следует назначать пациентам с укорочением периода времени удвоения ПСА, повышением щелочной фосфатазы. Альтернативно доцетаксел может быть назначен в дозе 50 мг/м² каждые две недели [9].

Таким образом, в 1-й линии терапии метастатического КРПЖ при наличии симптомов предпочтительнее назначение доцетаксела в комбинации со стероидной

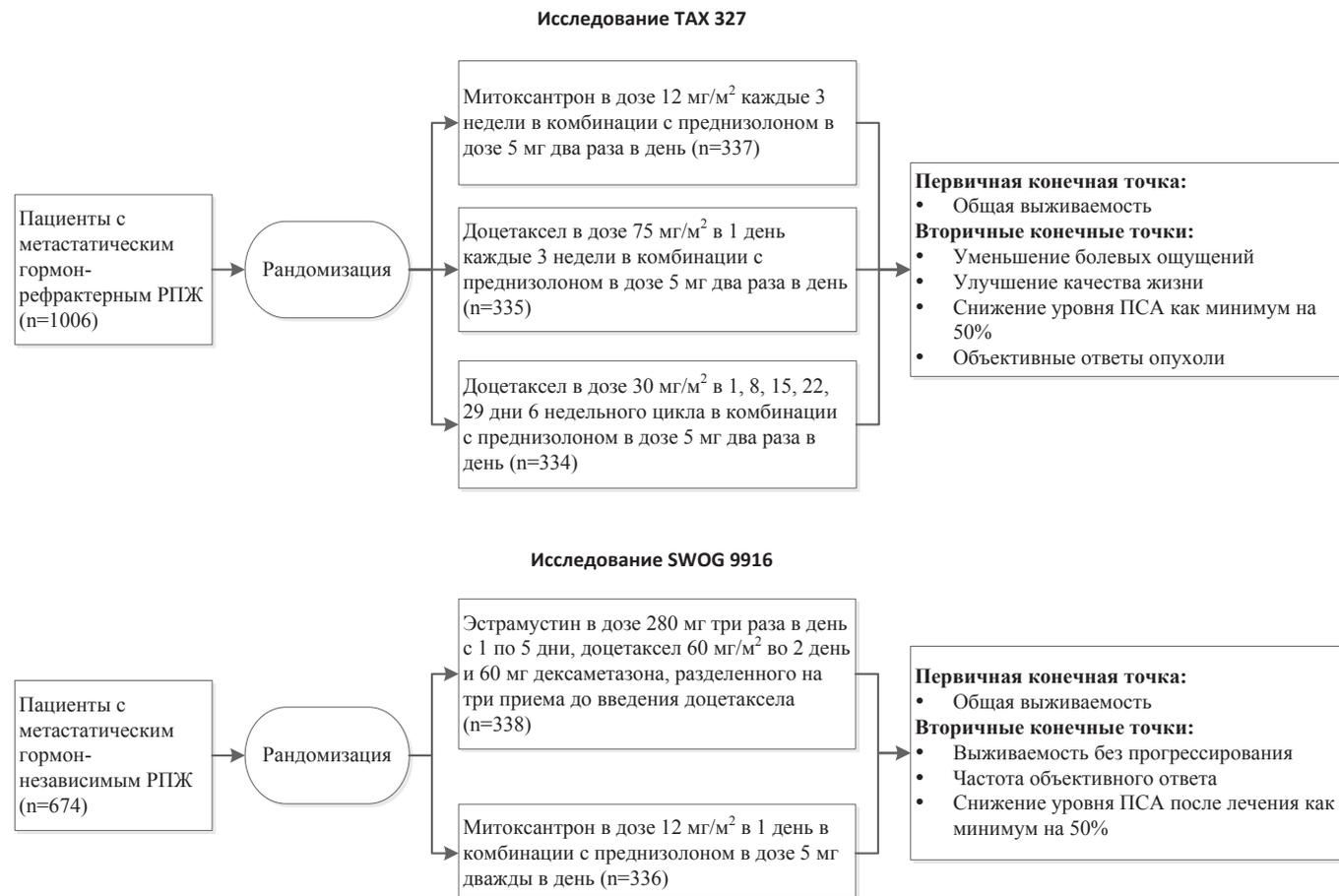


Рис. 3. Рандомизация больных в ключевых клинических исследованиях эффективности доцетаксела у пациентов с метастатическим КРПЖ [18, 19].

