

## Анализ инновационных клинических разработок в области терапии метастатического рака предстательной железы: яркие итоги конгресса ASCO-2022

Д. А. Андреев<sup>1</sup>, А. А. Завьялов<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы», 115088, Россия, Москва, Шарикоподшипниковская ул., д. 9

<sup>2</sup> ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А. И. Бурназяна», 123098, Москва, ул. Маршала Новикова, д. 23

### Аннотация

**Введение.** Рак предстательной железы (РПЖ) по итогам за 2019 г. является второй наиболее часто диагностируемой злокачественной опухолью у мужчин, проживающих в Российской Федерации. Отмечается значительная доля больных с запущенными (III–IV стадиями) РПЖ – до 50 %, при этом на метастатический рак приходится до 18,1 % больных. Популяризация в клинической практике московского городского здравоохранения инновационных технологий ведения пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы (МКРРПЖ) напрямую отвечает целям и задачам Федерального проекта, направленного на увеличение продолжительности жизни онкологических больных.

**Материалы и методы.** В статье рассмотрены итоги клинических разработок в области лечения МКРРПЖ, представленные на Ежегодном конгрессе Американского научного общества клинической онкологии в период с 3 по 7 июня 2022 г. (The ASCO Annual Meeting, June 3–7, 2022): под-исследования VISION, исследование TheraP, изучение прогностической роли циркулирующей опухолевой ДНК (ctDNA) в раннем выборе стратегии применения абиратерона или энзалутамида у больных с исходным МКРРПЖ – treatment naïve-статусом.

**Результаты и обсуждение.** Объем клинической информации по результатам использования тераностических противоопухолевых лучевых технологий, реализуемых с участием простат-специфического мембранного антигена (далее – PSMA), стремительно растет. PSMA – опосредованная радио-визуализация рассматривается как потенциально эффективный инструмент отбора пациентов, чувствительных к специфической терапии. При изучении радионуклидной терапии, опосредованной лигандом к PSMA (PSMA-Л), основные усилия фокусируются на определении оптимальных режимов ее клинического применения. Также изучаются возможности расширения текущих показаний для назначения <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 пациентам с РПЖ на более ранних стадиях. До получения финальных результатов по клиническим испытаниям, дающим четкие ответы на открытые вопросы относительно различных аспектов применения инновационных PSMA – опосредованных тераностических технологий, остается очень важным достижение экспертного консенсуса, в рамках обмена мнениями, относительно их надлежащего использования в различных клинических ситуациях.

**Ключевые слова:** рак предстательной железы, РПЖ, кастрационно-резистентный рак предстательной железы, метастатический РПЖ, ASCO-2022, <sup>177</sup>Lu-PSMA-терапия.

**Для цитирования:** Андреев Д. А., Завьялов А. А. Анализ инновационных клинических разработок в области терапии метастатического рака предстательной железы: яркие итоги конгресса ASCO-2022 // Здоровье мегаполиса. – 2022. – Т. 3 – № 2. – С. 72–81 doi: 10.47619/2713-2617.zm.2022.v.3i2;72-81

# Analysis of innovative clinical developments in the field of therapy for metastatic prostate cancer: bright results of the ASCO Congress-2022

D.A. Andreev<sup>1</sup>, A.A. Zavyalov<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> State Budgetary Institution "Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management of Moscow Healthcare Department", 9, Sharikopodshipnikovskaya str., 115088, Moscow, Russian Federation  
Management of Moscow Healthcare Department", 9, Sharikopodshipnikovskaya str., 115088, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Federal State Budgetary Institution "State Scientific Center of the Russian Federation - Federal Medical Biophysical Center named after A.I. Burnazyan, 23, st. Marshal Novikov, 123098, Moscow, Russian Federation | State Budgetary Institution "Research Institute for Healthcare Organization and Medical

## Abstract

**Introduction.** Prostate cancer (PC), according to the results for 2019, is the second most frequently diagnosed malignant tumor in men living in the Russian Federation. There is a significant proportion of patients with advanced (III-IV stages) of prostate cancer - up to 50 %, while metastatic cancer accounts for up to 18.1 % of patients. Popularization in the Moscow City Healthcare clinical practice of innovative technologies for managing patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) directly meets the goals and objectives of the Federal project aimed at increasing the life expectancy of cancer patients.

**Materials and methods.** The article reviews the results of clinical developments in the field of mCRPC treatment presented at The ASCO Annual Meeting, June 3-7, 2022: VISION sub-studies, TheraP study, study of the prognostic role of circulating tumor DNA (ctDNA) in the early choice of a strategy for the use of abiraterone or enzalutamide in patients with initial mCRPC - treatment naïve - status.

**Results and discussion.** The volume of clinical information on the results of theranostic antitumor radiation technologies implemented with the participation of prostate-specific membrane antigen (hereinafter referred to as PSMA) is growing rapidly. PSMA - mediated radio-imaging is considered as a potentially effective tool for selecting patients who are sensitive to specific therapy. When studying radionuclide therapy mediated by a ligand to PSMA (PSMA-L), the main efforts are focused on determining the optimal regimens for its clinical application. The possibility of expanding the current indications for prescribing <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 to patients with prostate cancer at an earlier stage is also being studied. Until final results are obtained from clinical trials that provide clear answers to open questions regarding various aspects of the application of innovative PSMA - mediated theranostic technologies, it remains very important to reach an expert consensus, within the framework of an exchange of opinions, regarding their appropriate use in various clinical situations.

**Key words:** prostate cancer, prostate cancer, castration-resistant prostate cancer, metastatic prostate cancer, ASCO-2022, Lutetium-177 PSMA Therapy.

**For citation:** Andreev DA., Zavyalov AA. Analysis of innovative clinical developments in the field of therapy for metastatic prostate cancer: bright results of the ASCO Congress-2022. City Healthcare. 2022;3(2): 72-81 doi: 10.47619/2713-2617.zm.2022.v.3i2;72-81

## Введение

В соответствии с целями и задачами Федерального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями», предусматривающими значительное снижение смертности от новообразований – до 185 случаев на 100 тыс. населения, в регионах Российской Федерации продолжается совершенствование качества и доступности для граждан самых современных и наиболее эффективных опций противоопухолевого лечения [1].

