

© Тимоти А. Йап, Чарльз Свантон, Йохан С. де Боно, 2012
УДК 616.65-006.6-07-08-084

Тимоти А. Йап^{1,2}

Чарльз Свантон³

Йохан С. де Боно^{1,2}

¹ Отдел разработки лекарственных средств, Королевская больница им. Марседена Национального фонда здравоохранения, Соединённое Королевство

² Отдел клинических исследований, Саттонский институт исследований раковых заболеваний, Соединённое Королевство

³ Лаборатория внедрения терапевтических средств против рака, Лондонский исследовательский институт раковых заболеваний, Соединённое Королевство

Персонализация профилактики и лечения рака предстательной железы: есть ли на горизонте клинически апробированные маркеры?*

Рак предстательной железы остается самым распространенным злокачественным заболеванием у мужчин и второй по значимости причиной мужской смертности от раковых заболеваний. Смерть от этой опухоли неизменно является результатом развития резистентности к андрогенной депривации. Углубление понимания биологии рака простаты ознаменовало наступление новой эры в разработке противораковых препаратов, и в клинику поступает все больше новых средств лечения этого вида рака, резистентного к кастрации. К их числу относятся кабазитаксел, вакцина сипулейцел-Т, ингибитор цитохрома *CYP17* абиратерон, новый антагонист рецепторов андрогенов *MVD-3100* и радионуклид альфарадин. По мере расширения диапазона противоопухолевых средств, лечение и терапевтический профиль рака простаты претерпели трансформацию. В данном обзоре обсуждаются стратегии профилактики и персонализации лечения рака простаты с особым вниманием к разработке предсказательных и промежуточных (косвенных) маркеров результатов лечения, а также к новым схемам клинических испытаний, которые должны сыграть решающую роль в оптимизации разработки таких противораковых средств.

Ключевые слова: рак предстательной железы, косвенные биомаркеры результатов лечения, новые схемы клинических испытаний, предиктивная диагностика, целенаправленная профилактика, персонализированное лечение

Рак предстательной железы является самым распространенным злокачественным заболеванием у мужчин и второй по значимости, после рака легких, причиной мужской смертности от раковых заболеваний [1]. Хотя это заболевание потенциально излечимо локальными мерами в пределах самой предстательной железы, примерно у 33 % пациентов развивается резистентность к местному лечению и, в конце концов, появляется неизлечимый метастатический рак. Смертность от этого заболевания обычно является результатом резистентности к лечению андрогенной депривацией и развития рака простаты, резистентного к кастрации (РПРК). Молекулярная этиология развития рака простаты, резистентности к лечению все еще не вполне понятны. Уже проведенные и все еще проводимые исследования страдают неадекватностью доклинических моделей и методов получения ткани простаты [2].

Новые стратегии при резистентном к кастрации раке предстательной железы

Преимущества стратегий, разработанные для противодействия резистентности к лечению андрогенной депривацией, остаются скромными. Фактически, до 2010 г. только химиотерапия доцетакселом улучшала общую выживаемость больных с РПРК при сравнении с лечением митоксантроном [3]. Однако в связи с недавними разработками в области химиотерапевтических средств и лекарств направленного действия, лечение рака простаты переживает новый подъем, и в клинику поступают все новые препараты против РПРК. Самыми перспективными выглядят новый таксан кабазитаксел (Jevtana, Sanofi-Aventis) [4], вакцина сипулейцел-Т (Provenge; Dendreon) [5], ингибитор цитохрома *CYP17* абиратерон (Zytiga; Ortho Biotech) [6], новый антагонист рецепторов андрогенов *MDV-3100* (Medivation/Astellas) [7] и радионуклид альфарадин (радий-223, Algeta/Bayer Pharma AG), *таблица* [3].

Сейчас критически важно, чтобы эти новые лекарства применяли при лечении РПРК должным образом для максимизации пользы

*Yap et al. The EPMA Journal 2012, 3:3
www.epmajournal.com/content/3/1/3
Йохан С. де Боно
e-mail: johann.de-bono@irc.ac.uk

Ключевые клинические испытания, относящиеся к раку простаты, резистентному к кастрации