терапии. Однако, при лечении доцетакселом рано или поздно отмечается прогрессирование. В последние годы появился целый арсенал новых терапевтических возможностей, применяющихся в 1, 2 и 3 линии терапии до или после лечения доцетакселом, согласно рекомендациям NCCN. К ним относятся реиндукция доцетаксела, применение абиратерона, энзалутамида, кабазитаксела, сипулеуцела-Т, пембролизумаба [9]. При костных метастазах и отсутствии висцеральных метастазов рекомендуется применять радий-223. Из перечисленных средств в Российской Федерации пока в базе данных Государственного реестра лекарственных средств зарегистриро-

ваны для лечения рака предстательной железы: доцетаксел, абиратерон, энзалутамид, кабазитаксел, радий-223.

Назначение андрогенной депривации является «золотым стандартом» лечения метастатического РПЖ. У всех пациентов с метастатическим КРРПЖ необходимо добиваться сохранения кастрационного уровня тестостерона плазмы (<50 нг/дл, <1,7 нмоль/л) путем продолжения лечения агонистами или антагонистами ЛГРГ. В соответствии с рекомендациями NCCN первой линии терапии пациентам с метастатическим КРРПЖ могут быть назначены антиандрогены — абиратерон и энзалутамид. Оба препарата могут применяться при наличии

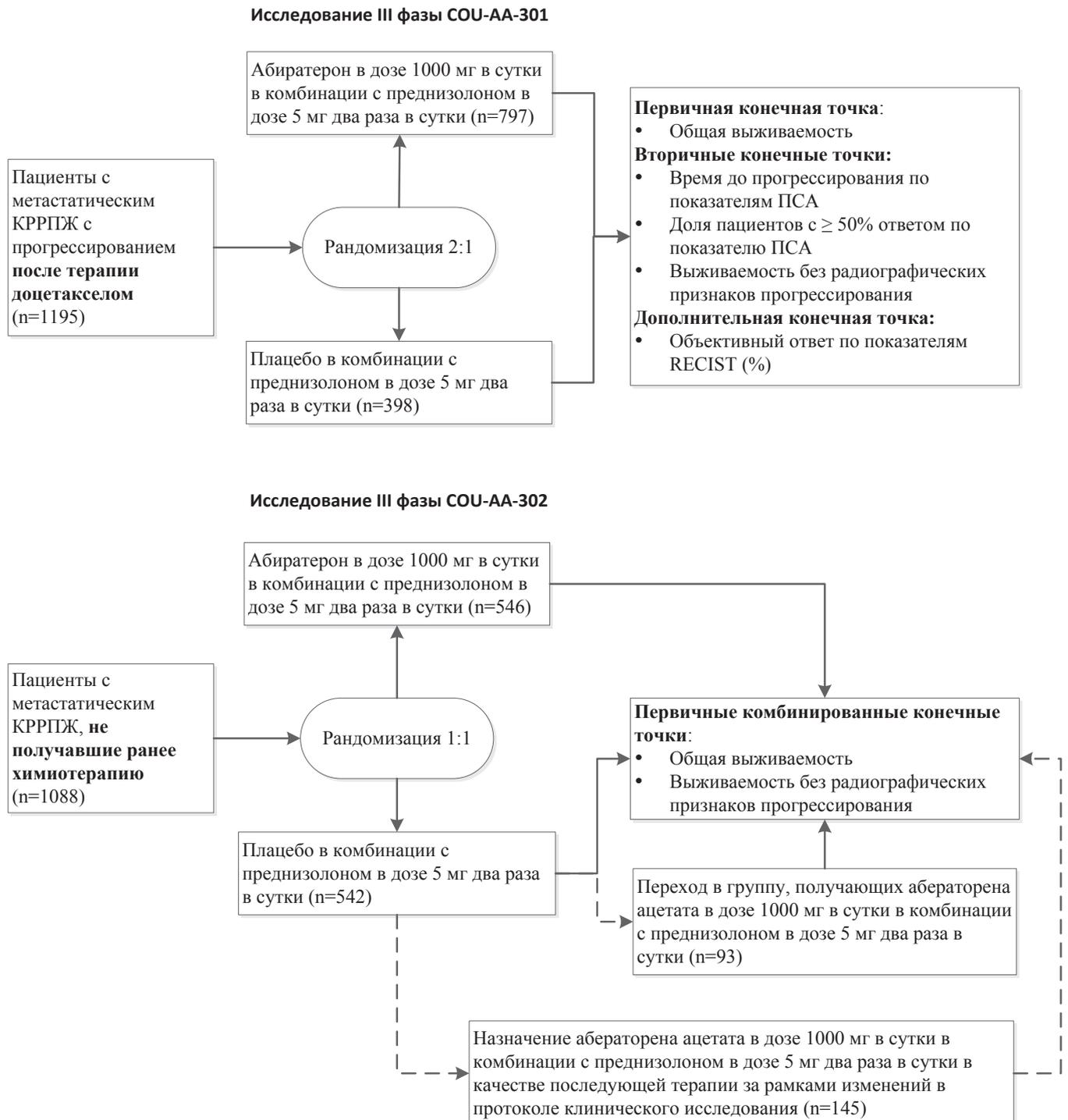


Рис. 4. Дизайн ключевых клинических исследований эффективности абиратерона у пациентов с метастатическим КРРПЖ [21, 22].

