www.urotoday.ru

Урология сегодня

специализированное издание для урологов

Альфа-терапия с поправками на реальную клиническую практику

URO TODAY

№ 2/3

РЕПРИНТ

2020

Альфа-терапия с поправками на реальную клиническую практику

Участники клинических исследований отбираются в строгом соответствии определенным критериям, едва ли сопоставимым с условиями реальной практики. О взглядах на современную альфа-терапию — в специальном материале УС по данным пострегистрационных наблюдений, отечественного опыта и итогам прошлогодней The Advanced Prostate Cancer Consensus Conference.

Борис Яковлевич АЛЕКСЕЕВ

Д.м.н., профессор, зам. генерального директора по науке «НМИЦ радиологии» МЗ РФ, ученый секретарь Российского общества онкоурологов

Илья Александрович ЗЕЛЬСКИЙ

К.м.н., врач — рентгенолог-радиолог, ГАУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер» (Екатеринбург)

Большинство пациентов, имеющих симптомные костные метастазы кастрационно-резистентного рака предстательной железы (КРРПЖ), должны получать терапию хлоридом радия (Ra-223). Так считают 87 % экспертов, принявших участие в The Advanced Prostate Cancer Consensus Conference, прошедшей в 2019 г. Ее итоги опубликованы на страницах апрельского выпуска European Urology за этот год.

Изнуряющий болевой синдром

Если бы боль при метастазах КРРПЖ было принято описывать в вербальной форме, а не абстрактными суммами субъективных баллов, то, вероятно, необходимость начала лечения до появления симптомов не подвергалась бы сомнению. Сейчас назначение альфа-терапии до возникновения боли — экспертное решение, не подкрепленное рекомендациями профессиональных сообществ. Обоснованием этого является регистрационное исследование, в которое были включены пациенты с симптомными метастатическими поражениями костей.

По данным протокола ALSYMPCA (ALpharadin in SYMptomatic Prostate CAncer), хлорид Ra-223 (зарегистрированное МНН радия хлорид [223Ra] Альфарадин, Ксофиго®) достоверно улучшает общую выживаемость (ОВ) при метастатическом КРРПЖ (мКРРПЖ) на 3,6 мес. (14,9 относительно 11,3 мес. в группах, получавших препарат и плацебо соответственно). Преимущества по этому показателю были выявлены для всех категорий исследуемых (за исключением участников со статусом ECOG ≥2) при наличии <6 метастазов, а также в подгруппе больных с тотальным поражением скелета. По сравнению с плацебо хлорид радия достоверно увеличивал ОВ у 57 % из числа прежде прошедших лечение доцетакселом: 14,4 против 11,3 мес. В отношении хемонаивных лиц отмечены еще более показательные результаты назначения Ra-223: медиана общей выживаемости составила 16,1 мес. против 11,5 среди предлеченных.

В соответствии с этим большинство рекомендаций рассматривают хлорид Ra-223 как терапевтический резерв для пациентов с симптомными костными метастазами КРРПЖ. К настоящему времени данная установка не изменилась; в ходе The Advanced Prostate Cancer Consensus Conference подобные вопросы не поднимались. Однако препарат увеличивает ОВ как при минимальных клинических проявлениях, так и при интенсивном болевом синдроме, что продемонстрировано в регистрационном исследовании. Протоколы же реальной клинической практики предполагают возможность и целесообразность применения хлорида радия до появления боли.

«Участники клинических испытаний проходят очень строгий отбор по многим критериям, и зачастую наши пациенты не соответствуют профилю, в соответствии с которым проводится то или иное исследование, — поясняет проф. Б.Я. Алексеев. — Ценность таких протоколов, как FLATIRON, PARABO, iEAP, REASSURE и ERA-223, в том, что они максимально приближены к практическим условиям. В них входили и пациенты с безболевым течением мКРРПЖ».

iEAP — одно из крупнейших исследований реальной клинической практики (фаза IIIb, 708 человек), очень схожее по дизайну с ALSYMPCA. В протокол были включены пациенты с ≥2 костными метастазами (без висцеральных поражений), однако допускалось

КЛИНИЧЕСКИЕ ИСХОДЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА КСОФИГО У ПАЦИЕНТОВ С МКРРПЖ ЗАРЕГИСТРИРОВАНЫ В 4 КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ, ПРОВЕДЕННЫХ В УСЛОВИЯХ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

ОП — остеопротектор
ДЛТ — дистанционная лучевая терапия
мКРРПЖ — метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы
ССС — симптомное скелетное событие
ОВ — общая выживаемость

ERA-223

Исследование III фазы ERA-223: радий-223 + абиратерон против абиратерона при бессимптомном или умеренно-симптомном мКРРПЖ с доминированием костных метастазов. Применение радия-223 в комбинации с абиратерона ацетатом и преднизолоном не рекомендуется. В особенности это касалось пациентов без одновременного применения остеомодифицирующих препаратов.