Лекарство	Фаза	Число пациентов	ДОЛ по ПСА > 50 %	Медиана ОВ, месяцы	Медиана ВДП, месяцы	Примечание
Преднизон + доцетаксел в сравнении с доцетакселом и с митоксантроном + преднизон	I	1,006 (без ранее проведенной ХТ)	45 % против 48 % против 32 %	18,9 против 17,4 против 16,5	ДН	Доцетаксел одобрен как средство первого выбора при лечении РПРК
Сипулейцел-Т в сравнении с плацебо	—	512 (без ранее проведенной ХТ)	2,6 % против 1,3 %	25,8 против 21,7	3,7 против 3,6 (ВДРП)	Сипулейцел-Т одобрен для лечения пациентов, не проходивших ХТ, с асимптоматическим или имеющим слабые симптомы РПРК
Преднизон + абиратерон в сравнении с преднизон + плацебо	—	1,195 (после ХТ)	29,1 % против 5,5 %	14,8 против 10,9	5,6 против 3,6	Абиратерон одобрен для использования после доцетаксела
Преднизон + кабазитаксел в сравнении с преднизон + митоксантроном	—	755 (после ХТ)	39,2 % против 17,8 % (общий ДОЛ по ПСА)	15,1 против 12,7	2,8 против 1,4	Кабазитаксел представляет собой новое стандартное средство лечения первого выбора
MDV 3100 в сравнении с плацебо	—	1 199 (промежуточный анализ проведен после 520 значимых событий)	ДН	18,4 против 13,6 (снижение риска смерти на 37 %)	ДН	Промежуточный анализ
Альфарадин в сравнении с плацебо	III	922	ДН	14 против 11,2	ДН	Промежуточный анализ

Примечание. До 2010 г. только химиотерапия доцетакселом улучшала, в сравнении с митоксантроном, выживаемость больных РПРК. С тех пор для сипулейцела-Т, абиратерона, кабазитаксела, MDV 3100 и альфарадина было продемонстрировано соответствие главным контрольным точкам на фазе III клинических испытаний. Эти новые терапевтические средства получили или вскоре получат законодательные санкции на применение. РПРК – рак простаты, резистентный к кастрации; ХТ – химиотерапия; ДН – данных нет; ОВ – общая выживаемость; ВВП – выживаемость без прогрессии; ПСА – простатспецифический антиген; ДОЛ – доля ответивших на лечение; ВДП – время до прогрессии; ВДРП – время до рентгенологической прогрессии

для больных, страдающих от далеко зашедшего рака простаты, при минимальных токсических эффектах и затратах. Таким образом, поиски биомаркеров и средств диагностики для скрининга на рак простаты, а также разработка предиктивных промежуточных (косвенных) и прямых маркеров результатов лечения и новых схем клинических испытаний должны сыграть решающую роль в оптимизации новых средств лечения РПРК, имеющих молекулярную направленность [3].

В этом обзоре обсуждаются стратегии профилактики и персонализации лечения рака простаты с особым вниманием к разработке предсказательных косвенных и прямых маркеров результатов лечения, а также к новым схемам клинических испытаний, которые должны сыграть решающую роль в оптимизации разработки таких противораковых средств.

Стратегии скрининга при раке предстательной железы

Диагностирование рака простаты и заболеваемость им в последние десятилетия повысились, отчасти по причине растущего использования простатспецифического антигена (ПСА) в качестве средства скрининга [8]. Это привело к повышению частоты выявления локализованных опухолей простаты, которые, по большей части, слабо трансформированы и невелики. В историческом плане, исследования с применением аутопсии показали, что несущественные раковые опухоли простаты весьма обычны, особенно у пожилых. По оценкам, распространенность опухолей простаты у мужчин 55–70 лет составляет около 6 %, и в течение 7 лет наблюдения рак простаты диагностировали у 24 % пациентов в контрольной группе и у 18 % при лечении [9]. Хотя все опухоли простаты неизбежно прогрессируют, некоторые делают

это так медленно, что, в действительности, не приводят к клинически значимым последствиям. В таких случаях при ранней диагностике и вмешательствах в связи с раком простаты необходимо взвешивать соотношение риска и пользы. Следует учитывать риск операционных осложнений и длительных последствий операции, таких как недержание мочи и импотенция. Напротив, для мужчин с агрессивным раком простаты более активный подход к их болезни дает определенные преимущества. В результате сильного варьирования потенциальной агрессивности рака простаты и по причине неспецифичности ПСА как его маркера, целесообразность скрининга с использованием ПСА является предметом сильных разногласий.