или отсутствию висцеральных метастазов. При наличии висцеральных метастазов предпочтение отдается энзалутамиду, а абиратерон применяют при невозможности применения доцетаксела или другой химиотерапии. После прогрессирования на фоне доцетаксела, абираторан и энзалутамид назначают, если эти препараты не использовались до лечения доцетакселом [9].

В ключевом клиническом исследовании COU-AA-301 (рис. 4) было установлено, что антиандрогенный препарат абиратерон в комбинации с преднизолоном способствует улучшению медианы общей выживаемости по сравнению с плацебо плюс преднизолон у пациентов с метастатическим КРПЖ после прогрессирования в

условиях применения доцетаксела (в окончательном анализе: 15,8 по сравнению с 11,2 месяцами; отношение рисков — 0,74; 95% ДИ 0,64 – 0,86; $p < 0,0001$) [20]. В реальной клинической практике этот показатель составил 17 месяцев [21].

Эффективность абиратерона исследовали также у пациентов, не получавших ранее лечение доцетакселом. В частности, в исследовании III фазы COU-AA-302 выживаемость без радиологических признаков прогрессирования оказалась выше в группе пациентов, получавших абиратерон в комбинации с преднизолоном по сравнению с группой, получавшей только преднизолон (16,5 по сравнению с 8,3 месяцами; отношение рисков