присутствие единичных некрупных метастазов в лимфоузлах. Первичной точкой были безопасность и значение ОВ. По завершении проводился субанализ в зависимости от предшествующего лечения, статуса ECOG, уровня гемоглобина, щелочной фосфатазы (ЩФ) и наличия болей.

«Общая выживаемость в ходе iEAP оказалась не ниже, чем в регистрационном исследовании, — 16 месяцев, — обращает внимание проф. Б.Я. Алексеев. — Также был увеличен период до роста уровня ЩФ, повышение которой всегда сопряжено с прогрессией костных метастазов. Наибольшие преимущества имели место в группе пациентов с ECOG 0 и отсутствием болевого синдрома».

Отмеченный выше консенсус не затрагивает тему применения хлорида Ra-223 до появления оссалгий. Консенсусное мнение (87 %) было достигнуто относительно того, что пациентам с симптомными костными метастазами КРРПЖ в обязательном порядке показана альфа-терапия. Однако в рамках профессиональных симпозиумов положение о том, что назначение хлорида радия может и даже должно быть выполнено в безболевой период, обсуждается регулярно. Вероятно, эта проблема может быть решена на следующей конференции The Advanced Prostate Cancer Consensus, которая состоится в 2021 г.

Ограничения без поддержки

Две трети экспертов, принявших участие в выработке консенсусного мнения, не поддерживают ограничения Европейского агентства лекарственных средств (European Medicines Agency, EMA), согласно которым Ra-223 должен применяться в случае, если пациент получил ≥2 предшествующих линий терапий мКРРПЖ. Такая позиция организации была связана с протоколом ERA-223, досрочно завершенным в ноябре 2017 г. по причине увеличившейся частоты переломов среди получавших абиратерона ацетат в комбинации с хлоридом радия и, соответственно, возможного снижения ОВ. Он почти сразу подвергся критике со стороны научного сообщества: перемещение радиофармпрепарата (РФП) в 3 линию значительно сужает окно возможностей. «Костные метастазы, как правило, появляются раньше висцеральных, являющихся противопоказанием к альфа-терапии», — подчеркивает Б.Я. Алексеев.

Впоследствии эксперты детально проанализировали полученные результаты, отметив необходимость использования остеомодифицирующих агентов (ОМА) — деносумаба, золедроновой кислоты. В настоящее время, согласно промежуточным данным исследования PEACE-III, отмечается, что при добавлении к терапевтической схеме ОМА риск переломов стремится к нулю. ERA-223 утрачивает свою актуальность, и в ряде стран (Япония, США, Англия, Швейцария, Россия и др.) подобных ограничений для применения хлорида радия нет. Сегодня результаты этого протокола не должны смущать врачей и служить препятствием к назначению адекватного лечения.

Эффективность

Для максимальной клинической эффективности пациенты должны получить ≥5 терапевтических доз РФП. Протокол

ALSYMPCA свидетельствует о преимуществе по ОВ при прохождении полного курса в сравнении с количеством инъекций от 1 до 4: 17,9 против 6,2 мес. Согласно данным REASSURE, в реальной клинической практике пациентам действительно осуществляется ≥5 введений препарата.

Однако система отчетности о неблагоприятных событиях Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA; Food and Drug Administration Adverse Events Reporting System, FAERS) утверждает, что лица, сталкивающиеся с нежелательными явлениями, проходят лишь половину курса, необходимого для достижения клинического эффекта и увеличения выживаемости. Причинно-следственные связи при этом не освещены. Тем не менее зафиксировано, что большинство неблагоприятных событий, связанных с применением Ra-223 (60,8 %), произошло за пределами США — таковы данные за период с 2013 по 2018 гг.

Отчет не содержит объяснения приведенных фактов. Понятно, что сам РФП имеет благоприятный профиль токсичности; нежелательные явления IV степени тяжести имеют место в исключительно редких случаях. «Альфа-частицы в 7000 раз тяжелее бета-частиц; за счет этого поражение окружающих структур у них намного более выраженное, но в то же время проходимый ими путь значительно короче, — рассказывает И.А. Зельский. — Если размер клетки 10 мкм, то поражается площадь с окружностью примерно в 10 раз бóльшего диаметра. Для бета-эмиттеров это расстояние больше примерно в 20 раз, с чем и связаны нежелательные явления, наблюдаемые при использовании самария и стронция».