Рак предстательной железы (РПЖ) по итогам за 2019 г. является второй наиболее часто диагностируемой злокачественной опухолью у мужчин, проживающих в Российской Федерации (15,7 % среди случаев злокачественных новообразований, диагностированных за год) [2]. Смертность от РПЖ в России остается относительно высокой и по итогам финального анализа за 2017 г. составила 12,23 на 100 тыс. населения [3]. В России значительна доля больных с запущенными III–IV стадиями РПЖ – до 50 %, при этом на метастатический рак приходится до 18,1 % больных [3], [4]. Прогрессирование заболевания тесно связано с развитием резистентности к проводимой терапии, включающей фармакологическую кастрацию. По данным отдельных авторов, кастрационно-резистентный рак предстательной железы (КРРПЖ) развивается у 10–20 % больных в течение 5 лет. Это обуславливает актуальность вопроса, касающегося поиска действенных путей преодоления резистентности к терапии с целью снижения общих показателей смертности от РПЖ [3], [5].

Таким образом, популяризация в клинической практике московского городского здравоохранения инновационных технологий ведения пациентов с метастатическим КРРПЖ (мКРРПЖ) напрямую отвечает целям Федерального проекта, направленным на увеличение продолжительности жизни онкологических пациентов.

В период с 3 по 7 июня 2022 г. состоялся Ежегодный конгресс Американского научного общества клинической онкологии (ASCO), на котором были представлены обнадеживающие данные клинических разработок, посвященных новым подходам к терапии, в том числе пациентов с мКРРПЖ [6].

Показателен опыт организации работы онкологической службы в Нидерландах для регионального здравоохранения, так как в этой стране отмечается крайне высокая заболеваемость злокачественными новообразованиями при значениях онкологической смертности, близких к средним по Евросоюзу (особенно обусловленных наиболее распространенными онкопатологиями). Численность же населения сопоставима, например, с Московским регионом Российской Федерации.

Целью данного исследования стало проведение анализа наиболее передовых клинических разработок по терапии метастатического РПЖ, diskutировавшихся на цифровой платформе MEDTalks.nl (Нидерланды, 2022), по результатам докладов на Ежегодном конгрессе ASCO-2022: под-исследования VISION, исследование TheraP, изучение прогностической роли циркулирующей опухолевой ДНК в принятии врачебных решений при выборе стратегии лечения метастатического РПЖ.

## Результаты

### Исследование 3 фазы VISION [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA-617 и клиническое исследование 3 фазы VISION

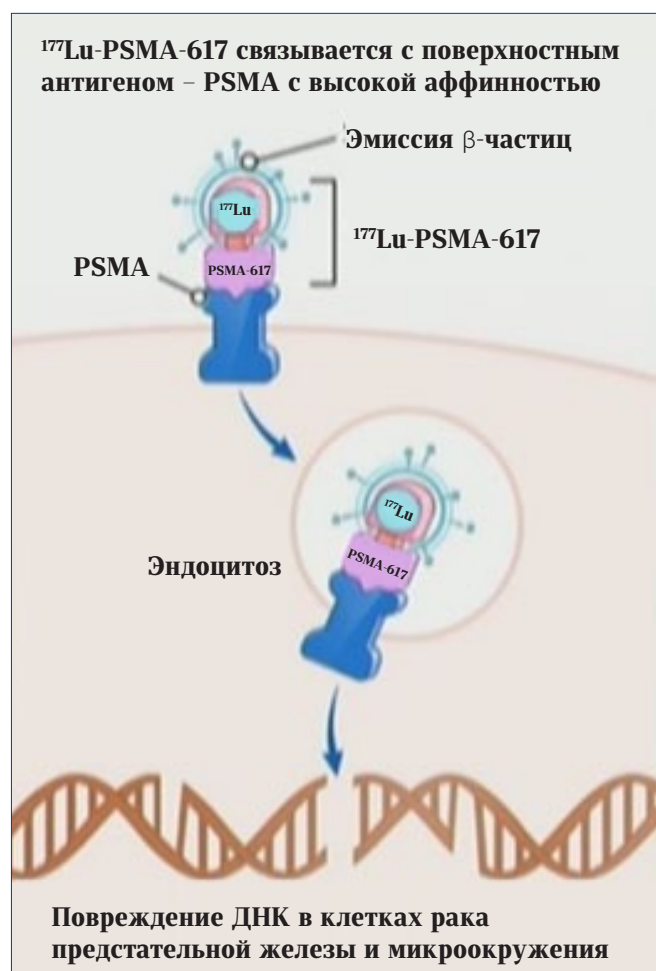
Бурное развитие инновационных нанотехнологий в онкологии, в том числе на основе таргетной терапии с использованием <sup>177</sup>Lu-PSMA-617, привлекает все большее внимание врачей-исследователей и практикующих клиницистов-онкологов. Принцип таргетной терапии основан на направленной, точной доставке активного цитотоксического элемента непосредственно к опухолевым клеткам (рис. 1): в случае с <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 доставка бета-эмиттера лютеция к клеткам РПЖ реализуется с помощью лиганда к трансмембранному белку PSMA (простатоспецифический мембранный антиген).

Недавно FDA одобрило применение LuPSMA по итогам рандомизированного клинического исследования 3 фазы VISION (NCT03511664). В исследовании VISION включали взрослых больных с мКРРПЖ, ранее получавших лечение по крайней мере 1 ингибитором молекулярного пути, опосредуемого андрогенными рецепторами (ARPI), и 1–2 режимов химиотерапии на основе таксанов. Более того, критерием включения пациентов являлось наличие признаков PSMA-позитивного заболевания на ПЭТ/КТ с <sup>68</sup>Ga-PSMA-11. Мужчины были рандомизированы в соотношении 2:1 для получения <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 (7,4 ГБк, каждые 6 недель (Q6W), максимум 6 циклов) + стандарт лечения (СЛ) или только СЛ. Одобренный протокол СЛ исключал цитотоксическую химиотерапию, системную радионуклидную терапию, иммунотерапию или другие исследуемые препараты (рис. 2).

