



Рис. 3. Локальный контроль образований легких после СтЛТ

У 12 пациентов после проведенного лечения наблюдались признаки продолженного роста 17 образований, 15 из которых имели гистологическую структуру плоскоклеточного рака легких (5 – первичная опухоль; 10 – метастазы). Медиана времени до прогрессирования составила 7 мес. (2–36 мес.). Локальный контроль при плоскоклеточном раке ниже, чем при опухолях иного гистологического строения (рис. 3). Анализ не показал достоверной зависимости между подведенной дозой и длительностью локального контроля среди всех облученных образований, не выявлено также связи между величиной подведенной суммарной эквивалентной дозы и длительностью локального контроля среди первичных образова-

ний легких. Объем опухолей достоверно не влиял на длительность локального контроля и частоту местных рецидивов. При анализе данных о первичных опухолях плоскоклеточного строения выявлена отрицательная линейная зависимость подведенной суммарной эквивалентной дозы и вероятности рецидива ($p=0,01$, 86,8%). Такая же зависимость сохранялась для всех плоскоклеточных образований ($p=0,012$, 46%). Объем опухолей также не влиял на длительность локального контроля и частоту местных рецидивов.

Ни у одного пациента за весь период наблюдения токсичность не превысила III степени. Методика показала себя безопасной при облучении опухолей больших объемов, что позволяет не только добиваться локального контроля, но и проводить высокие дозы в случае паллиативного лечения.

Заключение

В согласии с литературными данными и на основании своего опыта полагаем, что при наличии противопоказаний к хирургическому лечению СтЛТ позволяет добиваться и сохранять локальный контроль у большинства пациентов с различным объемом опухолевых образований при низкой частоте лучевых осложнений. При облучении опухолей легких плоскоклеточного строения высокие дозы и/или иные режимы гипофракционирования (с увеличением суммарной эквивалентной дозы в пределах толерантности окружающих тканей) могут оказаться более эффективными для достижения и сохранения локального контроля.

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Ингибиторы PARP – новое направление в лечении рака предстательной железы

Профессор А.Ю. Павлов, к.м.н. Р.А. Гафанов, к.м.н. И.Б. Кравцов, к.м.н. С.В. Фастовец

ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Рак предстательной железы является наиболее распространенной формой злокачественных новообразований у мужчин. Несмотря на значительные успехи в лечении больных на поздних стадиях заболевания, сохраняются проблемы в отношении оптимального лечения как гормоночувствительного, так кастрационно-резистентного рака предстательной железы. В недавнем исследовании в 23% случаев при метастатическом раке простаты были определены скрытые aberrации в BRCA1/2 и ATM, которые, как известно, являются ключевыми генами в репарации ДНК, а у 8% пациентов выявлены врожденные мутации в этих генах. Рассмотрено применение ингибиторов поли(АДФ-рибоза)-полимеразы в терапии больных раком предстательной железы. Особое внимание уделено таким препаратам, как олапариб и велипариб. Отмечено, что появление препаратов подобного класса, безусловно, имеет большую перспективу в использовании и вселяет определенные надежды на оптимизацию лечебных мероприятий. Ингибирование PARP является одним из наиболее перспективных подходов к «точной терапии». В течение следующих нескольких лет с помощью текущих клинических исследований мы должны получить ответ, действительно ли наши ожидания воплотятся в клиническую реальность. Среди многочисленных перспективных препаратов, несомненно, будут и такие, которые не оправдают нынешних надежд.

Ключевые слова: кастрационно-резистентный рак предстательной железы, ингибиторы поли(АДФ-рибоза)-полимеразы, олапариб, велипариб, абиратерон.

Для цитирования: Павлов А.Ю., Гафанов Р.А., Кравцов И.Б., Фастовец С.В. Ингибиторы PARP – новое направление в лечении рака предстательной железы // PMЖ. 2017. № 16. С. 1172–1174.