Испытания скрининга на рак предстательной железы

В двух недавних крупных рандомизированных испытаниях скрининга на рак простаты, опубликованных в *New England Journal of Medicine*, было показано, что смертность в связи с раком простаты относительно невелика в первые 10 лет после выявления опухоли при скрининге и что для предотвращения одного случая смерти от рака простаты надо выявить его у 48 мужчин [10, 11]. Испытания, проведенные в США, не продемонстрировали преимуществ скрининга в смысле смертности, а проведенные в Европе показали, что небольшое снижение смертности от рака простаты связано с агрессивным лечением большого числа больных, из которых реальную пользу получают лишь немногие. Важно отметить, что, по оценкам, для предотвращения единственной смерти от рака простаты надо потратить на скрининг и профилактические меры до 5,2 млн долларов США.

Указания Рабочей группы США по профилактическим службам

Основываясь на этих данных и на результатах других ключевых клинических испытаний, Рабочая группа США по профилактическим службам (U.S. Preventative Services Task Force, USPSTF) недавно выпустила руководство, в котором рекомендовано отказаться от скрининга на рак простаты при использовании ПСА в отсутствие симптомов [12]. USPSTF признает существование данных, что такой скрининг выявляет большое число случаев асимптоматического рака простаты. Хотя в большинстве таких случаев бессимптомные опухоли отвечают гистологическим критериям рака простаты, они либо не прогрессируют, либо являются настолько безобидными, что не должны влиять

на смертность. Ввиду всего этого ясно, что для выявления потенциально агрессивных опухолей простаты требуются более совершенные маркеры и диагностические средства.

Новая эра в лечении РПРК

Углубление понимания биологии РПРК ознаменовало наступление новой эры в разработке противораковых препаратов молекулярной направленности, и некоторые новые средства лечения РПРК недавно дошли до клинического применения (см. таблицу). Теперь критическое значение имеет правильность применения новых лекарств, таких как абиратерон [6], MDV-3100 [7], кабазитаксел [4], сипулейцел-Т [6] и альфарадин [3], которое максимизировало бы пользу для больных, страдающих от РПРК. Таким образом, критическое значение для оптимальной разработки целенаправленных противораковых средств теперь имеют разработка предиктивных косвенных и прямых биомаркеров результатов лечения и внедрение новых схем проведения клинических испытаний.

Предиктивные биомаркеры рака предстательной железы

В случае гетерогенного заболевания, такого как РПРК, для тонкой настройки реакций пациентов на терапевтические средства избирательно направленного действия важно рационально выбирать подходящие популяции больных. Мы считаем, что для оптимизации разработки терапевтических средств направленного действия необходимо применять биомаркеры, которые являются предиктивными и позволяют обогащать популяции, отобранные для лечения, определенными фенотипами или генотипами. Часто цитируемым примером является слитный ген *TMPRSS2-ETS*, который в будущем, возможно, сделает реальным предсказание реакций пациентов с РПРК на новые лекарства, такие как абиратерон [13].

Слитный ген TMPRSS2-ETS при РПРК

Среди онкогенов, которые чаще всего экспрессированы на повышенном уровне при раке простаты, значится ген *ERG* (примерно 72 % случаев), относящийся к семейству *ETS* [14]. Показано, что при раке простаты *ERG* может быть слитным с геном *TMPRSS2*, который кодирует сериновую протеазу, секретрируемую эпителиальными клетками простаты в ответ на действие андрогенов [15]. Эта генная перестройка приводит к слитному транскрипту *TMPRSS2-ETS*, через который *ERG* экспрессируется на повышенном уровне – сначала под

контролем андрогенов, осуществляемым через рецепторы андрогенов, но на поздних стадиях контроль со стороны андрогенов теряется. Как оказалось, активация этого пути может играть центральную роль при канцерогенезе в простате [16, 17]. Недавние клинические исследования по оценке абиратерона показали, что присутствие генной перестройки с участием *ERG* коррелирует со степенью снижения ПСА после лечения абиратероном ($p=0,007$) [13]. Эту связь сейчас проверяют в проспективном исследовании на фазе III клинических испытаний, и результаты ожидаются с нетерпением.

Косвенные биомаркеры результатов лечения рака предстательной железы

Еще одной большой проблемой, которой необходимо срочно заняться для персонализации лечения рака простаты, является поиск и разработка аналитически апробированных и клинически оправданных косвенных маркеров результатов лечения или суррогатных маркеров клинических преимуществ.