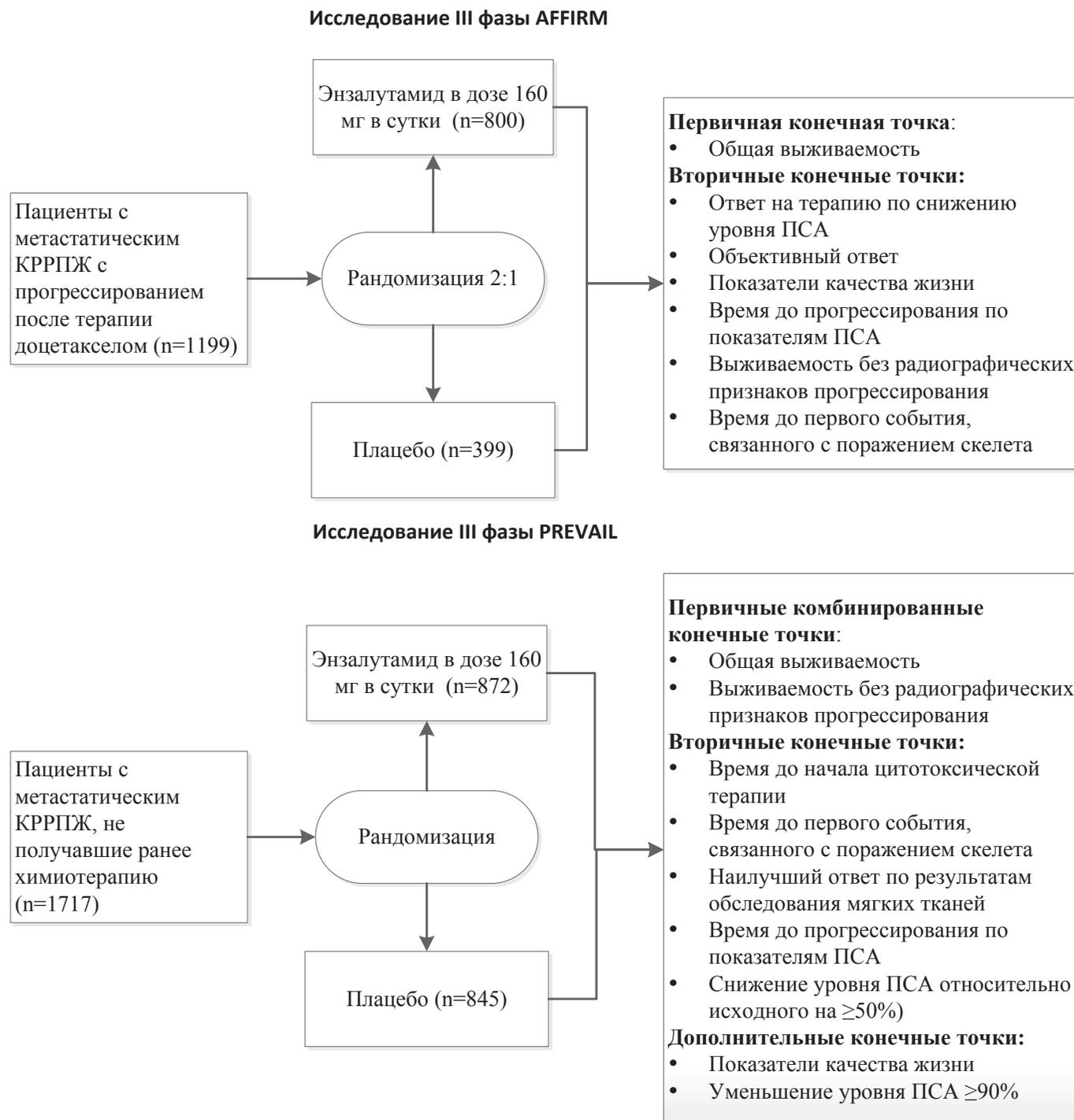


Рис. 5. Дизайн ключевых клинических исследований эффективности энзалутамида у пациентов с метастатическим КРПЖ [23, 24].

0,53; $p < 0,001$). При этом, общая выживаемость с медианой наблюдения 49,2 месяца также улучшалась (34,7 по сравнению с 30,3 месяцами; отношение рисков 0,81; 95% ДИ, 0,70–0,93; $p = 0,003$) [22].

Энзалутамид показал эффективность при назначении до и после лечения доцетакселом и является препаратом выбора у кандидатов на химиотерапию. Кроме того, препарат оказался более эффективным по сравнению с бикалутамидом. В ключевом рандомизированном клиническом исследовании III фазы AFFIRM (рис. 5) было продемонстрировано, что применение энзалутамида после терапии доцетакселом приводит к улучшению медианы выживаемости с 13,6 до 18,4 месяцев (отношение рисков 0,63; $p < 0,001$). Доля пациентов со снижением ПСА $> 50\%$ составила 54% по сравнению с 2% в группе плацебо. Выживаемость без радиологических признаков прогрессирования составила 8,3 по сравнению с 2,9 месяцами в группах энзалутамида и плацебо соответственно [23]. В исследовании III фазы PREVAIL оценивалась эффективность энзалутамида у пациентов до терапии доцетакселом. По сравнению с группой плацебо, в группе энзалутамида регистрировались лучшие показатели выживаемости без прогрессирования (20 по сравнению с 5,4 месяцами) и общей выживаемости (35,3 по сравнению с 31,3 месяцами) [24].

Пациентам при прогрессировании в условиях применения абиратерона и энзалутамида NCCN рекомендует использовать следующие терапевтические возможности: применение доцетаксела; абиратерон с преднизолоном, если ранее применялся энзалутамид; энзалутамид, если ранее применялся абиратерон; радий-223 при метастазах преимущественно в кости без висцеральных метастазов; сипулеуцел-Т в случае бессимптомного рака или процесса с минимальными симптомами без висцеральных метастазов, ожидаемой продолжительностью жизни более 6 месяцев и функциональным статусом по шкале ECOG 0–1; пембролизумаб – при высокой микросателлитной нестабильности/дефиците репарации; участие в клинических исследованиях; вторичная гормонотерапия [9].

В химиотерапии метастатического КРПЖ кроме доцетаксела показал свою эффективность кабазитаксел. Препарат является производным полусинтетического таксана и рекомендуется NCCN для лечения мужчин с метастатическим КРПЖ во 2-й линии терапии после прогрессирования на терапии с включением доцетаксела у пациентов с симптоматическим метастатическим КРПЖ. Препарат зарегистрирован только для лечения метастатического КРПЖ у пациентов, ранее получавших химиотерапию с включением доцетаксела. Тем не менее, на основании результатов клинического иссле-