Было показано, что таргетная радиолигандная терапия лютецием (<sup>177</sup>Lu) вибивотид тетраксептаном ([<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA-617; <sup>177</sup>Lu-PSMA-617) значительно увеличивает выживаемость без радиологических признаков прогрессирования (рВБП) и общую выживаемость (ОВ) при добавлении к стандартному алгоритму оказания медицинской помощи (СЛ) пациентам с прогрессирующим PSMA – ПЭТ-положительным мКРРПЖ. Преимущества были одинаковыми в большинстве заранее определенных подгрупп пациентов.

**Рисунок 1.** Механизм действия радиолиганда  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617 (PSMA – простатоспецифический мембранный антиген; источник: [7])

**Figure 1.** The action mechanism of the radioligand  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617 (PSMA – prostate-specific membrane antigen; source: [7])



**Рисунок 2.** Дизайн анализа в подгруппах пациентов, включенных в клиническое исследование VISION 3 фазы (источник: [8])

**Figure 2.** Analyses design in patients subgroups enrolled in the VISION Phase 3 clinical trial (source: [8])

| Предшествующая терапия                                                    | Сопутствующая терапия                                                     |
|---------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| ARPI (1 по сравнению с $\geq 2$ )                                         | ARPI («да» по сравнению с «нет»)                                          |
| Режимы на основе таксанов (1 по сравнению с $\geq 2$ )                    |                                                                           |
| Режимы без таксанов (0 по сравнению с $\geq 1$ )                          |                                                                           |
| Иммунотерапия (0 по сравнению с $\geq 1$ )                                | Лучевая терапия («да» по сравнению с «нет»)                               |
| Препараты, улучшающие состояние костной ткани («да» по сравнению с «нет») |                                                                           |
| Radium-223 («да» по сравнению с «нет»)                                    | Препараты, улучшающие состояние костной ткани («да» по сравнению с «нет») |
| PARP-ингибиторы («да» по сравнению с «нет»)                               |                                                                           |

Было показано, что таргетная радиолигандная терапия лютецием ( $^{177}\text{Lu}$ ) випивотид тетраксе-таном ( $^{177}\text{Lu}$ ]-Lu-PSMA-617;  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617) значительно увеличивает выживаемость без радиологических признаков прогрессирования (рВБП) и общую выживаемость (ОВ) при добавлении к стандартному алгоритму оказания медицинской помощи (СЛ) пациентам с прогрессирующим PSMA – ПЭТ-положительным мКРПЖ. Преимущества были одинаковыми в большинстве заранее predetermined подгрупп пациентов.

**Исследование эффективности и безопасности применения  $^{177}\text{Lu}$ ]-Lu-PSMA-617 при PSMA-положительном метастатическом КРПЖ (NCT03511664): анализ в подгруппах, сформированных в зависимости от предшествующего и сопутствующего лечения в исследовании VISION**

На встрече ASCO в 2022 г. были озвучены результаты ретроспективного постфактум-анализа исследования VISION в подгруппах пациентов, сформированных в зависимости от предшествующего и сопутствующего лечения РПЖ.

Расширенный анализ выживаемости без прогрессирования по радиологическим данным (рВБП) и ОВ в подгруппах предшествующего и сопутствующего лечения в исследовании VISION проводился в зависимости от: количества предшествующих ARPI; режимов на основе таксанов; режимов без включения таксанов и иммунотерапии; предшествующего лечения остеомодифицирующими препаратами; назначения  $^{223}\text{Ra}$  и PARP-ингибиторов; а также в зависимости от сопутствующего лечения: ARPI, лучевая терапия и назначение остеомодифицирующих лекарственных средств (рис. 2).

Преимущества в отношении рВБП и ОВ среди пациентов, получавших терапию  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617, оказывались схожими во всех подгруппах, сформированных в зависимости от состава предшествующего лечения (рис. 2). Определялись некоторые преимущества от терапии  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617 у пациентов, не получавших вторую линию терапии на основе таксанов. Кроме того, преимущества от  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617 оказывались схожими и не зависели от сопутствующей системной и лучевой терапии в составе примененного СЛ.

Следует заключить, что клиническая эффективность  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617 практически не зависит от изученных режимов предшествующего лечения или выбранного стандартного алгоритма оказания онкологической помощи при мКРПЖ. Это позволяет предположить, что, скорее всего, биологические характеристики опухолевой прогрессии, а не предыдущее и/или сопутствующее лечение влияют на итоговую результативность терапии. Слабо выраженные различия в результатах между подгруппами требуют дальнейшего клинического изучения [9].

#### **Роль исходной визуализации на основе ПЭТ с $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 как инструмента прогнозирования клинических исходов применения терапии с $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617 у пациентов с мКРПЖ: дополнительное производное под-исследование VISION**

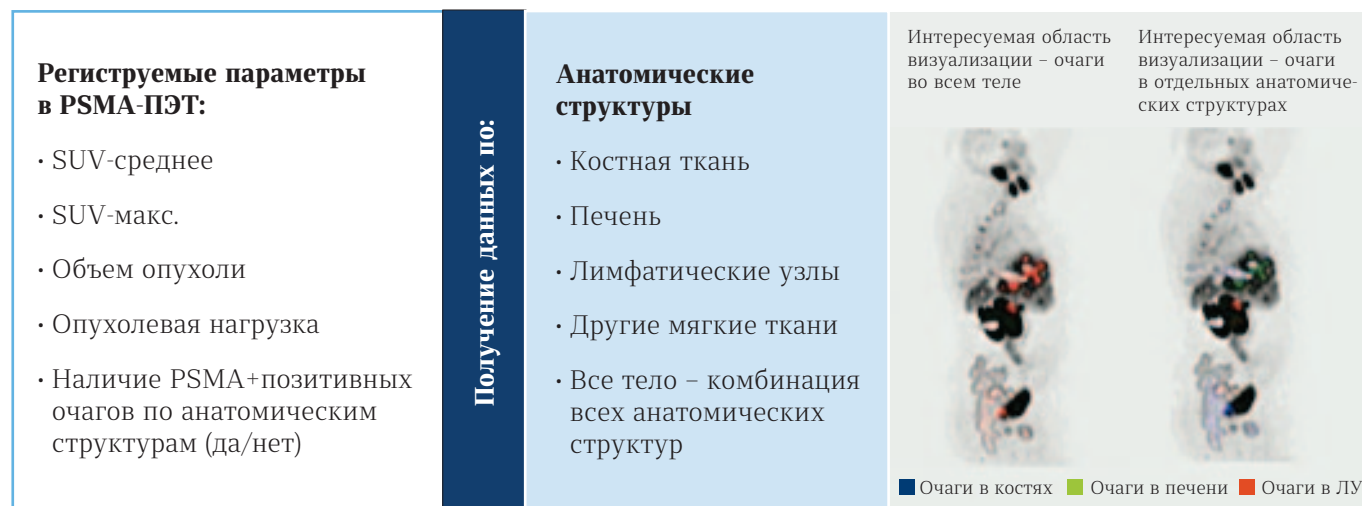
В данном вспомогательном исследовании была оценена связь между результатами диагностической визуализации на основе ПЭТ/КТ с  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 перед включением пациентов в группу для лечения  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617 и клиническими исходами. Характеристики визуализации, отвечаю-