ABSTRACT

PARP inhibitors - a new direction in the treatment of prostate cancer

Pavlov A.Yu., Gafanov R.A., Kravtsov I.B., Fastovets S.V.

Russian scientific center of radiology and nuclear medicine, Moscow

Prostate cancer is the most common form of malignant neoplasms in men. Despite significant success in the treatment of patients in advanced stages of the disease, problems remain with regard to the optimal treatment of both hormone sensitive and castration-resistant prostate cancer. In a recent study, in 23% of cases with metastatic prostate cancer, latent aberrations in BRCA1 /2 and ATM were identified, which are known to be key genes in DNA repair, and in 8% of the patients, congenital mutations in these genes were detected. The use of poly (ADP-ribose) -polymerase inhibitors in the treatment of patients with prostate cancer is considered. Particular attention is paid to such drugs as olaparib and velparib. It is noted that the appearance of drugs of this class, of course, has a great prospect in use and inspires certain hopes for the optimization of therapeutic measures. Inhibition of PARP is one of the most promising approaches to "precise therapy". Over the next few years, through ongoing clinical research, we need to have a better understanding of whether our expectations will be actually translated into clinical reality. Among the many promising drugs, there will undoubtedly be those that do not justify the current hopes.

Key words: castration-resistant prostate cancer (CRPC), poly (ADP-ribose) -polymerase inhibitors, olaparib, velparib, abiraterone,

For citation: Pavlov A.Yu., Gafanov R.A., Kravtsov I.B., Fastovets S.V. PARP inhibitors - a new direction in the treatment of prostate cancer // RMJ. 2017. № 16. P. 1172–1174.

Рак предстательной железы (РПЖ) является наиболее распространенной формой злокачественных новообразований у мужчин [1, 2]. Несмотря на значительные успехи в лечении больных на поздних стадиях заболевания, сохраняются проблемы в отношении оптимального лечения как гормоночувствительного, так кастрационно-резистентного РПЖ (КРРПЖ). Данные исследований CHAARTED и STAMPEDE [3, 4] подтвердили преимущество ранней терапии доцетакселом в комбинации с андрогенной депривацией. Медиана общей выживаемости в этих исследованиях увеличилась на 10–14 мес. по сравнению с показателями традиционной «стандартной медицинской помощи». Эти результаты меняют парадигму лечения при метастатическом гормоночувствительном РПЖ. Подобные преимущества в безрецидивной выживаемости были продемонстрированы в исследовании GETUG-15 [5], хотя разница в общей выживаемости не достигла статистической значимости. В более поздних стадиях заболевания, а именно при развитии кастрационной резистентности назначение доцетаксела, антиандрогенов второго поколения (абиратерон, энзалутамид), радия-223, кабазитаксела, сипулеуцела является эффективной стратегией для контроля симптомов и увеличения выживаемости [6–8].

Помимо общего клинико-патологического алгоритма определения риска для локализованного РПЖ [9] считается, что общепринятые факторы риска могут быть использованы и при метастатической стадии заболевания, и имеется несколько инструментов для индивидуального прогнозирования эффекта лечения. Некоторые авторы подтверждают возможность реализовать принципы прецизионной медицины в отношении метастатического РПЖ [10]. Разумное сравнение может быть сделано с раком молочной железы (РМЖ), наиболее распространенным гормоночувствительным злокачественным заболеванием у женщин. При РМЖ панель опухолевых биомаркеров (рецептор человеческого эпидермального фактора роста 2 [HER2], рецептор эстрогена, рецептор прогестерона) уже давно установлена в рутинной практике и используется для выбора индивидуальной гормональной и/или анти-HER2 таргетной терапии [11].

Недавние исследования общегеномного анализа помогли создать карту генетических изменений при метастатическом РПЖ и выявили значительное меньшинство пациентов с врожденными и приобретенными изменениями в

генах, контролирующих механизм репарации ДНК [12]. Более широкое понимание молекулярного «подтипа дефекта репарации ДНК» и других подтипов при метастатическом РПЖ может сформировать потенциальную основу персонализированной «целенаправленной» медицины [13]. В недавнем исследовании в 23% случаев при метастатическом РПЖ были определены скрытые aberrации в BRCA1/2 и ATM, которые, как известно, являются ключевыми генами в репарации ДНК, а у 8% пациентов выявлены врожденные мутации в этих генах [10].