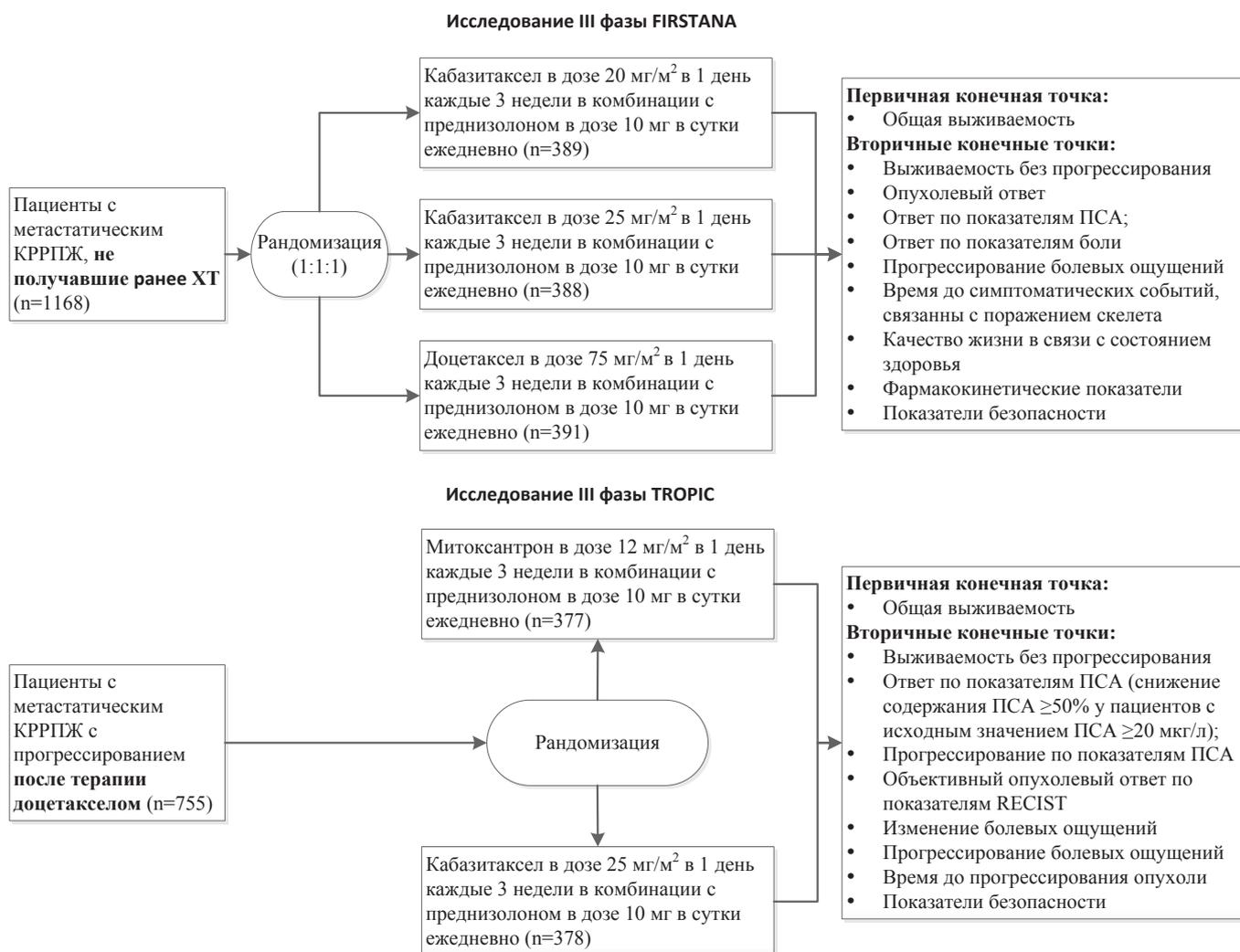


Рис. 6. Рандомизация пациентов в ключевых клинических исследованиях эффективности и безопасности кабазитаксела у пациентов с метастатическим КРПЖ [25, 26].

дования FIRSTANA, NCCN предлагает рассматривать возможность назначения кабазитаксела в 1-й линии, например пациентам с непереносимостью доцетаксела [9].

В исследовании FIRSTANA, сравнивающим эффективность доцетаксела и кабазитаксела в 1-й линии терапии КРРПЖ, не выявлено статистически значимых различий в медиане общей выживаемости (рис. 6) [25]. Медиана общей выживаемости составила: 24,5 месяца в группе пациентов, получавших кабазитаксел в дозе 20 мг/м²; 25,2 месяца — в группе, получавших кабазитаксел в дозе 25 мг/м²; 24,3 месяцев — в группе, получавших доцетаксел в дозе 75 мг/м². Соотношение рисков для сравнения кабазитаксела в дозе 20 мг/м² с доцетакселем в дозе 75 мг/м² составило 1,01 (95% ДИ, 0,85–1,20; $p=0,997$); соотношение рисков для сравнения кабазитаксела в дозе 25 мг/м² с доцетакселем в дозе 75 мг/м² — 0,97 (95% ДИ, 0,82–1,16; $p=0,757$). Применение кабазитаксела по сравнению с доцетакселем было ассоциировано с более низкой частотой периферической нейропатии. При сравнении кабазитаксела с митоксантроном в рандомизированном клиническом исследовании TROPIC (рис. 6) лучшие показатели общей выживаемости наблюдались в условиях применения кабазитаксела во 2-й линии терапии после доцетаксела (улучшение на 2,4 месяца при применении кабазитаксела) [9, 26].

