

## Лекарственные возможности лечения пожилых пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы

В.А. Солодкий, А.Ю. Павлов, Р.А. Гафанов, С.В. Гармаш, И.Б. Кравцов, С.В. Фастовец, А.К. Ивашин  
ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России; Россия, 117485 Москва, ул. Профсоюзная, 86

Контакты: Рустем Айратович Гафанов docgra@mail.ru

Онкологическое заболевание в пожилом возрасте — серьезная проблема для здоровья пациента и медицинского персонала. Это связано с 2 основными причинами: общим состоянием больного, ослабленного процессом старения, как правило, с несколькими сопутствующими патологиями и терапией интеркуррентных заболеваний, проводимой несколькими препаратами. Чаще всего врачи-онкологи стремятся не назначать противоопухолевые препараты (в основном это касается химиотерапии) больным преклонного возраста, опасаясь избыточной токсичности, приводящей к неблагоприятным последствиям. Возраст 70 лет и старше является отсечкой для определения пациента пожилого возраста со злокачественным новообразованием. Многие случаи метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы (мКРРПЖ) регистрируются у больных старше 70 лет, также существенно число очень пожилых пациентов в возрасте старше 80 лет. Наличие различных лекарственных агентов в арсенале врачей может значительно увеличить выживаемость, в том числе таких больных. В рандомизированные исследования, в которых изучались препараты для лечения мКРРПЖ, пожилые пациенты, как правило, включались недостаточно активно в связи с коморбидностью. В данном обзоре рассматриваются имеющиеся данные о пожилых и очень пожилых пациентах с мКРРПЖ, которые получали лечение в рамках клинических исследований.

**Ключевые слова:** рак предстательной железы, пожилой пациент, кастрационная резистентность

DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-1-112-121

### Drug treatment opportunities of the elderly patients with the metastatic castration-resistant prostate cancer

V.A. Solodkiy, A. Yu. Pavlov, R.A. Gafanov, S.V. Garmash, I.B. Kravtsov, S.V. Fastovets, A.K. Ivashin

Russian Scientific Center of Roentgen Radiology, Ministry of Health of Russia; 86 Profsoyuznaya St., Moscow 117485, Russia

Oncological disease in the elderly is a serious challenge to the patients health and medical staff. This is due to two main reasons. First, it is the general patient condition which weakened by the aging process, usually with the multiple co-morbidities, the second reason is conducted with multiple drugs therapy of intercurrent diseases. Most often, oncologists do not seek to prescribe anticancer drugs, and mainly it concerns chemotherapy, to patients of advanced age, fearing the excess toxicity leading to adverse effects. The age 70 years and over is that cut-off to determine the elderly patient with malignancy. If we take the cases of the metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) many, if not the majority, are the patients older than 70 years, as well significant the number of very elderly patients aged over 80 years. The presence of the various medicinal agents in medical arsenal can significantly prolong survival, including such patients. As a rule, in randomized trials, which studied the drugs for the mCRPC treatment, the elderly patients were not actively involved and it had some reason, related to comorbidity. In this review the available data on the elderly and very elderly patients with mCRPC who received the treatment within the clinical trials are considered.

**Key words:** prostate cancer, elderly patient, castration-resistant prostate cancer

#### Введение

За последние годы в лечении рака предстательной железы (РПЖ) произошли существенные изменения, особенно это касается возможностей лекарственной терапии в группе пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным РПЖ (мКРРПЖ). В результате глобального увеличения продолжительности жизни населения и наличия эффективных препаратов [1, 2] в ближайшем будущем число пожилых больных мКРРПЖ значительно возрастет. Пожилые пациенты,

как правило, определяются как люди в возрасте старше 65 лет. Однако хронологический возраст не достаточно информативен для принятия клинических решений. С 90-х годов прошлого века все чаще используют такие термины, как «хрупкость» и «биологический возраст», что свидетельствует о том, что врачи предпочитают классифицировать пациентов на основе их клинического состояния, функционального резерва и уязвимости. Между пожилыми и молодыми больными существуют большие различия,

которые могут влиять на выбор проводимого лечения. Для пациентов пожилого возраста характерно снижение нормальной функции органов, которое может привести к нарушению метаболизма лекарственных средств. Возрастные физиологические изменения, такие как относительное увеличение жировой ткани в организме, снижение содержания жидкости и мышечной массы, могут существенно влиять на фармакокинетику препаратов. Значительное число пациентов пожилого возраста по поводу сопутствующих заболеваний принимают несколько препаратов, которые могут по-разному взаимодействовать с лекарственными агентами, применяемыми для лечения злокачественных опухолей [3].