В контексте этих сведений, вероятно, целесообразно обратить внимание на вопрос отбора пациентов, которым показано назначение хлорида Ra-223. Противопоказания к его применению стандартны: нарастающее ухудшение показателей крови (уровень тромбоцитов <100 тыс. × 10^9/л, лейкоцитов <2,5 тыс. × 10^9/л, гемоглобина ниже 90 г/л); прогноз выживания <2 мес.; тяжелая коагулопатия; угроза патологического перелома и компрессии спинного мозга; планируемая миелосупрессивная терапия; быстрое прогрессирование внекостных метастазов. В литературе отмечается, что перед первым введением хлорида Ra-223 абсолютное количество нейтрофилов должно составлять ≥1,5 × 10^9/л, а для последующих инъекций необходимо значение ≥1 × 10^9/л. Кроме того, нужно убедиться, что у пациента имеются мишени для действия Ra-223 — бластические костные метастазы. Уровень накопления вещества в них значительно выше, чем в литических образованиях, поэтому принципиально важно до начала альфа-терапии подтвердить наличие поражений такой структуры.

«Нередко для диагностики подобных метастазов подходит рентгенологическое исследование, — поясняет И.А. Зельский, — но оно имеет ограничения: в частности, трудности могут возникнуть при локализации очагов в ребрах и костях таза или вследствие феномена суперпозиции тканей.

Этих недостатков лишена компьютерная томография (КТ), позволяющая выявить бластические очаги в любых костях, а также обнаружить метастатические изменения в таких органах, как легкие, плевра, печень, надпочечники. Помимо этого, можно оценить размеры и структуру лимфатических узлов. Основной проблемой для рентгенографии и КТ являются сложности дифференциации бластических поражений и эностозов».

Эностоз — фокус зрелой компактной кости, расположенный среди губчатого вещества. Он представляет собой не опухоль, а локальный дефект ремоделирования в стадии энхондрального формирования кости. Клинических проявлений эностозы не имеют, локализация их может быть любой, включая места преимущественного расположения метастатических очагов — проксимальные отделы длинных трубчатых костей и позвонки. «Независимо от локализации и размера эностозы выглядят одинаково: это гомогенные образования, по плотности аналогичные компактной костной ткани, округлой либо овальной формы, при значительном размере вытянутые по продольной оси кости, — поясняет И.А. Зельский. — Они «вплетаются» в окружающую структуру, за счет чего имеют неровные, «лучистые» контуры в отличие от метастазов с их более «гладкими» очертаниями».

При помощи КТ можно измерять плотность эностоза, что вносит ясность в результаты обследования. «Эностозы имеют бóльшую плотность, чем метастазы. Ряд авторов рекомендуют использовать для их разграничения среднее значение плотности, равное 900 единиц Хаунсфилда. В моей практике максимальные показатели для метастатических очагов достигали отметки 1100 единиц, и я использую эту величину», — подчеркивает И.А. Зельский.

Применение магнитно-резонансной томографии (МРТ) в ходе выявления кандидатов для терапии Ra-223 не имеет широкого распространения, так как стандартные последовательности МРТ не позволяют достоверно охарактеризовать и дифференцировать структурные особенности костных очагов. Не используется для этой цели и технология позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с холином и глюкозой, что обусловлено низкой пролиферативной активностью опухолевых клеток. «В случае ПЭТ-исследования у пациентов с раком предстательной железы используется специальный РФП — простатспецифический мембранный антиген (ПСМА). ПЭТ с ПСМА позволяет при простатической карциноме выявить практически любые опухолевые поражения — не только костные, но и висцеральные, а также локализованные в лимфоузлах вне зависимости от их размеров, — отмечает И.А. Зельский, — однако, к сожалению, на сегодняшний день метод недостаточно распространен и выполняется в ограниченном числе клиник».

Наиболее распространенной визуализационной методикой, позволяющей выявить бластические метастазы, является остеосцинтиграфия. Пациенту вводятся фосфатные комплексы, которые накапливаются в новообразованном остеоиде, окружающем метастатические клетки. Недостатки этого метода — относительно низкая специфичность наряду с невозможностью оценки висцеральных и лимфатических структур. «Ложноположительные результаты могут дать любые процессы, сопровождающиеся оссификацией и обызвествлениями: стрессовые и травматические переломы, фиброзная дисплазия, соответствующие изменения суставных капсул, связок и сухожилий при их воспалении», — говорит И.А. Зельский.