Сипулеуцел-Т относится к новому классу иммунотерапевтических препаратов. Это индивидуальная противоопухолевая вакцина, получаемая путем отбора у пациента фракции лейкоцитов, содержащих антиген-представляющие клетки и активации их с помощью одного из колониестимулирующих факторов. После активации клетки возвращают в организм пациента. В ключевом клиническом исследовании III фазы медиана выживаемости составила 25,8 и 21,7 месяцев (отношение рисков 0,78; $p=0,03$) в группах пациентов, получавших лечение сипулеуцелом-Т и плацебо соответственно [27].

Пембролизумаб, представляющий собой анти-PD1 антитела, одобрен FDA для лечения пациентов с нерезектабельными метастазами или при опухолях с высокой микросателлитной нестабильностью/дефицитом репарации, когда отмечается прогрессирование в условиях применения предшествующей терапии и отсутствуют другие альтернативы для лечения [28]. Рекомендуемая доза для взрослых — 200 мг внутривенно каждые 3 недели. Тем не менее в литературе описаны лишь немногочисленные клинические исследования эффективности пембролизумаба у пациентов с метастатическим КРРПЖ. Например, в одном из исследований участвовало всего 2 пациента с метастатическим КРРПЖ. У одного пациента наблюдался объективный ответ, а у другого — стабилизация процесса на протяжении более 9 месяцев [28].

При метастазах в кости могут назначаться такие препараты как: золедроновая кислота и демосумаб. Кроме того, в арсенале врачей появился новый радиофармпрепарат — радий-223. Его назначают при отсутствии висцеральных метастазов. Препарат может применяться в комбинации с золедроновой кислотой или деносумабом. В ключевом клиническом исследовании III фазы ALSYMPCA показано, что назначение радия — 223 на фоне стандартной терапии приводит к лучшим результатам по сравнению с использованием стандартной терапии без радия-223 (медиана общей выживаемости в промежуточном анализе: 14 по сравнению с 11,2 месяцами; отношение рисков 0,70; 95% ДИ, 0,58–0,83; $p<0,001$) [29].

Показано, что в реальной клинической практике в условиях применения 5–6 циклов терапии радием-223 медиана общей выживаемости составляет 18,6 месяцев [30].

Заключение

С расширением представлений о механизмах резистентности при наличии достаточно широкого набора лекарственных средств, рассмотренных в обзоре, прогноз течения заболевания у пациентов с КРРПЖ значительно улучшился. Возможно, в скором времени в России вслед за США будут зарегистрированы новые эффективные препараты (апалутамид и энзалутамид) с показаниями для лечения метастатического КРРПЖ, применяемые в случае, когда период времени, за которое происходит увеличение уровня ПСА в два раза, составляет ≤ 10 месяцев. Усовершенствованные алгоритмы лечения метастатического КРРПЖ, разработанные NCCN, включают назначение следующих средств: доцетаксела, энзалутамида, абираторена, кабазитаксела, радия-223, пембролизумаба, сипулеуцела-Т и других.

С внедрением современной терапии медиана выживаемости пациентов с метастатическим КРРПЖ возросла почти в три раза. В большинстве случаев прогрессирование опухолевого процесса обусловлено развитием лекарственной резистентности, что требует разработки дополнительных подходов к терапии. Описан случай эффективного лечения ритуксимабом [31], обсуждаются перспективы исследования никлосазида при КРРПЖ с гиперэкспрессией сплайс-варианта 7 андрогенного рецептора [32], анализируются результаты применения простат-специфического мембранного антигена-617, меченного лютецием-177 [33], изучаются возможности применения различных альфа-излучателей и т.д. [29] Получены результаты клинического исследования I фазы севитеронела — нового ингибитора андрогенного рецептора [34]. Открытие молекулярных путей, участвующих в формировании КРРПЖ, таких, например, как синтез андрогенов за пределами простаты, приводит к выявлению новых мишеней лекарственного воздействия. Растет потребность в проведении клинической эффективности и безопасности новых препаратов.

Дальнейшее совершенствование терапии КРРПЖ зависит от развития пациент-ориентированной медицины, успехов в определении индивидуальных прогностических биомаркеров для каждого пациента. В настоящее время нерешенными остаются вопросы, касающиеся отбора пациентов при выборе алгоритмов терапии, оптимизации последовательности применения терапевтических режимов, комбинирования различных режимов с минимизацией токсических эффектов и максимальной выгодой для пациентов с КРРПЖ.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

(п. п. 1, 5, 6, 7, 9–34 см. REFERENCES)

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. *Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность)*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2018.
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. *Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2018.