Острая необходимость в апробированных косвенных биомаркерах лечения РПРК

Необходимость в косвенных биомаркерах результатов лечения на поздних фазах клинических испытаний обусловлена несколькими аспектами клинического поведения рака простаты. Во-первых, измерение первичной опухоли в простате при общепринятых способах визуализации может быть неточным. Вдобавок, рак простаты часто приводит к метастазам в кость, а не к поражению висцеральных органов, которое можно легко и точно оценить общепринятыми радиологическими методами. Напротив, поражение кости трудно оценить количественно, а оценки патологических изменений на скалах кости ненадежны.

Хотя у части пациентов болезнь поддается количественной оценке и испытания можно ограничить участием только таких пациентов, наличие определяемого поражения висцеральных органов обычно связано с более агрессивным фенотипом опухоли и худшим прогнозом. Поэтому выбор пациентов с поддающейся оценке болезнью для этих испытаний может привести к смещению результатов и ограничить их экстраполяцию на общую популяцию больных раком простаты. По этой причине измерения опухоли трудно использовать для предсказания клинических преимуществ в клинических испытаниях.

ПСА не является подтвержденным биомаркером промежуточных результатов лечения

ПСА не специфичен для рака простаты, он может присутствовать в миллионы раз более высоких концентрациях в секрете простаты, и его утечка может сказываться на результатах его определения у пациентов. Вдобавок, сейчас признано, что экспрессия гена ПСА является результатом транскрипционной активности рецепторов андрогенов, и ее изменение может приводить к снижению уровней ПСА, но не к замедлению роста опухоли.

Хотя изменения уровня ПСА достоверно коррелируют с выживаемостью, они не являются надежным косвенным показателем выживаемости. Это было показано в испытании TAX-327 на трех группах пациентов с поздними стадиями РПРК, получавших доцетаксел в сочетании с преднизолоном в течение трех недель или одной недели при сравнении с митоксантроном в сочетании с преднизолоном [18]. В этом исследовании преимущества по выживаемости больных у доцетаксела над митоксантроном были выявлены на сроке 3 нед ($p < 0,01$), но не на сроке 1 нед. Однако оба режима приема доцетаксела приводили к одинаковому снижению ПСА (оно превысило 50% у 45% и 48% пациентов, принимавших доцетаксел в течение 3 нед и 1 нед, соответственно, и у 32% у пациентов, принимавших митоксантрон). На основании этих данных был сделан вывод, что снижение ПСА более чем на 50% не является суррогатным маркером общей выживаемости больных или пользы для них.

Ретроспективный анализ данных нескольких рандомизированных клинических испытаний антиандрогена бикалутамида также показал, что ПСА не является надежным косвенным показателем при далеко зашедшем раке простаты [19]. Эти данные свидетельствуют о том, что оптимальными проверенными конечными показателями для таких исследований [20] остаются общая выживаемость и качество жизни больных. Для пациентов с прогрессирующим раком простаты при уровнях тестостерона, соответствующих кастрации, Рабочая группа по клиническим испытаниям при раке простаты (PCWG2) рекомендует, чтобы при выборе оснований для принятия решений о переходе от фазы II к фазе III в испытании [21] делался акцент на сроках до наступления значимых событий, таких как отсутствие прогрессии.

Важно отметить, что выживаемость без прогрессии (ВБП) является плохим косвенным показателем общей выживаемости при раке простаты: ее корреляция с общей выживаемостью, в лучшем случае, умеренная (0,4 для ВБП по радиологическим показателем и 0,33 для ВБП по ПСА).

Конечные клинические показатели при раке предстательной железы

Из-за необходимости определять общую выживаемость в качестве основного конечного показателя, фаза III клинических испытаний новых лекарственных средств против рака простаты обычно включает большие когорты пациентов, которые отслеживаются в течение длительного времени. Это задерживает анализ и публикацию результатов испытаний и доступность обоснований уровня I для признания лекарственного средства способным улучшить лечение больных. Замена общей выживаемости (истинный конечный показатель) промежуточными косвенными показателями, которые аккуратно отражают преимущества нового средства лечения, может ускорить разработку лекарственного средства [22]. Такие суррогатные биомаркеры можно проверять раньше и чаще и, тем самым, ускорять ход лечения. Необходимость ускорять разработку онкологических лекарственных средств отражается в изменениях правил одобрения противораковых препаратов. Эти правила теперь допускают ускоренное одобрение, если клинические испытания показывают, что новый противоопухолевый препарат влияет на суррогатные маркеры так, что это делает «достаточно вероятным» наличие клинических преимуществ на основании иных показателей, чем выживаемость.