В отношении опухолей с дефектом репарации ДНК теоретически возможным подходом является использование ингибиторов поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP), которая представляет собой фермент [10]. PARP играет многофункциональную роль во многих клеточных процессах, включая репликацию ДНК, репарацию, рекомбинацию, генную транскрипцию, клеточную пролиферацию и гибель. Благодаря своей роли в стабилизации генома, PARP функционирует как кофактор, препятствующий старению и подавляющий канцерогенез [14].

Недавние исследования при других видах злокачественных новообразований, таких как РМЖ [15–18], немелкоклеточный рак легкого [19] и рак яичников [18, 20–23], показывают, что оральные ингибиторы PARP могут быть использованы в качестве монотерапии или в комбинации с лекарственным лечением, хотя данные об эффективности до сих пор неоднозначны. Есть обнадеживающие сведения о реакции опухоли и прогностическом улучшении чувствительности к препаратам на основе платины на поздних стадиях рака яичников с BRCA1/2 мутацией или при других признаках aberrантных гомологичных путей рекомбинации [18, 20–23]. С другой стороны, исследованию III фазы у больных тройным негативным РМЖ, которое было направлено на подтверждение данных II фазы, не удалось достичь своих ранних конечных точек эффективности, и оно было досрочно прекращено [16]. Важно отметить, что статус BRCA1/2 был недоступен в этом исследовании. Взятые вместе исследования РМЖ и рака яичников показывают, что ингибирование PARP осуществимо, но только у пациентов с соответствующим статусом биомаркеров.

В клиническое исследование II фазы было включено 50 пациентов с КРРПЖ [24]. Свежая биопсийная ткань пациентов подвергалась секвенированию с целью обнаруже-

ния опухолевых клеток с дефектами генов, контролирующей репарацию ДНК. Все пациенты получали олапариб, пероральный ингибитор PARP. Дозировка и профиль безопасности для этого агента были установлены ранее в I фазе исследования [25]. Из 16 пациентов, подтвержденных как биомаркер-положительные (т. е. с выявленным одним или несколькими изменениями в генах репарации ДНК, в т. ч. BRCA1/2, ATM, генах синдрома Фанкони, или CHEK2), у 14 отмечен объективный ответ опухоли. Медиана выживаемости без прогрессирования заболевания в этой подгруппе пациентов составила 9,8 мес., а медиана общей выживаемости достигла 13,8 мес., у биомаркер-отрицательных пациентов – 2,7 мес. и 7,5 мес. соответственно. Если учесть, что это были третья и последующая линии терапии (т. е. поздние стадии заболевания с эффектами множественной лекарственной устойчивости после химиотерапии и нескольких линий антиандрогенов), эти показатели выживаемости впечатляют. Тем не менее это было однорукое исследование, в котором данные по выживаемости не были первичной целью. До тех пор пока II и III фазы крупных рандомизированных исследований не будут завершены, необходима осторожная интерпретация полученных в них данных.

В рандомизированном исследовании II фазы (NCI 9012) пациенты были распределены на 2 группы. Первая группа получает ингибитор PARP велипариб в комбинации с абиратероном, контрольная – абиратерон в монорежиме. По всей видимости, PARP принимает участие в формировании слитого гена из гена фактора транскрипции суперсемейства ETS и андрогенчувствительного гена TMPRSS2. Из этих так называемых слитых генов ETS наиболее часто упоминаемым примером может служить TMPRSS2-ERG, который присутствует в 50–60% опухолей предстательной железы [26]. Следовательно, эти «две границы» прецизионной обработки против PARP и андрогенной оси регуляции являются биологически значимыми. В дополнение к анализу состояния слитого ETS группа генов репарации ДНК будет оценена, и потенциальные биомаркеры для комбинированной PARP/антиандрогенной терапии будут выявлены в исследовании данной популяции из 148 пациентов с КРПЖ.