4. Маркова А.С. Современные возможности лекарственного лечения кастрационно-резистентного рака предстательной железы. *Онкоурология*. 2013; 2: 73-7.
8. Моргенталер А. РПЖ: старая догма и новые трюки. *Урология сегодня*. 2013; 6. Доступно по адресу: <http://urotoday.ru/issue/6-2013/article/rpzh-testosteronovi-paradoks>

REFERENCES

1. Perner C.H., Ebot E.M., Wilson K.M., Mucci L.A. *The Epidemiology of Prostate Cancer*. Cold Spring Harb Perspect Med. 2018. doi:10.1101/cshperspect.a030361
2. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. *Malignant neoplasms in Russia in 2017 (morbidity and mortality)*: Moscow: (MNIIO imeni P.A. Gercena), a branch of the Federal Research Center of Radiology, the Ministry of Health of Russia; 2018. (in Russian)
3. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. *The state of oncological assistance to the population of Russia in 2017*. Moscow: (MNIIO imeni P.A. Gercena), branch of the Federal Research Center of Radiology, the Ministry of Health of Russia; 2018. (in Russian)
4. Markova A.S. Current possibilities of drug therapy for castration-resistant prostate cancer. *Onkourologiya*. 2013; 2: 73-7. (in Russian)
5. Gallaher J., Cook L.M., Gupta S., Araujo A., Dhillon J., Park J.Y., et al. Improving treatment strategies for patients with metastatic castrate resistant prostate cancer through personalized computational modeling. *Clin Exp Metastasis*. 2014; 31(8): 991-9. doi:10.1007/s10585-014-9674-1
6. Kirby M., Hirst C., Crawford E.D. Characterising the castration-resistant prostate cancer population: a systematic review. *Int J Clin Pract*. 2011; 65(11): 1180-92. doi:10.1111/j.1742-1241.2011.02799.x
7. Toren P.J., Gleave M.E. Evolving landscape and novel treatments in metastatic castrate-resistant prostate cancer. *Asian J Androl*. 2013; 15(3): 342-9. doi:10.1038/aja.2013.38
8. Morgenthaler A. RPL: Old Dogma and New Tricks. *Urologiya stogodnya*. 2013; 6. Available at: <http://urotoday.ru/issue/6-2013/article/rpzh-testosteronovi-paradoks> (in Russian)
9. NCCN Guidelines Version 4.2018. Prostate Cancer 2018. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf. 2018.
10. Shore N., Mason M., de Reijke T.M. New developments in castrate-resistant prostate cancer. *BJU Int*. 2012; 109 Suppl 6: 22-32. doi:10.1111/j.1464-410X.2012.11217.x
11. Smith M.R., Antonarakis E.S., Ryan C.J., Berry W.R., Shore N.D., Liu G. et al. Phase 2 Study of the Safety and Antitumor Activity of Apalutamide (ARN-509), a Potent Androgen Receptor Antagonist, in the High-risk Nonmetastatic Castration-resistant Prostate Cancer Cohort. *Eur Urol*. 2016; 70(6): 963-70. doi:10.1016/j.euro.2016.04.023
12. Smith M.R., Saad F., Chowdhury S., Oudard S., Hadaschik B.A., Graff J.N. et al. Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2018; 378(15): 1408-18. doi:10.1056/NEJMoa1715546
13. Penson D.F., Armstrong A.J., Concepcion R., Agarwal N., Olsson C., Karsh L. et al. Enzalutamide Versus Bicalutamide in Castration-Resistant Prostate Cancer: The STRIVE Trial. *J Clin Oncol*. 2016; 34(18): 2098-106. doi:10.1200/JCO.2015.64.9285
14. Hussain M., Fizazi K., Saad F., Rathenborg P., Shore N., Ferreira U. et al. Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2018; 378(26): 2465-74. doi:10.1056/NEJMoa1800536
15. Ryan C.J., Crawford E.D., Shore N.D., Underwood W., 3rd, Taplin M.E., Londhe A. et al. The IMAAGEN Study: Effect of Abiraterone Acetate and Prednisone on Prostate Specific Antigen and Radiographic Disease Progression in Patients with Nonmetastatic Castration Resistant Prostate Cancer. *J Urol*. 2018; 200(2): 344-52. doi:10.1016/j.juro.2018.03.125
16. Mateo J., Fizazi K., Gillessen S., Heidenreich A., Perez-Lopez R., Oyen W.J.G. et al. Managing Nonmetastatic Castration-resistant Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2018. doi:10.1016/j.euro.2018.07.035