Такие изменения в регламенте отражают возрастающее общественное давление в сторону ускоренного одобрения новых перспективных средств лечения, имеющих молекулярную направленность, которые стали возможными благодаря углублению знаний о молекулярной биологии рака простаты. Острая необходимость в разработке новых показателей для испытаний на больных раком простаты привела в 2004 г. Управление США по пищевым и медицинским продуктам (FDA) к проведению публичного обсуждения этого вопроса [23]. Дискуссии показали, что для лечения далеко зашедшего рака простаты остро необходимы новые апробированные биомаркеры, признаваемые как «истинные» суррогатные показатели клинических преимуществ.

Наличие нескольких противоопухолевых препаратов, недавно одобренных для применения при РПРК, и многочисленных других, еще находящихся в разработке, все больше затрудняет демонстрацию улучшения выживаемости такими препаратами, поскольку пересечение их эффектов с существующими успешно действующими лекарствами может смещать результаты определения выживаемости [3, 24]. Это может потребовать более обширных, дорогостоящих и длительных исследований [3]. Таким образом, сохраняется насущная и неудовлетворенная потребность в косвенных биомаркерах выживаемости при РПРК, особенно ввиду того, что общепринятые методы, например выявление изменения в сканах костной ткани, трудно интерпретировать, а изменения уровней ПСА не являются признаками выживаемости [21].

Поскольку уровень ПСА не является подтвержденным биомаркером противоопухолевого ответа организма, существует острая необходимость в разработке новых косвенных биомаркеров конечного результата, к числу которых может относиться подсчет циркулирующих опухолевых клеток (ЦОК).

Персонализация лечения рака предстательной железы на основе подсчета циркулирующих опухолевых клеток

Изменения в числе ЦОК относительно исходного уровня во время лечения сейчас признаются в качестве прогностического показателя у больных с метастатическими опухолями молочной железы, простаты, прямой и ободочной кишки [25–27]. Такой подсчет реален благодаря технологическим достижениям, которые делают возможным автоматизированное высокопроизводительное разделение, наблюдение и количественное определение раковых клеток в крови [28]. Исследование ЦОК с помощью системы CellTracks® (Immunicop, Пенсильвания, США) обеспечивает высокую воспроизводимость (85–95 % при сравнении разных лабораторий) подсчета ЦОК [28]. ЦОК не выявляются у здоровых людей или у больных с нераковыми заболеваниями. Хотя подсчет ЦОК имеет прогностическое значение, он еще не прошел апробацию в качестве суррогатного маркера клинических преимуществ.

Возможность серийно в течение длительного времени определять генные амплификации, мутации, делеции и транслокации, играющие критическую роль в патогенезе РПРК, вместе с определением ЦОК позволяет лучше понять эволюция биологических свойств опухоли без

необходимости в инвазивных процедурах биопсии [29]. Это также позволит анализировать молекулярные изменения, вторичные по отношению к лечению, и гетерогенность опухолей у разных больных, которые, в противном случае, были бы упущены при биопсии опухоли [29]. Также оказывается возможной стратификация больных на основании молекулярных профилей факторов риска, прогноза и вероятной реакции на лечение.

Подсчет ЦОК в качестве промежуточного косвенного биомаркера

На основании изменений числа ЦОК после цитотоксической и гормональной терапии выявлены высоко достоверные различия в выживаемости больных РПРК. В испытании ИММС38 оценивали влияние цитотоксической химиотерапии на ЦОК и ПСА у таких больных. Самым важным прогностическим показателем при многофакторном анализе оказалась кратность изменений ЦОК на сроках 4, 8 и 12 нед после лечения ($p < 0,0001$), откуда следует, что по снижению числа ЦОК можно идентифицировать пациентов, для которых цитотоксическая терапия может быть полезна [13, 26, 30, 31]. Напротив, снижение ПСА практически ничего не улучшало в зависимости оценки результатов от оказанного воздействия. Недавно эти результаты были проверены в проспективном плане на фазе III рандомизированного испытания абиратерона [6], где снижение числа ЦОК на сроках 4, 8 и 12 нед после начала лечения оказалось соответствующим статистическим требованиям к суррогатным маркерам общей выживаемости [32]. Анализы ЦОК у почти 1 000 больных показали, что и исходные уровни ЦОК были высоко конкордантными ($r = 0,83$), и степень снижения числа ЦОК и его переходы через пороговые значения (от ≥ 5 к < 5) были высоко прогностическими уже через 4 нед после начала лечения, причем абиратерон приводил к высоко достоверному повышению вероятности снижения числа ЦОК. Вдобавок, введение снижения числа ЦОК в многопараметрическую прогностическую модель значительно снижало рассчитанный эффект лечения (по соотношению рисков – от 0,74 до 0,97), откуда следует, что снижение числа ЦОК обеспечивает основную часть результата оценки влияния лечения на выживаемость и, таким образом, соответствует строгим критериям суррогатного маркера [32].