щие требованиям качества, были проанализированы для 548/551 пациентов. Экспрессию PSMA количественно оценивали по 5 параметрам ПЭТ: 1) очаги PSMA+ по анатомическим структурам согласно рисунку 3; 2) среднее стандартизированное значение накопления (SUV-среднее); 3) максимальное значение SUV (SUV-макс.); 4) объем опухоли PSMA+ и 5) опухолевая нагрузка (объем опухоли PSMA+  $\times$  SUV-среднее). Перечисленные характеристики были изучены путем проведения ПЭТ – визуализации всего тела и (4) четырех отдельных анатомических структур согласно рисунку 3. Была оценена связь между результатами ПЭТ и выживаемостью без радиографических признаков прогрессирования (рВБП; основная цель), общей выживаемостью (ОВ), частотой объективного ответа (ЧОО) и динамикой простат-специфического антигена 50 (ПСА-50) [10].

У большинства пациентов (92,7 %) обнаружился PSMA в костях. Как в анализе всего тела, так и в анализе по отдельным анатомическим структурам наблюдались (рис. 3) статистически значимые ассоциации параметров ПЭТ PSMA с клиническими исходами. Более высокое среднее значение SUV по результатам обследования всего тела было связано с лучшими клиническими исходами; у пациентов в верхнем квантиле (SUV-среднее: рВБП,  $\geq 10,2$ ; ОВ,  $\geq 9,9$ ) медиана рВБП и ОВ составляла 14,1 и 21,4 месяца по сравнению с 5,8 и 14,5 месяца для пациентов в самом низком квантиле ( $<6,0$ ;  $<5,7$ ) соответственно. Отсутствие очагов накопления PSMA+ в костях, печени и лимфатических узлах, а также более низкая PSMA+ позитивная опухолевая нагрузка предвещали более благополучный исход [10].

**Рисунок 3.** Дизайн получения опорных результирующих параметров прогностической ПЭТ/КТ с  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 в дополнительном производном клиническом под-исследовании VISION, нацеленном на выявление ассоциации количественных параметров сканирования на основе ПЭТ/КТ  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 до начала лечения с исходами терапии с применением  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617 (рВБП, ОВ, ЧОО, ПСА-ответ), адаптировано из: [7]

**Figure 3.** Design for obtaining pivotal  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 PET/CT predictive outcomes in an additional derived clinical VISION sub-study aiming to identify the association of quantitative pre-treatment  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 PET/CT scan parameters with outcomes therapy with  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617 (rVFS, OS, ORR, PSA response), adapted from: [7]



Более высокое среднее значение SUV прочно ассоциировалось с улучшением исходов у мужчин с мКРППЖ, проходивших тераностическое лечение с применением  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617. Кроме того, отсутствие PSMA-положительных поражений в печени и костях также коррелировало с улучшением исходов. Эти данные свидетельствуют в пользу практической применимости технологии визуализации на основе  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 для выявления мужчин с мКРППЖ, получающих наибольшую пользу от PSMA-таргетного тераностического лечения [7].

**Клиническое исследование TheraP: эффективность лечения на основе  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617 (LuPSMA) по сравнению с кабазитакселом при мКРППЖ с прогрессированием после терапии доцетакселем – анализ ОВ после медианы наблюдения в течение 3 лет (ANZUP 1603)**

TheraP (NCT03392428) является рандомизированным клиническим исследованием. Дизайн исследования TheraP подразумевал включение мужчин с мКРППЖ и прогрессированием после лечения доцетакселем при условии ПЭТ-визуализации с применением комбинации методов и отвечающих двум критериям: 1)  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11, выявлявшего высокую экспрессию PSMA (по крайней мере один очаг SUV-макс.  $\geq 20$ ) и 2)  $^{18}\text{F}$ -ФДГ технологии, показавшей отсутствие у пациента ФДГ + – положительных очагов, в которых не определялась экспрессия PSMA– (ФДГ+ / PSMA– дискордантная болезнь). После регистрации пациентов рандомизировали в соотношении 1:1 в группу LuPSMA (8,5–6 ГБк каждые 6 недель, максимум 6 циклов) или группу кабазитаксела (20 мг/м<sup>2</sup> каждые 3 недели, максимум 10 циклов) [11].

Ранее было показано, что применение LuPSMA по сравнению с назначением кабазитаксела у мужчин с мКРППЖ и прогрессированием после лечения доцетакселем приводит к значительному улучшению показателей: а) частоты ответа в виде изменения динамики ПСА (66 % по сравнению с 37 %), б) частоты ответа по оценкам с помощью RECIST (49 % по сравнению с 24 %), в) выживаемости без прогрессирования (ОР 0,63), г) частоты НЯ в виде токсичности 3 или 4 степени (33 % по сравнению с 53 %), д) улучшению исходов, сообщаемых пациентами.

