

РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

РЕНЕССАНС СИСТЕМНОЙ РАДИОТЕРАПИИ ИЛИ КАК МЫ МОЖЕМ УЛУЧШИТЬ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ КАСТРАЦИОННО-РЕЗИСТЕНТНЫМ РАКОМ ПРОСТАТЫ С МЕТАСТАЗАМИ В КОСТИ?



Волкова Мария Игоревна
ФГБУ «НМИЦ онкологии им.
Н.Н. Блохина» Минздрава
России, Москва

Выйдя на первое место по величине прироста заболеваемости среди злокачественных опухолей у мужчин, рак предстательной железы (РПЖ) стал национальной проблемой здравоохранения. Несмотря на миграцию стадии рака простаты в сторону увеличения частоты выявления ранних форм заболевания, у 20% пациентов при первичном обращении уже имеются отдаленные метастазы [Каприн А.Д. и соавт., 2019]. Диссеминированный РПЖ служит показанием назначению длительной андроген-депривационной терапии (АДТ), которая постепенно приводит к изменению биологических свойств опухоли и неизбежному развитию кастрационного резистентности. Кости скелета являются наиболее распространенной локализацией метастазов при кастрационно-резистентном РПЖ (КРРПЖ) и развиваются намного раньше висцеральных. Костные метастазы не только снижают общую выживаемость (ОВ), но и приводят к появлению боли, повышению риска патологических переломов и компрессии спинного мозга, катастрофически ухудшая качество жизни пациентов [de Bono J. et al. 2011; Scher H. et al. 2012]. В течение многих лет с целью снижения интенсивности костной боли при диссеминированном КРРПЖ использовалась системная радиотерапия эмиттерами бета-частиц. Этот метод лечения не увеличивал ОВ пациентов и был ассоциирован с гематологической токсичностью [Henriksen G. et al. 2002]. Неудивительно, что появление эффективной химиотерапии доцетакселом, позво-

лившей не только добиться хорошего обезболивающего эффекта, но и достоверно увеличившей ОВ больных КРРПЖ, вытеснило системную бета-радиотерапию как из рекомендаций, так и из клинической практики [Asselah J. et al., 2013]. Появление эффективных и безопасных ингибиторов андрогенного сигнала (ИАС) абиратерона и энзалутамида, дополнивших список опций для последовательной терапии КРРПЖ, казалось бы, окончательно поставило крест на системной радиотерапии. Разработка эмиттеров альфа-частиц вызвала новую волну интереса к таргетному лечению костных метастазов при КРРПЖ. Альфа-частицы, обладая низкой проникающей способностью в сочетании с высокой линейной передачей энергии, способны обеспечить двухпочечные (а следовательно – нерепарируемые) разрывы дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) в клеточном ядре. Радий-223 (Ra-223) – остеотропный эмиттер альфа-частиц, который имеет сходную с кальцием атомарную структуру и при системном введении накапливается в костной ткани и селективно захватывается метастазами. Ra-223 доказал свою эффективность и безопасность в рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) III фазы ALSYMPCA, включившем 921 больного КРРПЖ с >2 симптомными метастазами в кости, не имевшего висцеральных очагов поражения. В РКИ допускалось участие пациентов, ранее получавших доцетаксел. Больных рандомизировали в соотношении 2:1 на терапию Ra-223 (50 кБк/кг 1 раз в 4 недели × 6 инъекций) или плацебо на фоне продолжающейся АДТ. Ra-223 продемонстрировал убедительное преимущество в отношении ОВ, которая являлась первичной целью РКИ (14,9 и 11,3 месяца; отношение рисков 0,70; 95% доверительные интервалы: 0,58-0,83), при этом факторами риска выживаемости являлись незавершенный цикл системной радиотерапии (<5 инъекций Ra-223) и отсутствие нормализации щелочной фосфатазы (ЩФ) к 12 неделе лечения. Помимо этого, Ra-223 значимо увеличивал время до первого скелетного осложнения, повы-

шения ЩФ и простатического специфического антигена, а также чаще приводил к снижению и нормализации ЩФ по сравнению с плацебо. Позитивной находкой РКИ ALSYMPCA являлся благоприятный профиль безопасности Ra-223, сопоставимый с плацебо. Альфа-эмиттер не индуцировал серьезной гематологической токсичности [Parker C. et al. 2013]. Интересно, что анализ данных участников ALSYMPCA, получавших химиотерапию после завершения лечения по протоколу РКИ, не выявил различий динамики гематологических показателей в процессе цитотоксического лечения между больными, ранее рандомизированными в группу Ra-223 или плацебо [Sartor O. et al. 2016]. Данные по эффективности и безопасности Ra 223 были подтверждены в широкой клинической практике. В многоцентровое проспективное КИ III фазы iEAP (n 696) проводили набор больных КРРПЖ с ≥2 костными метастазами без висцеральных очагов поражения. В отличие от РКИ ALSYMPCA в iEAP допускалось включение пациентов без боли и с метастазами в лимфоузлы. Кроме того, более 40% больных до включения в КИ III фазы получили ИАС, а 60% пациентов – доцетаксел. Несмотря на это результаты iEAP оказались сопоставимыми с данными регистрационного исследования (медиана ОВ – 16 месяцев). КИ III фазы подтвердило данные ALSYMPCA в отношении неблагоприятного влияния незавершенного курса системной радиотерапии на прогноз ОВ. Помимо этого, было показано, что соматический статус, уровень ЩФ до лечения и интенсивность боли прямо коррелировали с выживаемостью больных [Saad et al. 2015, 2016]. Популяция другого многоцентрового проспективного наблюдательного КИ REASSURE (n 1465) по характеристикам пациентов была сходна с КИ iEAP: внекостные (в основном, – лимфогенные) метастазы имелись у 19% больных, более половины пациентов ранее получали ИАС и химиотерапию доцетакселом или кабезитакселом. Основной целью исследования являлось изучение безопасности Ra-223. По данным КИ REASSURE, частота