Поиск новых стратегий, направленных на повышение эффективности лечения, подчеркивает важность отбора пациентов, т. к. мы приближаемся к эпохе персонифицированной терапии. Несмотря на это, до конца не определена роль ингибиторов PARP для лечения метастатического РПЖ, уроки, извлеченные из лечения других видов злокачественных новообразований, а также из недавно проведенного исследования II фазы Матео и др., позволяют предположить, что собственно молекулярное профилирование имеет решающее значение в вопросе выбора PARP-таргетной терапии. Кроме того, остаются невыясненными важные вопросы относительно оптимальной последовательности и возможных комбинаций методов лечения метастатического РПЖ в эту новую эру ранней химиотерапии доцетакселом, новых антиандрогенов, изотопов или иммуномодулирующего лечения. Проблему анализа свежей биопсии опухоли в некоторых случаях и задержки в получении результатов молекулярного профилирования необходимо решить, и эта стратегия должна быть направлена на более широкую популяцию пациентов в существующих условиях.

Ингибирование PARP является одним из наиболее перспективных подходов к «точной терапии». В течение следующих нескольких лет текущие клинические исследования должны дать ответ, насколько оправданы наши ожи-

дания от новых разработок и надежды на применение результатов в клинической реальности. Среди многочисленных перспективных препаратов, несомненно, окажутся и те, которые разочаруют, но будем оптимистами в нашем поиске на пути к ингибиторам PARP.