На конференции ASCO (июнь 2022) обсуждались результаты анализа вторичной конечной точки – общей выживаемости (ОВ), основанного на изучении итогов «зрелых» сведений по клиническому наблюдению. Кроме того, были представлены данные по пациентам, исключенным ранее в связи с низкой экспрессией PSMA или наличием дискордантного заболевания по результатам диагностической визуализации с помощью двух меток: PSMA – ПЭТ и ФДГ – ПЭТ [12].

Число пациентов, прошедших регистрацию в период с 06.02.2018 г. по 03.09.2019 г., было 291 (ключевые критерии регистрации: 1) мКРППЖ, 2) растущий ПСА и ПСА  $\geq 20$  нг/мл, 3) ECOG 0-2 [12]); 200 пациентов отвечали всем критериям включения (см. выше). Эти 200 пациентов были рандомизированы в 2 группы: 1) для лечения LuPSMA (99) или 2) для терапии кабазитакселом (101). Из числа 291 зарегистрированных пациентов 80 (27 %) после первоначального соответствия ключевым регистрационным критериям были исключены по результатам выполнения ПЭТ с определением PSMA/ФДГ. Причинами исключения 80 пациентов по итогам ПЭТ являлись: а) стандартизированное значение накопления  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 – SUV-макс.  $< 20$  (51 пациент); б) наличие ФДГ+ / PSMA– дискордантных очагов (29 пациентов). Результаты последующего наблюдения были доступны по 61 из 80 (76 %) исключенных пациентов. Эти 61 пациент вошли в 3 группу в составе финального анализа.

При достижении медианы времени периода наблюдения в 36 месяцев (дата прекращения сбора данных 31.12.2021) смерть была зарегистрирована: 1) у 77 из 99 пациентов, рандомизированных в группу LuPSMA; 2) у 70 из 101 пациента, которым был назначен кабазитаксел; 3) у 55 из 61 исключенного пациента в связи с получением результатов ПЭТ, свидетельствующих о низком уровне экспрессии PSMA или ФДГ+ / PSMA– дискордантной болезни у пациента. Среди пациентов из группы LuPSMA (группа 1) последующая постпротокольная терапия включала назначение дополнительного лечения LuPSMA – 5 пациентам, а кабазитаксела – 32 пациентам. Последующее постпротокольное лечение 41 пациента из группы кабазитаксела (группа 2) включало кабазитаксел у 21 и LuPSMA у 20. Общая выживаемость оказывалась схожей у пациентов, рандомизированных в группу LuPSMA, по сравнению с пациентами, рандомизированными в группу кабазитаксела (лимитированное среднее значение времени выживания [restricted mean survival time, RMST] до 36 месяцев составляло 19,1 по сравнению с 19,6 месяца, разница – 0,5, 95 % ДИ от -3,7 до +2,7). Среди 61 мужчины (группа 3), исключенных до рандомизации в связи с результатами ПЭТ, демонстрирующей низкий уровень экспрессии PSMA или ФДГ+ / PSMA– дискордантную болезнь, RMST до 36 месяцев составил 11,0 месяца (95 % ДИ от 9,0 до 13,1), проходивших лечение, включавшее кабазитаксел, – 29 (48 %) пациентов и LuPSMA – 3 (5 %) пациента [11].

Таким образом, терапия LuPSMA по сравнению с кабазитакселом является подходящей альтернативной технологией лечения мужчин с мКРППЖ и прогрессированием на доцетакселе. Терапия LuPSMA сопровождается более низким уровнем НЯ, приводит к более высокой частоте ответа, лучшим исходам, сообщаемым пациентами и аналогичной ОВ [11].

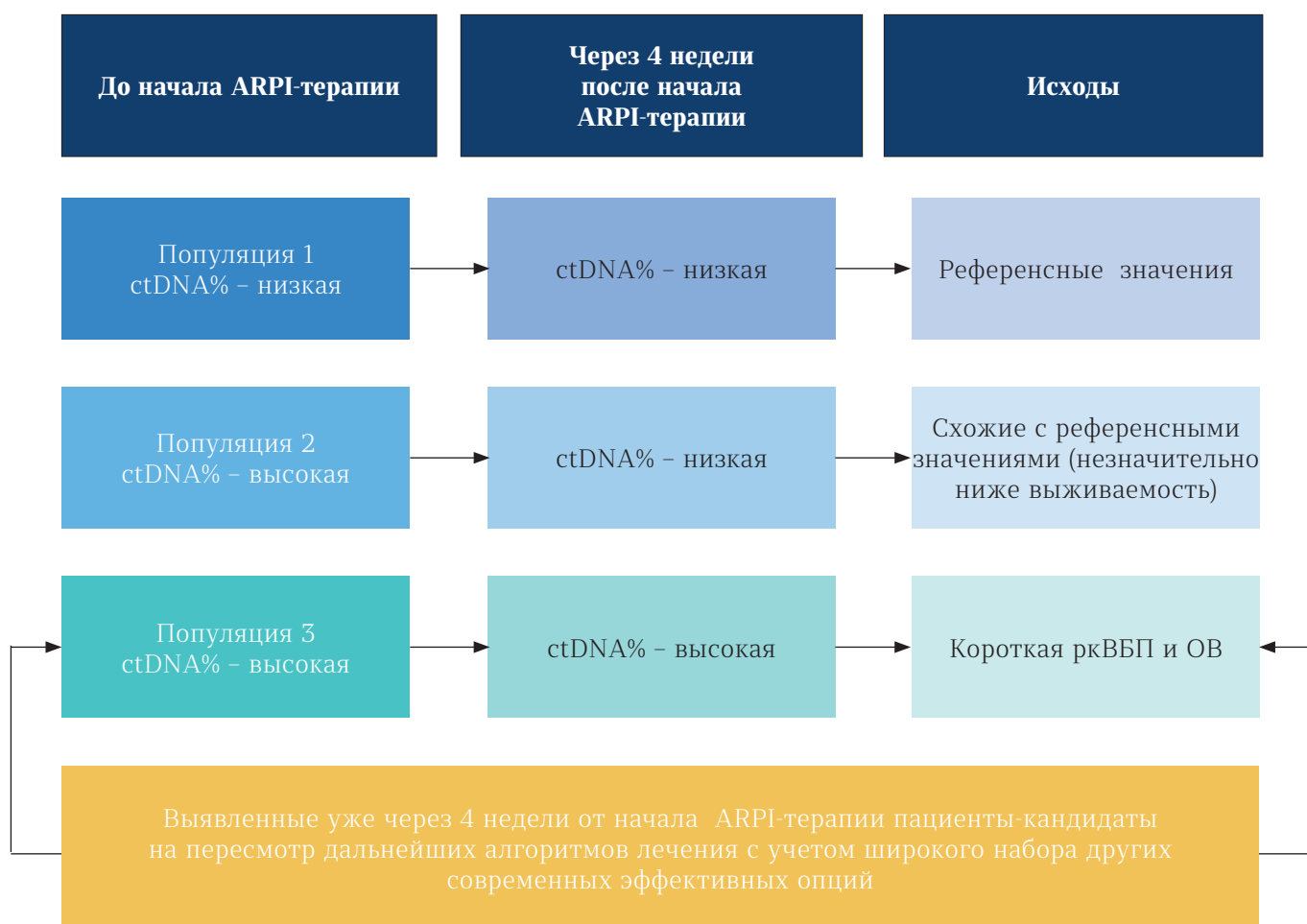
### Исследование прогностической роли циркулирующей опухолевой ДНК в принятии врачебных решений при раннем выборе стратегии мКРППЖ