Планирование клинических испытаний при РПРК

Планирование клинических испытаний при РПРК остается проблематичным по многим

причинам. Стандартные критерии определения радиологических реакций (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, RECIST) не всегда применимы, потому что доступные для количественной оценки патологические изменения встречаются при РПРК нечасто. Вдобавок, биологические характеристики этого заболевания могут сохраняться десятилетиями по причине медленного роста некоторых опухолей простаты. Наконец, больные являются, по большей части, пожилыми и более подвержены токсическим эффектам лечения. Таким образом, схемы клинических испытаний при РПРК постоянно развиваются, особенно в связи с разработкой новых противораковых средств, в том числе действующих на молекулярном уровне и влияющих на иммунитет.

Указания Рабочей группы по клиническим испытаниям в онкологии

В 2008 г. специальный комитет исследователей определил консенсусные критерии для планирования и проведения испытаний при раке простаты [21]. Эти указания касаются проведения испытаний на пациентах с РПРК и стандартизации конечных показателей для терапевтических средств с разными механизмами действия. Проведено различие между двумя типами задач исследования: контроль, облегчение или элиминация проявлений заболевания (например, боли), имеющих в начале лечения, и предотвращение или отсрочка возможных проявлений заболевания (например, смерти). Рекомендуются обращать особое внимание на сроки до значимых событий (например, прекращения прогрессии) в качестве оснований для перехода с фазы II к фазе III испытания, а также независимо регистрировать результаты по ПСА, визуализации, клиническим показателям и избегать обобщенных показателей, таких как полный или частичный ответ на лечение. На ранние изменения в ПСА и/или боли не следует реагировать принятием мер, если нет других свидетельств изменений в прогрессии заболевания, а лечение следует продолжать минимум 3 мес, чтобы обеспечить адекватную экспозицию действию лекарства. Результаты сканирования костной ткани следует формулировать как отсутствие или наличие новых патологических изменений, изменения в мягких тканях следует оценивать по критериям REGIST, а боль — по установленным шкалам. Эти рекомендации подлежат коррекции по мере появления новых данных о применимости косвенных и конечных показателей для предсказания клинических преимуществ.

Адаптивные стратегии клинических испытаний

Ввиду уникальных особенностей РПРК, для будущих клинических испытаний следует рассматривать возможность таких, которые специально спланированы для конкретной ситуации, являются адаптивным и направлены на проверку конкретных гипотез. Такие исследования могут допускать изменения в рандомизации по ходу исследования в реальном времени для повышения шансов на то, что каждый пациент получит наилучшее лечение. Адаптивные стратегии предусматривают использование самообучающихся статистических моделей, учитывающих косвенные промежуточные результаты для изменения размеров выборок или прекращения испытания при досрочном достижении успеха или выводе о его бесполезности или вредности. Также такие исследования могут допускать перемещение проверяемых гипотез по шкале приоритетности или исключение некоторых доз или схем лечения. Недавние примеры клинических исследований, использующих альтернативные стратегии, дают испытания *Battle* на больных с немелкоклеточной карциномой легких [33] и *I-SPY2* на локализованном раке молочной железы на поздних стадиях [34].

Выводы и перспективы

В связи с недавним одобрением ряда эффективных противоопухолевых препаратов, в медицинском обслуживании и лечении больных раком простаты происходят явные изменения. При наличии целого диапазона лекарств для обычного применения на поздних стадиях рака простаты важно применять эти лекарства правильно — так, чтобы максимизировать пользу и минимизировать издержки. Следует учитывать возможные проблемы с токсичностью и резистентность к действию лекарств, возникающих вследствие прежнего или сопутствующего лечения. В будущем возможно, что определенные сочетания клинических, биохимических и радиологических результатов будут обуславливать переходы от одного режима лечения к другому. При этом важным является то, что анализы новых биомаркеров, таких как апробированные косвенные промежуточные и конечные показатели, будут внедрены в курсы лечения на рутинной основе. Большую работу предстоит сделать для разработки надежных диагностических методов для скрининга на рак простаты.

