

Москва, 20 мая 2016 г.

Резолюция по итогам Совещания экспертов по лечению кастрационно-резистентного рака предстательной железы

Итоги обсуждения вопросов лечения метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы (мКРРПЖ) и определения места препарата энзалутамид в лечении пациентов с мКРРПЖ

Группа экспертов в области диагностики и лечения рака предстательной железы (РПЖ) обсудила ряд актуальных проблем, касающихся современных подходов к лечению метастатического кастрационно-резистентного РПЖ (мКРРПЖ) на основании данных проведенных исследований и собственного клинического опыта.

Эпидемиология РПЖ

В структуре онкологической заболеваемости мужчин в России по состоянию на 2014 г. РПЖ занимает 2-е место (37 186 новых случаев). Среднегодовой прирост заболеваемости составляет 7,11 %, при этом за период с 2004 по 2014 г. — 116,68 %, что выводит данную опухоль на 1-е место по темпам прироста заболеваемости среди всех злокачественных новообразований у мужчин.

Причины развития кастрационной резистентности при раке предстательной железы

Поддержание функции и рост нормальной предстательной железы и ее злокачественной опухоли зависят от пути передачи сигналов с андрогенных рецепторов (АР). Андроген-депривационная терапия (АДТ) снижает уровень циркулирующего тестостерона на 90–95 %, косвенно препятствуя последующей активации АР, сигнальной трансдукции и модуляции генов. Это первоначально тормозит прогрессирование опухоли. Несмотря на проводимую АДТ, опухоль может прогрессировать. В этой ситуации АР являются ключевым фактором опухолевой прогрессии. При кастрационно-резистентном РПЖ биологические изменения, лежащие в основе прогрессирования злокачественного новообразования, повторно активируют передачу сигналов с АР, что приводит к стимулированию опухолевой прогрессии несмотря на кастрационные уровни тестостерона.

Механизм действия препарата энзалутамид

Препарат энзалутамид является ингибитором передачи сигналов с АР, таргетно блокируя 3 этапа пути передачи:

- блокирует связывание андрогенов с АР;
- тормозит транслокацию АР в ядро;
- нарушает связывание ДНК, предотвращая модуляцию генной транскрипции.

Клинические исследования препарата энзалутамид

В исследовании III фазы PREVAIL у пациентов с мКРРПЖ до проведения химиотерапии энзалутамид продемонстрировал достоверное увеличение общей выживаемости по сравнению с плацебо: медиана составила 35,3 и 31,3 мес соответственно — увеличение на 4 мес (отношение рисков (ОР) 0,77; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,67–0,88; $p < 0,0002$). Таким образом, энзалутамид достоверно снижает риск смерти на 23 % по сравнению с плацебо у пациентов с мКРРПЖ до проведения химиотерапии. При этом прием энзалутамида приводит к отсрочке химиотерапии на 17,2 мес по сравнению с плацебо: медиана составила 28,0 и 10,8 мес соответственно (ОР 0,35; 95 % ДИ 0,3–0,4; $p < 0,001$).

В исследовании III фазы AFFIRM у пациентов с мКРРПЖ после проведения химиотерапии энзалутамид также продемонстрировал достоверное увеличение общей выживаемости по сравнению с плацебо: медиана составила 18,4 мес для энзалутамида по сравнению с 13,6 мес для плацебо — увеличение на 4,8 мес (ОР 0,63; 95 % ДИ 0,53–0,75; $p < 0,001$). Таким образом, энзалутамид достоверно снижает риск смерти на 37 % по сравнению с плацебо у пациентов с мКРРПЖ после проведения химиотерапии.

Энзалутамид включен в международные рекомендации

FDA (Управление по контролю качества пищевых продуктов и медикаментов США) и ЕМА (Европей-

ское медицинское агентство) одобрили препарат энзалутамид в качестве перорального средства, применяемого 1 раз в сутки в дозировке 160 мг для лечения пациентов с мКРРПЖ. Согласно рекомендациям международных ассоциаций (EAU, NCCN, AUA, ASCO, ESMO, NICE), основанным на систематическом анализе клинических исследований, энзалутамид следует назначать пациентам с прогрессирующим мКРРПЖ на фоне АДТ или при неэффективности цитотоксической химиотерапии на основе доцетаксела (уровень достоверности 1a).

Энзалутамид зарегистрирован в России в 2016 г., что позволяет включить данный препарат в национальные руководства по лечению пациентов с РПЖ.

В связи с вышеуказанным участники экспертного совета считают целесообразным:

1. Обеспечение мультидисциплинарного подхода к лечению пациентов с мКРРПЖ.

2. Обоснованное применение препарата энзалутамид у пациентов с мКРРПЖ с возможностью использования как до, так и после химиотерапии.

3. Рекомендовать включение лекарственного средства энзалутамид в Перечень жизненно необхо-

димых важнейших лекарственных препаратов и Перечень обеспечения необходимыми лекарственными средствами, что будет способствовать реализации государственной политики по охране здоровья граждан, внедрению в медицинскую практику эффективных и современных методов лечения, оптимизации эффективности расходов бюджетных средств на лечение онкологических заболеваний.

Председатели:

*проф. Б.Я. Алексеев, проф. В.Б. Матвеев,
проф. И.Г. Русаков, д.м.н. М.И. Волкова*

Участники:

*проф. О.Б. Карякин, проф. Л.В. Болотина,
проф. Г.П. Колесников, к.м.н. Е.И. Копыльцов,
к.м.н. Б.Ш. Камолов, к.м.н. К.М. Нюшко,
проф. В.А. Атдуев, д.м.н. П.А. Карнаух,
к.м.н. Р.В. Смирнов, к.м.н. О.Г. Тоначева,
к.м.н. Д.В. Тевс, к.м.н. А.А. Измайлов,
к.м.н. А.В. Говоров, к.м.н. Р.А. Гафанов,
к.м.н. С.В. Мишугин, к.м.н. А.О. Карякин*

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2016.
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2014 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2015.
3. Ryan C.J., Tindall D.J. Androgen receptor rediscovered: The new biology and targeting the androgen receptor therapeutically. *J Clin Oncol* 2011;29(27):3651–8.
4. 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.
5. Scher H.I., Fizazi K., Saad F. et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012;367(13):1187–91.
6. Beer T.M., Armstrong A.J., Rathkopf D.E. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 2014;371(5):424–33.
7. Yap T.A., Zivi A., Omlin A., de Bono J.S. The changing therapeutic landscape of castration-resistant prostate cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2011;8(10):597–610.
8. Beltran H., Beer T.M., Carducci M.A. et al. New therapies for castration-resistant prostate cancer: efficacy and safety. *Eur Urol* 2011;60(2):279–90.