Sofie H. Tolmeijer представила на конференции ASCO (июнь 2022) результаты мониторинга ДНК опухолевых клеток в плазме (ctDNA) (до и через 4 недели после начала терапии ARPI [абиратерон или энзалутамид]) и ассоциированных исходов у пациентов с мКРППЖ [13], [14]. Известно, что 20–30 % пациентов плохо отвечают на эту терапию. В настоящее время лишь после 12–16 недель ARPI-терапии удастся достаточно достоверно выявить пациентов с непродолжительным клиническим ответом и только после этого внести коррективы в тактику лечения [13].

Целью исследования Tolmeijer et al. было определение возможности применения мониторинга изменений уровня ctDNA (ctDNA %; доля внеклеточной ДНК, происходящей из опухоли) для более раннего выявления первичной или быстро развивающейся резистентности к ARPI, являющейся стандартом лечения пациентов с мКРППЖ, соответствующих мКРППЖ – treatment naïve-статусу (критерии включения: [15], [16]).

У 81 пациента с мКРППЖ выполняли серии изоляций образцов циркулирующей внеклеточной ДНК из плазмы в ходе двух проспективных многоцентровых наблюдательных исследований (NCT02426333 [15]; NCT02471469 [16]). Долю (%) ctDNA рассчитывали путем интеграции подходов на основе глубокого целевого и поверхностного полногеномного секвенирования. Образцы были разделены на две группы по результатам количественного ctDNA-анализа как выше и ниже 1 %, обозначенным в исследовании как высокие или низкие ctDNA % образцы соответственно. В качестве показателей исходов изучали: 1) радиогрифические и/или клинические показатели выживаемости без прогрессирования заболевания (рКВБП); и 2) ОВ. Кратковременным ответом считалась рКВБП < 6 месяцев с исключением пациентов только с прогрессированием по данным анализа ПСА (n = 3) или прекращением лечения из-за токсичности (n = 4). Дизайн анализа результатов исследования отражен на рисунке 4.

**Рисунок 4.** Дизайн анализа результатов клинического исследования Tolmeijer et al. 2022 [13]



Медиана наблюдения составила 27,4 месяца (межквартильный интервал 17,7–34,9). ctDNA% оказалась высокой у 47/81 (58 %) пациентов в начале исследования и у 29/81 (36 %) пациентов через 4 недели. Медиана ctDNA% у пациентов с высоким уровнем ctDNA составляла 15,0 % (IQR 4,9–43,8 %) в начале исследования и 5,0 % (IQR 2,0–20,6 %) через 4 недели. Высокий исходный ctDNA% являлся прогностическим фактором, ассоциировавшимся с ркВБП и ОВ. ркВБП и ОВ были наиболее короткими у пациентов с сохраняющейся высокой долей ctDNA% через 4 недели. Тем не менее у пациентов с трансформацией ctDNA% через 4 недели с высокого на низкий результаты не отличались от результатов пациентов с низким ctDNA в обе временные точки. Ассоциация ctDNA% с ркВБП и ОВ не зависела от установленных клинических прогностических факторов. У 23/27 (85 %) паци-

ентов с кратковременным ответом был высокий ctDNA% в начале исследования и через 4 недели. Только у 3/47 пациентов (6 %) с устойчивым ответом регистрировался высокий ctDNA% в обе временные точки. Чувствительность и специфичность прогнозирования кратковременного ответа составили 85 % и 94 % соответственно [17]. В таблице 1 представлена подробная характеристика результатов исследования.

Таким образом, ранние (уже на 4-й неделе терапии ARPI) изменения в ctDNA% прочно ассоциируются с продолжительностью клинически благоприятного эффекта от лечения мКРРПЖ на основе ARPI в первой линии. Полученные данные могут учитываться в клинических разработках, исследующих смену алгоритмов и последовательности назначения терапии мКРРПЖ [13], [17].

**Таблица 1.** Результаты клинического исследования Tolmeijer et al. 2022 [17]

**Table 1.** Clinical study results by Tolmeijer et al. 2022 [17]

| Биомаркер                       | Подгруппа         | Пациенты (n) | ркВБП            |                        |            | ОВ               |                        |            |
|---------------------------------|-------------------|--------------|------------------|------------------------|------------|------------------|------------------------|------------|
|                                 |                   |              | Медиана (месяцы) | Одномерный HR (95% ДИ) | Р-значение | Медиана (месяцы) | Одномерный HR (95% ДИ) | Р-значение |
| Базовый уровень ctDNA%          | Низкий            | 34           | 20,0             | Реф.                   |            | Не достигнута    | Реф.                   |            |
|                                 | Высокий           | 47           | 5,8              | 2,39 (1,41 – 4,06)     | 0,001      | 22,7             | 3,40 (1,83 – 6,33)     | < 0,001    |
| ctDNA% изменение через 4 недели | Низкий > низкий   | 34           | 20,0             | Реф.                   |            | Не достигнута    | Реф.                   |            |
|                                 | Высокий > низкий  | 18           | 15,6             | 1,31 (0,66 – 2,60)     | 0,44       | 26,0             | 2,02 (0,93 – 4,38)     | 0,07       |
|                                 | Высокий > высокий | 29           | 4,8              | 4,65 (2,56 – 8,46)     | < 0,001    | 16,0             | 5,22 (2,67 – 10,20)    | < 0,001    |