Литература

1. Jemal A., Siegel R., Xu J., Ward E. Cancer statistics, 2010 // *CA Cancer J. Clin.* 2010. Vol. 60. P. 277–300.
2. Attard G., Sarker D., Reid A. et al. Improving the outcome of patients with castration-resistant prostate cancer through rational drug development // *Brit. J. Cancer.* 2006. Vol. 95. P. 767–774.
3. 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. Vol. 8. P. 597–610.
4. De Bono J.S., Oudard S., Ozguroglu M. et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial // *Lancet.* 2010. Vol. 376. P. 1147–1154.
5. Kantoff P.W., Higano C.S., Shore N.D. et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer // *New Engl. J. Med.* 2010. Vol. 363. P. 411–422.
6. De Bono J.S., Logothetis C.J., Molina A. et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer // *New Engl. J. Med.* 2011. Vol. 364. P. 1995–2005.
7. Scher H. I., Beer T. M., Higano C. S. et al. Antitumour activity of MDV3100 in castration-resistant prostate cancer: a phase 1–2 study // *Lancet.* 2010. Vol. 375. P. 1437–1446.
8. Albertsen P.C. When is active surveillance the appropriate treatment for prostate cancer? // *Acta Oncol.* 2011. Vol. 50 (Suppl. 1). P. 120–126.
9. Thompson I. M., Pauler D. K., Goodman P. J. et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or = 4.0 ng per milliliter // *New Engl. J. Med.* 2004. Vol. 350. P. 2239–2246.
10. Andriole G. L., Crawford E. D., Grubb R. L. et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial // *New Engl. J. Med.* 2009. Vol. 360. P. 1310–1319.
11. Schroder F. H., Hugosson J., Roobol M. J. et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study // *New Engl. J. Med.* 2009. Vol. 360. P. 1320–1328.
12. [<http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/draftrec3.htm>], Screening for prostate cancer: draft recommendation statement Rockville, MD: US Preventive Services Task Force, October 7, 2011.
13. Attard G., Swennenhuis J. F., Olmos D. et al. Characterization of ERG, AR and PTEN gene status in circulating tumor cells from patients with castration-resistant prostate cancer // *Cancer Res.* 2009. Vol. 69. P. 2912–2918.
14. Petrovics G., Liu A., Shaheduzzaman S. et al. Frequent overexpression of ETS-related gene-1 (ERG1) in prostate cancer transcriptome // *Oncogene.* 2005. Vol. 24. P. 3847–3852.