вторых злокачественных опухолей у пациентов, получавших Ra-223, сопоставима с общепопуляционным уровнем (1%). Наиболее частыми нежелательными (НЯ) явлениями любой степени являлись диарея (11%), тошнота (9%) и анемия (8%). Костные переломы на фоне применения Ra-223 были зарегистрированы только у 5% больных. Медиана ОВ достигла 15,6 месяца, что сопоставимо с результатами РКИ ALSYMPCA [Higano C. et al. 2020]. Успехи системной альфа-радиотерапии заставили задуматься над вопросом: есть ли резервы для повышения эффективности лечения, заложенные в модификации доз и продолжительности лечебного курса? К сожалению, сравнительный анализ результатов применения стандартного (55 кБк/кг, 6 инъекций; n 139), высокодозного (80 кБк/кг, 6 инъекций; n 130) и пролонгированного (55 кБк/кг, 12 инъекций; n 131) режимов терапии Ra-223, проведенный в рамках РКИ II фазы, не показал значимых различий ОВ и выживаемости без скелетных осложнений между группами, выявив значительное увеличение частоты НЯ 3-4 степеней тяжести как при повышении дозы препарата (48%), так и при увеличении количества лечебных циклов (53%) по сравнению со стандартным дозовым режимом использования Ra-223 (34%) [Sternberg C. et al. 2020]. Также значительный интерес вызывает возможность повторного назначения системной альфа-радиотерапии больным КРРПЖ с костными метастазами, ранее получавших данный вид лечения. Данный подход изучался в открытом КИ I/II фаз (n 44), включившем пациентов с признаками прогрессирования КРРПЖ, завершивших терапию Ra-223 >30 дней назад и не получавших химиотерапию после радиотерапии. Повторно 6 инъекций Ra-223 получили 66% больных, при этом новых явлений токсичности или серьезных НЯ зарегистрировано не было. Медиана выживаемости без прогрессирования и ОВ составили 9,9 месяца и 24,4 месяца соответственно, медиана времени до первого скелетного осложнения – 16,7 месяца. Полученные результаты позволяют продолжать изучение повторной терапии Ra-

223 [Sartor O. et al. 2019]. Привлекательная перспектива сочетанного использования костно-таргетного препарата и системной терапии у больных с комбинацией костных и внекостных метастазов КРРПЖ послужила толчком к инициации целого ряда исследований. Более того, результаты ретроспективного анализа данных Flatiron Health показали, что еще до получения доказательной базы Ra-223 часто использовался одновременно или последовательно с ИАС и/или костно-модифицирующими препаратами в широкой клинической практике до 2017 г. При этом не было выявлено различий ОВ между подгруппами пациентов, получавших комбинированную или последовательную терапию Ra-223 и ИАС [Shore N. et al. 2020]. Несколько лет назад ряд исследовательских групп опубликовал обнадеживающие результаты применения комбинации Ra-223 с деносмабом, энзалутамидом и абиратероном с преднизолоном [Saad F. et al. 2015; O'Sullivan J. et al. 2015]. Однако III фаза клинических испытаний Ra-223 с абиратероном с преднизолоном (РКИ ERA 223; n 806) принесла обескураживающие результаты: добавление Ra-223 к абиратерону с преднизолоном не увеличивало выживаемость без симптомного костного осложнения и ОВ (незрелые данные), однако повышало риск переломов (преимущественно – связанных с остеопорозом) [Matthew R. et al. 2018]. В настоящее время продолжается изучение Ra-223 в комбинации с другим ИАС – энзалутамидом (РКИ III фазы PEACE-3), доцетакселом РКИ III фазы (DORA) и другими агентами. Таким образом, Ra-223 – первый и единственный одобренный радиофармпрепарат, позволяющий добиться выигрыша ОВ при КРРПЖ с метастазами в кости. «Терапевтическое окно» для назначения альфа-радиотерапии – период до появления висцеральных метастазов и ухудшения соматического статуса в процессе прогрессирования. Для достижения максимального выигрыша от назначения радия-223 необходимо проведение ≥5 циклов терапии, что возможно при использовании препарата в ранних линиях лечения. Ra-223 не ухудшает переносимость дальнейшей терапии, включая цитотоксическую. Повышение дозы и увеличение длительности альфа-радиотерапии нецелесообразно. В настоящее время комбинация Ra-223 с ИАС может применяться только в рамках КИ. 3.7.20

Статья предоставлена компанией «Байер». Публикуется в редакции авторов.
PP-XOF-RU-0089-1