## Обсуждение

Широкое внедрение в действующую онкологическую практику радиофармпрепаратов на основе PSMA-Л может существенно изменить устоявшийся ландшафт ведения пациентов с метастатическим РПЖ. Объем клинической информации по результатам применения методов визуализации и терапии на основе PSMA-Л стремительно растет. Сообщается об интригующих итогах завершения ряда клинических испытаний, что приближает практическую реализацию нанотехнологий, опирающихся на PSMA-Л – опосредуемый тераностический подход. Тем не менее значительная доля пациентов не получает преимуществ от лечения с помощью радиолиганда <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 (LUPPSMA), что требует проведения тщательной предварительной селекции чувствительных к терапии пациентов.

Так, при использовании диагностической визуализации на основе PSMA-Л основная задача сводится к определению прогностической ценности данного подхода в отношении клинических

исходов, включающих ОВ и ВБП. PSMA-Л – опосредованная визуализация рассматривается как потенциально эффективный инструмент для успешного отбора пациентов с целью назначения системной или местной терапии, способной увеличить продолжительность жизни. Когда речь идет о PSMA-Л – опосредованной терапии, то следует отметить, что главные исследовательские усилия фокусируются на построении оптимальных режимов ее клинического применения. Кроме того, изучаются возможности расширения текущих показаний для назначения <sup>177</sup>Lu, конъюгированного с PSMA-Л, пациентам с РПЖ на более ранних стадиях [18], [19], [20].

До получения финальных результатов по клиническим испытаниям, дающим четкие ответы на открытые вопросы относительно различных аспектов применения инновационных PSMA – опосредованных тераностических технологий, остается очень важным достижение экспертного консенсуса в рамках обмена мнениями относительно их надлежащего использования в различных клинических ситуациях.

## Участие авторов:

Андреев Д. А. – сбор и обработка материала, составление списка литературы, написание текста.

Завьялов А. А. – концепция и дизайн исследования, редактирование.

Все соавторы – утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

**Финансирование:** исследование проводилось без спонсорской поддержки.

**Funding:** the study had no sponsorship.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests:** the authors declare that there is no conflict of interest.

## Список литературы / References

1. Стилиди, И. С.; Геворкян, Т. Г.; Шпак А. Г. Совершенствование показателей федерального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями». Вестник Росздравнадзора. 2021;1:46-53 // Stilidy I. S., Gevorkyan T. G., Shpak A. G. Improving the indicators of the federal project "Fight against oncological diseases". Bulletin of Roszdravnadzor. 2021;1:46-53.
2. Каприн, А. Д.; Старинский, В. В.; Шахзадова, А. О. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (Заболеваемость и Смертность). МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2020 // Kaprin A. D., Starinsky V. V., Shakhzadova A. O. eds. Malignant Neoplasms in Russia in 2019 (Morbidity and Mortality). MNIOI them. P. A. Herzen - branch of the Federal State Budgetary Institution "NMITs Radiology" of the Ministry of Health of Russia; 2020.
3. Андреев, Д. А.; Завьялов, А. А.; Говоров, А. В.; Кокушкин, К. А.; Давыдовская, М. В. Кастрационно-резистентный рак предстательной железы: новые перспективы лекарственной терапии // Российский медицинский журнал. 2019; 25(1):49-58. doi:10.18821/0869-2106-2019-25-1-49-58 // Andreev D. A., Zavyalov A. A., Govorov A. V., Kokushkin K. A., Davydovskaya M. V. Castration-resistant prostate cancer: new prospects for drug therapy. Russian medical journal. 2019;25(1):49-58. doi:10.18821/0869-2106-2019-25-1-49-58.
4. Маркова, А.С. Современные возможности лекарственного лечения кастрационно-резистентного рака предстательной железы// Онкоурология. 2013;2:73-77 // Markova A. S. Modern possibilities of drug treatment of castration-resistant prostate cancer. Oncourology. 2013;2:73-77.
5. Gallaher J., Cook L. M., Gupta S., Araujo A., Dhillon J., Park JY et al. Improving treatment strategies for patients with metastatic castrate resistant prostate cancer through personalized computational modeling. Clin Exp Metastasis. 2014;31(8):991-999. doi:10.1007/s10585-014-9674-1
6. American Society of Clinical Oncology. ASCO Annual Meeting 2022. Published 2022. Accessed June 14, 2022. <https://meetings.asco.org/meetings/2022-asco-annual-meeting/288/program-guide/scheduled-sessions>
7. DIGITAL SCIENCE PRESS L, Armstrong AJ, Wallis JD. ASCO 2022: [68Ga]Ga-PSMA-11 PET Baseline Imaging as a Prognostic Tool for Clinical Outcomes to [177Lu]Lu-PSMA-617 in Patients With mCRPC: A VISION Substudy. Published 2022. Accessed June 15, 2022. <https://www.urotoday.com/conference-highlights/asco-2022/asco-2022-prostate-cancer/137641-asco-2022-68ga-ga-psma-11-pet-baseline-imaging-as-a-prognostic-tool-for-clinical-outcomes-to-177lu-lu-psma-617-in-patients-with-mcrpc-a-vision-substudy.html>
8. DIGITAL SCIENCE PRESS L, Vaishampayan N., Wallis J. D. ASCO 2022: [177Lu]Lu-PSMA-617 in PSMA-Positive Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Prior and Concomitant Treatment Subgroup Analyses of the VISION Trial. Published 2022. Accessed June 15, 2022. <https://www.urotoday.com/conference-highlights/asco-2022/asco-2022-prostate-cancer/137641-asco-2022-68ga-ga-psma-11-pet-baseline-imaging-as-a-prognostic-tool-for-clinical-outcomes-to-177lu-lu-psma-617-in-patients-with-mcrpc-a-vision-substudy.html>
9. Vaishampayan N., Morris M. J., Krause B. J., Vogelzang N.J., Kendi A.T., Nordquist LT et al. [177Lu] Lu-PSMA-617 in PSMA-positive metastatic castration-resistant prostate cancer: Prior and concomitant treatment subgroup analyses of the VISION trial. J Clin Oncol. 2022;40(16\suppl):5001. doi:10.1200/JCO.2022.40.16\suppl.5001
10. Kuo P., Hesterman J., Rahbar K., Kendi A.T., Wei X. X, Fang B. et al. [68Ga]Ga-PSMA-11 PET baseline imaging as a prognostic tool for clinical outcomes to [177Lu]Lu-PSMA-617 in patients with mCRPC: A VISION substudy. J Clin Oncol. 2022;40(16\suppl):5002. doi:10.1200/JCO.2022.40.16\suppl.5002
11. Hofman M. S., Emmett L., Sandhu S., Iravani A., Joshua A.M., Goh J. C. et al. TheraP: 177Lu-PSMA-617 (LuPSMA) versus cabazitaxel in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) progressing after docetaxel—Overall survival after median follow-up of 3 years (ANZUP 1603). J Clin Oncol. 2022;40(16\suppl):5000. doi:10.1200/JCO.2022.40.16\suppl.5000
12. DIGITAL SCIENCE PRESS L, Hofman M., Wallis J.D. ASCO 2022: TheraP: 177Lu-PSMA-617 (LuPSMA) Versus Cabazitaxel in Metastatic Castration-