15. Tomlins S. A., Rhodes D. R., Perner S. et al. Recurrent fusion of TMPRSS2 and ETS transcription factor genes in prostate cancer // *Science*. 2005. Vol. 310. P. 644–648.
16. Attard G., Clark J., Ambrosine L. et al. Duplication of the fusion of TMPRSS2 to ERG sequences identifies fatal human prostate cancer // *Oncogene*. 2008. Vol. 27. P. 253–263.
17. Narod S. A., Seth A., Nam R. Fusion in the ETS gene family and prostate cancer // *Brit. J. Cancer*. 2008. Vol. 99. P. 847–851.
18. Tannock I. F., De Wit R., Berry W. R. et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer // *New Engl. J. Med*. 2004. Vol. 351. P. 1502–1512.
19. Collette L., Burzykowski T., Carroll K. J. et al. Is prostate-specific antigen a valid surrogate end point for survival in hormonally treated patients with metastatic prostate cancer? Joint research of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer, the Limburgs Universitair Centrum, and AstraZeneca Pharmaceuticals // *J. clin. Oncol*. 2005. Vol. 23. P. 6139–6148.
20. Baker S. G. Surrogate endpoints: wishful thinking or reality? // *J. nat. Cancer. Inst*. 2006. Vol. 98. P. 502–503.
21. Scher H. I., Halabi S., Tannock I. et al. Design and end points of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone: recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group // *J. clin. Oncol*. 2008. Vol. 26. P. 1148–1159.
22. Biomarkers Definitions Working Group Bethesda M: Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework // *Clin. Pharmacol. Ther*. 2001. Vol. 69. P. 89–95.
23. [<http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/CentersOffices/CDER/ucm120857.pdf>].
24. Attard G., De Bono J. S. Translating scientific advancement into clinical benefit for castration-resistant prostate cancer patients // *Clin. Cancer Res*. 2011. Vol. 17. P. 3867–3875.
25. Cristofanilli M., Budd G. T., Ellis M. J. et al. Circulating tumor cells, disease progression, and survival in metastatic breast cancer // *New Engl. J. Med*. 2004. Vol. 351. P. 781–791.
26. De Bono J. S., Scher H. I., Montgomery R. B. et al. Circulating tumor cells predict survival benefit from treatment in metastatic castration-resistant prostate cancer // *Clin. Cancer Res*. 2008. Vol. 14. P. 6302–6309.
27. Cohen S. J., Punt C. J., Iannotti N. et al. Relationship of circulating tumor cells to tumor response, progression free survival, and overall survival in patients with metastatic colorectal cancer // *J. clin. Oncol*. 2008. Vol. 26. P. 3213–3221.
28. Allard W. J., Matera J., Miller M. C. et al. Tumor cells circulate in the peripheral blood of all major carcinomas but not in healthy subjects or patients with non-malignant diseases // *Clin. Cancer Res*. 2004. Vol. 10. P. 6897–6904.
29. Attard G., De Bono J. S. Utilizing circulating tumor cells: challenges and pitfalls // *Curr. Opin. Genet. Dev*. 2010. Vol. 21. P. 50–58.
30. Olmos D., Arkenau H. T., Ang J. E. et al. Circulating tumour cell (CTC) counts as intermediate end points in castration-resistant prostate cancer (CRPC): a single-centre experience // *Ann. Oncol*. 2009. Vol. 20. P. 27–33.
31. Scher H. I., Jia X., De Bono J. S. et al. Circulating tumour cells as prognostic markers in progressive, castration resistant prostate cancer: a reanalysis of IMMC38 trial data // *Lancet Oncol*. 2009. Vol. 10. P. 233–239.
32. Scher H. I., Heller G., Molina A. et al. Evaluation of circulating tumor cell (CTC) enumeration as an efficacy response biomarker of overall survival (OS) in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): Planned final analysis (FA) of COU-AA-301, a randomized double-blind, placebo-controlled phase III study of abiraterone acetate (AA) plus low-dose prednisone (P) post docetaxel // *J. clin. Oncol*. 2011. Vol. 29. Abstr LBA4517.
33. Kim E. S., Herbst R. S., Lee J. J. et al. The BATTLE trial (Biomarker-integrated Approaches of Targeted Therapy for Lung Cancer Elimination): personalizing therapy for lung cancer. Proceedings of the 101st Annual Meeting of the American Association for Cancer Research; 2010 Apr. 17–21. Washington, DC Philadelphia (PA): AACR; 2010, Abstr LB-1.
34. [www.clinicaltrials.gov].

Timothy A. Yap^{1,2}, Charles Swanton³, Johann S. de Bono^{1,2}

¹ Drug Development Unit, The Royal Marsden NHS Foundation Trust, Downs Road, Sutton, Surrey SM2 5PT, UK

² Division of Clinical Studies, The Institute of Cancer Research, 15 Cotswold Rd, Sutton, Surrey SM2 5NG, UK

³ Translational Cancer Therapeutics Laboratory, Cancer Research UK London Research Institute 44 Lincoln's Inn Fields, London WC2A 3PX, UK

Personalization of prostate cancer prevention and therapy: are clinically qualified biomarkers in the horizon?

Prostate cancer remains the most common malignancy among men and the second leading cause of male cancer-related mortality. Death from this disease is invariably due to resistance to androgen deprivation therapy. Our improved understanding of the biology of prostate cancer has heralded a new era in molecular anticancer drug development, with multiple novel anticancer drugs for castration resistant prostate cancer now entering the clinic. These include the taxane cabazitaxel, the vaccine sipuleucel-T, the CYP17 inhibitor abiraterone, the novel androgen receptor antagonist MDV-3100 and the radionuclide alpharadin. The management and therapeutic landscape of prostate cancer has now been transformed with this growing armamentarium of effective antitumor agents. This review discusses strategies for the prevention and personalization of prostate cancer therapy, with a focus on the development of predictive and intermediate endpoint biomarkers, as well as novel clinical trial designs that will be crucial for the optimal development of such anticancer therapeutics.

Key words: prostate cancer, intermediate endpoint biomarkers, novel clinical trial designs, predictive diagnostics, targeted prevention, personalized treatment