Литература

1. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2016 // *CA Cancer J Clin.* 2016. Vol. 66. P. 7–30.
2. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2012: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. <http://globocan.iarc.fr/>. Accessed April 12, 2016.
3. Sweeney C.J., Chen Y.H., Carducci M. et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer // *N Engl J Med.* 2015. Vol. 373. P. 737–746.
4. James N.D., Sydes M.R., Clarke N.W. et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial // *Lancet.* 2015. Vol. 387. P. 1163–1177.
5. Fizazi K., Faviere L., Lesaunier F. et al. Androgen deprivation therapy plus docetaxel and estramustine versus androgen deprivation therapy alone for high-risk localised prostate cancer (GETUG 12): a phase 3 randomised controlled trial // *Lancet Oncol.* 2015. Vol. 16. P. 787–794.
6. Ruch J.M., Hussain M.H. Evolving therapeutic paradigms for advanced prostate cancer // *Oncology (Williston Park).* 2011. Vol. 25. P. 496–504, 508.
7. Гафанов Р.А. Гормональная и химиотерапия у больных гормоночувствительным раком предстательной железы // *Онкоурология.* 2016. Т. 12(1). С. 63–68 [Gafanov R.A. Gormonal'naya i himioterapiya u bol'nyh gormonochuvstvitel'nyh rakom predstatel'noj zhelezy // *Onkourologiya.* 2016. T. 12(1). S. 63–68 (in Russian)]. doi:10.17650/1726-9776-2016-12-1-63-68.
8. Павлов А.Ю., Гафанов Р.А., Цыбульский А.Д. и др. Современная стратегия лекарственной терапии метастатического и кастрационно-резистентного рака предстательной железы // *PMЖ.* 2016. №8. С. 476–479 [Pavlov A.Yu., Gafanov R.A., Cybul'skij A.D. i dr. Sovremennaya strategiya lekarstvennoj terapii metastaticheskogo i kastratsionno-rezistentnogo raka predstatel'noj zhelezy // *RMZH.* 2016. №8. S. 476–479 (in Russian)].
9. Parker C., Gillissen S., Heidenreich A. et al. Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // *Ann Oncol.* 2015. Vol. 26. P. v69–v77.
10. Palmos P.L., Hussain M.H. Targeting PARP in prostate cancer: novelty, pitfalls, and promise // *Oncology (Williston Park).* 2016. Vol. 30. P. 377–385.
11. Cardoso F., Costa A., Norton L. et al. ESO-ESMO 2nd International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC2) // *Ann Oncol.* 2014. Vol. 25. P. 1871–1888.
12. Robinson D., Van Allen E.M., Wu Y.M. et al. Integrative clinical genomics of advanced prostate cancer // *Cell.* 2015. Vol. 161. P. 1215–1228.
13. Khemlina G., Ikeda S., Kurzrock R. Molecular landscape of prostate cancer: implications for current clinical trials // *Cancer Treat Rev.* 2015. Vol. 41. P. 761–766.
14. Deshmukh D., Qiu Y. Role of PARP-1 in prostate cancer // *Am J Clin Exp Urol.* 2015. Vol. 3. P. 1–12.
15. Kaufman B., Shapira-Frommer R., Schmutzler R.K. et al. Olaparib monotherapy in patients with advanced cancer and a germline BRCA1/2 mutation // *J Clin Oncol.* 2015. Vol. 33. P. 244–250.
16. O'Shaughnessy J., Schwartzberg L., Danso M.A. et al. Phase III study of iniparib plus gemcitabine and carboplatin versus gemcitabine and carboplatin in patients with metastatic triple-negative breast cancer // *J Clin Oncol.* 2014. Vol. 32. P. 3840–3847.
17. Telli M.L., Jensen K.C., Vinayak S. et al. Phase II study of gemcitabine, carboplatin, and iniparib as neoadjuvant therapy for triple-negative and BRCA1/2 mutation-associated breast cancer with assessment of a tumor-based measure of genomic instability: PRECOG 0105 // *J Clin Oncol.* 2015. Vol. 33. P. 1895–1901.
18. Gelmon K.A., Tischkowitz M., Mackay H. et al. Olaparib in patients with recurrent high-grade serous or poorly differentiated ovarian carcinoma or triple-negative breast cancer: a phase 2, multicentre, open-label, non-randomised study // *Lancet Oncol.* 2011. Vol. 12. P. 852–861.
19. Novello S., Besse B., Felip E. et al. A phase II randomized study evaluating the addition of iniparib to gemcitabine plus cisplatin as first-line therapy for metastatic non-small-cell lung cancer // *Ann Oncol.* 2014. Vol. 25. P. 2156–2162.
20. Ledermann J., Harter P., Gourley C. et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer // *N Engl J Med.* 2012. Vol. 366. P. 1382–1392.
21. Kaye S.B., Lubinski J., Matulonis U. et al. Phase II, open-label, randomized, multicenter study comparing the efficacy and safety of olaparib, a poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor, and pegylated liposomal doxorubicin in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and recurrent ovarian cancer // *J Clin Oncol.* 2012. Vol. 30. P. 372–379.
22. Mukhopadhyay A., Plummer E.R., Elattar A. et al. Clinicopathological features of homologous recombination-deficient epithelial ovarian cancers: sensitivity to PARP inhibitors, platinum, and survival // *Cancer Res.* 2012. Vol. 72. P. 5675–5682.
23. Audeh M.W., Carmichael J., Penson R.T. et al. Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and recurrent ovarian cancer: a proof-of-concept trial // *Lancet.* 2010. Vol. 376. P. 245–251.
24. Mateo J., Carreira S., Sandhu S. et al. DNA-repair defects and olaparib in metastatic prostate cancer // *N Engl J Med.* 2015. Vol. 373. P. 1697–1708.
25. Fong F.C., Boss D.S., Yap T.A. et al. Inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase in tumors from BRCA mutation carriers // *N Engl J Med.* 2009. Vol. 361. P. 123–134.
26. Kumar-Sinha C., Tomlins S.A., Chinnayian A.M. Recurrent gene fusions in prostate cancer // *Nat Rev Cancer.* 2008. Vol. 8. P. 497–511.