Resistant Prostate Cancer (McRpc) Progressing After Docetaxel-Overall Survival After Median Follow-Up of 3 Years (ANZUP 1603). Published 2022. Accessed June 20, 2022. <https://www.urotoday.com/conference-highlights/asco-2022/asco-2022-prostate-cancer/137642-asco-2022-therap-177lu-psma-617-lupsma-versus-cabazitaxel-in-metastatic-castration-resistant-prostate-cancer-mcrpc-progressing-after-docetaxel-overall-survival-after>

13. MEDtalks, Tolmeijer S. CtDNA als mogelijke biomarker voor de behandeling van prostaatkanker. Published 2022. Accessed June 20, 2022. <https://www.medtalks.nl/asco2022-sofietolmeijer>

14. Tolmeijer S.H., Boerrigter E., Schalken J.A., Geerlings M.J., van Oort I. M., van Erp N.P. et al. A Systematic Review and Meta-Analysis on the Predictive Value of Cell-Free DNA-Based Androgen Receptor Copy Number Gain in Patients With Castration-Resistant Prostate Cancer. JCO Precis Oncol. 2020;(4):714-729. doi:10.1200/PO.20.00084

15. National Library of Medicine. Optimizing Abiraterone Therapy (OPTIMUM). Published 2022. Accessed June 24, 2022. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02426333>

16. National Library of Medicine. Personalizing Enzalutamide Therapy by Understanding the Relation Between Tumor mRNAs, miRNAs and Treatment Response (ILUMINATE). Published 2022. Accessed June 24, 2022. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02471469>

17. Tolmeijer S.H., Boerrigter E., Sumiyoshi T., Ng S., Kwan E. M., Annala M. et al. On-treatment plasma ctDNA fraction and treatment outcomes in metastatic castration-resistant prostate cancer. J Clin Oncol. 2022;40(16\_suppl):5051. doi:10.1200/JCO.2022.40.16\_suppl.5051

18. Fanti S., Briganti A., Emmett L., Fizazi K., Gillessen S., Goffin K. et al. EAU-EANM Consensus Statements on the Role of Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography/Computed Tomography in Patients with Prostate Cancer and with Respect to [177Lu]Lu-PSMA Radioligand Therapy. Eur Urol Oncol. Published online June 2022. doi:10.1016/j.euo.2022.05.003

19. Hartrampf P. E., Seitz A. K., Weinzierl F.X., Serfling S.E., Schirbel A., Rowe S. P. et al. Baseline clinical characteristics predict overall survival in patients undergoing radioligand therapy with [177Lu] Lu-PSMA I&T during long-term follow-up. Eur J Nucl Med Mol Imaging. Published online June 2, 2022. doi:10.1007/s00259-022-05853-2

20. Fanti S., Kunikowska J., Walz J., Witjes W., Bjartell A. EANM-EAU consensus on PSMA PET/CT in respect to radioligand therapy ([177Lu]Lu-PSMA). Eur J Nucl Med Mol Imaging. Published online June 14, 2022. doi:10.1007/s00259-022-05864-z

## Информация об авторах:

**Андреев Дмитрий Анатольевич**, ученая степень doctor, присужденная в Erasmus University Medical Center; врач-дерматовенеролог; ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы», <http://orcid.org/0000-0003-0745-9474>, РИНЦ: SPIN-код: 7989-0581, AuthorID: 96856.

**Завьялов Александр Александрович**, д. м. н., профессор, врач-онколог, заведующий научно-клиническим отделом ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы», <http://orcid.org/0000-0003-1825-1871>, РИНЦ: SPIN-код: 5087-2394, AuthorID: 562286.

## Information about authors:

**Dmitry A. Andreev** – MD, PhD, Physician – Dermatovenerologist, Leading Research Fellow, Scientific-Clinical Department, the State Budgetary Institution of Moscow “Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management of Moscow Health Department”, <http://orcid.org/0000-0003-0745-9474>, РИНЦ: SPIN-код: 7989-0581, AuthorID: 96856.

**Aleksander A. Zavyalov** – MD, PhD, Doctor of Medical Sciences, Professor of Oncology, Head of the Scientific – Clinical Department of the State Budgetary Institution of Moscow “Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management of Moscow Health Department”, <http://orcid.org/0000-0003-1825-1871>, SPIN: 5087-2394, AuthorID: 562286.

## Для корреспонденции:

Андреев Дмитрий Анатольевич

## Correspondence to:

Dmitry A. Andreev

[AndreevDA@zdrav.mos.ru](mailto:AndreevDA@zdrav.mos.ru)