Таким образом, перед назначением Ra-223 для подтверждения бластических метастазов в костях и исключения поражения других

органов оптимальным будет сочетание остеосцинтиграфии с КТ грудной клетки и туловища либо выполнение ПЭТ с ПСМА.

Заключение

В текущем году Европейская ассоциация урологов (EAU) обновила рекомендации по лечению рака предстательной железы, указав, что для пациентов с мКРРПЖ должны использоваться препараты, повышающие ОВ. Это абиратерона ацетат, доцетаксел, кабазитаксел, хлорид Ra-223 (Ксофиго®), сипулейцел-Т (Provenge®*, Dendreon®*) и энзалутамид.

В данном контексте использование бета-эмиттеров следует признать неправомочным. «Кандидатом для применения бета-излучения может быть очень ограниченный круг пациентов с выраженным болевым синдромом, которые получили все варианты лечения и не имеют противопоказаний к его назначению, — отмечает проф. Б.Я. Алексеев. — Соответственно, мы практически не можем использовать это лечебное направление. Многие регионы уже накопили собственный опыт альфа-терапии, и нужно сделать все возможное, чтобы география его распространения, равно как и доступности методики, расширялась». УС

**Препараты не зарегистрированы в РФ*

PP-XOF-RU-0086-1

Ксофиго® показан для лечения взрослых пациентов с кастрационно-резистентным раком предстательной железы (КРРПЖ) с наличием костных и отсутствием висцеральных метастазов

Ксофиго® продемонстрировал значимое увеличение показателей общей выживаемости и времени до наступления первых костных осложнений, а также благоприятный профиль безопасности[1-4]

Ксофиго® – первый и единственный одобренный альфа-эмиттер

Двойной механизм действия Ксофиго® способствует подавлению метастазов рака предстательной железы и снижению активности клеток опухоли в костной ткани.[1-4]

Ксофиго® показан для лечения пациентов с кастрационно-резистентным раком предстательной железы с наличием костных и отсутствием висцеральных метастазов.

Ксофиго®. Международное непатентованное или группировочное наименование: радия хлорид [223Ra].
Лекарственная форма: раствор для внутривенного введения. 1 мл раствора для внутривенного введения содержит радия хлорид [223Ra], в пересчете на радий-223 (в референтную дату) 1100 кБк (0,58 нг).
Показания к применению: кастрационно-резистентный рак предстательной железы с костными метастазами и отсутствием висцеральных метастазов.
Противопоказания: гиперчувствительность к действующему веществу или любому вспомогательному компоненту препарата; детский возраст до 18 лет (информация об эффективности и безопасности применения препарата Ксофиго® у детей отсутствует).
С осторожностью: у пациентов со снижением функции костного мозга; с раком предстательной железы на стадии прогрессирующей диффузной инфильтрации костей; риском возникновения компрессии спинного мозга или состоявшейся компрессией спинного мозга; переломами костей; болезнью Крона и язвенным колитом; нарушением функции печени; нарушением функции почек тяжелой степени тяжести (КК <30 мл/мин).
Побочное действие. Наиболее частыми нежелательными реакциями были диарея, тошнота, рвота и тромбоцитопения. Также часто встречались: нейтропения, панцитопения, лейкопения и реакции в месте введения.
Регистрационный номер: ЛП-004060. Актуальная версия инструкции от **24.01.2020.**
Наименование и адрес юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение: Байер АГ, Германия.
Производство готовой лекарственной формы: Институт Энергетических Технологий, Норвегия.
Выпускающий контроль качества: Байер АС, Норвегия.
Отпуск только для специализированных лечебно-диагностических учреждений. Не подлежит реализации через аптечную сеть. *Подробная информация (включая информацию о способе применения и дозе) содержится в инструкции по применению.*

Литература: 1. Parker C, Nilsson S, Heinrich D et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med. 2013;69(3):213-223. **2.** Инструкция по медицинскому применению препарата Ксофиго®. **3.** Nilsson S, Cislo P, Sartor O et al. Patient-reported quality-of-life analysis of radium-223 dichloride from the phase III ALSYMPCA study. Ann Oncol. 2016;27(5):868-874. **4.** Saad F, Carles J, Gillessen S et al. Radium-223 and concomitant therapies in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: an international, early access, open-label, single-arm phase 3b trial. Lancet Oncol. 2016 Sep;17(9):1306-1316.

АО «БАЙЕР» 107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2.
Тел.: +7 (495) 231 1200, www.pharma.bayer.ru

PP-XOF-RU-0048-1

Регистрационный номер: ЛП-004060. Актуальная версия инструкции от 24.01.2020.