17. Ernst D.S., Tannock I.F., Winquist E.W., Venner P.M., Reyno L., Moore M.J. et al. Randomized, double-blind, controlled trial of mitoxantrone/prednisone and clodronate versus mitoxantrone/prednisone and placebo in patients with hormone-refractory prostate cancer and pain. *J Clin Oncol*. 2003; 21(17): 3335-42. doi:10.1200/JCO.2003.03.042
18. Tannock I.F., de Wit R., Berry W.R., Horti J., Pluzanska A., Chi K.N. et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med*. 2004; 351(15): 1502-12. doi:10.1056/NEJMoa040720
19. Petrylak D.P., Tangen C.M., Hussain M.H., Lara P.N.Jr., Jones J.A., Taplin M.E. et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med*. 2004; 351(15): 1513-20. doi:10.1056/NEJMoa041318
20. Fizazi K., Scher H.I., Molina A., Logothetis C.J., Chi K.N., Jones R.J. 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(10): 983-92. doi:10.1016/S1470-2045(12)70379-0
21. Shivji A., Ali R., North S., Sawyer M., Ghosh S., Chambers C. Real world evidence: Abiraterone use post-docetaxel in metastatic castrate-resistant prostate cancer. *J Oncol Pharm Pract*. 2018;1078155218784716. doi:10.1177/1078155218784716
22. Ryan C.J., Smith M.R., Fizazi K., Saad F., Mulders P.F., Sternberg C.N. et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2015; 16(2): 152-60. doi:10.1016/S1470-2045(14)71205-7
23. Scher H.I., Fizazi K., Saad F., Taplin M.E., Sternberg C.N., Miller K. et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med*. 2012; 367(13): 1187-97. doi:10.1056/NEJMoa1207506
24. Beer T.M., Armstrong A.J., Rathkopf D., Loriot Y., Sternberg C.N., Higano C.S. et al. Enzalutamide in Men with Chemotherapy-naïve Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Extended Analysis of the Phase 3 PREVAIL Study. *Eur Urol*. 2017;71(2):151-4. doi:10.1016/j.euro.2016.07.032
25. Oudard S., Fizazi K., Sengelov L., Daugaard G., Saad F., Hansen S. et al. Cabazitaxel Versus Docetaxel As First-Line Therapy for Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Randomized Phase III Trial-FIRSTANA. *J Clin Oncol*. 2017; 35(28): 3189-97. doi:10.1200/JCO.2016.72.1068
26. de Bono J.S., Oudard S., Ozguroglu M., Hansen S., Machiels J.P., Kocak I. 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(9747): 1147-54. doi:10.1016/S0140-6736(10)61389-X
27. Kantoff P.W., Higano C.S., Shore N.D., Berger E.R., Small E.J., Penson D.F. et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med*. 2010; 363(5): 411-22. doi:10.1056/NEJMoa1001294
28. Package Insert. *Keytruda (pembrolizumab)*. Whitehouse Station. NJ: Merck & Co, Inc.; 2017. 2017. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/125514s031lbl.pdf. 2018.
29. Sartor O., Sharma D. Radium and other alpha emitters in prostate cancer. *Transl Androl Urol*. 2018; 7(3): 436-44. doi:10.21037/tau.2018.02.07
30. Parikh S., Murray L., Kenning L., Bottomley D., Din O., Dixit S. et al. Real-world Outcomes and Factors Predicting Survival and Completion of Radium 223 in Metastatic Castrate-resistant Prostate Cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2018; 30(9): 548-55. doi:10.1016/j.clon.2018.06.004
31. Bindal P., Jalil S.A., Holle L.M., Clement J.M. Potential role of rituximab in metastatic castrate-resistant prostate cancer. *J Oncol Pharm Pract*. 2018. 1078155218790338. doi:10.1177/1078155218790338
32. Sobhani N., Generali D., D'Angelo A., Aieta M., Roviello G. Current status of androgen receptor-splice variant 7 inhibitor niclosamide in castrate-resistant prostate-cancer. *Invest New Drugs*. 2018. doi:10.1007/s10637-018-0653-2
33. Kim Y.J., Kim Y.I. Therapeutic Responses and Survival Effects of 177Lu-PSMA-617 Radioligand Therapy in Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer: A Meta-analysis. *Clin Nucl Med*. 2018. doi:10.1097/RLU.0000000000002210
34. Gupta S., Nordquist L.T., Fleming M.T., Berry W.R., Zhang J., Ervin S.L. et al. Phase 1 Study of Seviteronel, a Selective CYP17 Lyase and Androgen Receptor Inhibitor, in Men with Castration-Resistant Prostate Cancer. *Clin Cancer Res*. 2018. doi:10.1158/1078-0432.CCR-18-0564