В настоящее время отсутствуют полноценные данные клинических исследований, которые касаются пожилых пациентов, поскольку критериями исключения при наборе в исследования часто являются определенный перечень интеркуррентных заболеваний, плохой соматический статус, прием некоторых сопутствующих препаратов и нарушение функции внутренних органов. Перечисленные факторы типичны для пациентов пожилого возраста, кроме того, врачи часто обеспокоены возможными токсическими эффектами от применения исследуемых препаратов. Следовательно, включенные в исследования пожилые пациенты в полной мере не представляли население пожилого возраста, поэтому требуется осторожность при интерпретации полученных результатов для использования их в повседневной клинической практике [4].

Стратификация по возрасту при ретроспективном анализе популяции больных мКРРПЖ подтвердила эффективность применения цитотоксических и новых гормональных препаратов как у пожилых, так и у более молодых пациентов. Однако для первых были характерны более высокие показатели частоты развития нежелательных явлений и редукции дозы исследуемого препарата [5–8]. Разграничение по возрасту между молодыми и пожилыми пациентами было установлено на уровне 75 лет. При оценке среднего возраста участников исследований становится ясно, что на самом деле он должен был составлять более 80 лет. К тому же мы часто встречаем в повседневной клинической практике пациентов с мКРРПЖ старше 80 лет. В данном обзоре мы представляем доступные методы лечения мКРРПЖ у пожилых пациентов, обращая особое внимание на преимущества и возможные пользу и вред терапии 80-летних больных.

#### **Рекомендации по лечению пожилых больных раком предстательной железы**

Рекомендации по лечению локализованного и местно-распространенного РПЖ у мужчин в возрасте старше 70 лет были разработаны Международным обществом гериатрической онкологии (International

Society for Geriatric Oncology, SIOG) в 2010 г. [9]. В последующем, в 2014 г. они были доработаны новой междисциплинарной рабочей группой SIOG [10], которая разрабатывала стандартные методы лечения локализованного и местно-распространенного РПЖ. Было отмечено, что пациенты пожилого возраста, включенные в анализируемые исследования, продемонстрировали положительные клинические результаты, которые были схожи с подгруппами более молодых больных. Руководство SIOG рекомендует лечение, основанное на предпочтениях пациента и состоянии здоровья, а не на его возрасте [10]. В случаях локализованного заболевания сохранные и уязвимые пациенты с высоким риском в соответствии с классификацией D'Amico и ожидаемой продолжительностью жизни не менее 10 лет должны получать стандартное лечение (простатэктомия, дистанционная лучевая терапия или брахитерапия). Больные с низким и промежуточным риском РПЖ могут быть включены в программу наблюдения или в их отношении возможна выжидательная тактика. Необходима осторожность при назначении андрогендепривационной терапии (АДТ) для лечения неметастатической болезни, так как она может привести к незначительной выгоде с точки зрения выживаемости, но с другой стороны увеличить риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, остеопороза, перелома костей и сахарного диабета [10, 11].

При метастатическом гормоночувствительном РПЖ пациентам в 1-й линии терапии показана медикаментозная (агонисты или антагонисты лютеинизирующего гормона релизинг-гормона) или хирургическая кастрация. Назначение антиандрогенных препаратов 1-го поколения (бикалутамид, флутамид) в комбинации с кастрационной терапией (режим максимальной андрогенной блокады) или в монорежиме не дает преимуществ по сравнению с кастрационной терапией, так как не показало увеличения общей выживаемости (ОВ) по результатам крупных рандомизированных исследований [12]. С учетом высокого риска развития остеопороза и перелома костей у пожилых мужчин, получающих АДТ, им необходимо назначать препараты кальция и витамина D после оценки исходной минеральной плотности костной ткани. При развитии кастрационной резистентности новые гормональные препараты (абиратерон, энзалутамид) и химиотерапия — лечебные опции, которые могут продлить жизнь больных. Новые гормональные препараты хорошо переносятся и особенно подходят для бессимптомных или малосимптомных пациентов без висцеральных метастазов, а показатели выживаемости пожилых аналогичны показателям более молодых пациентов. Химиотерапия также считается допустимым вариантом, особенно у больных с выраженными симптомами и/или с висцеральными метастазами. Данные

исследований позволяют предположить, что пожилой возраст не является противопоказанием к проведению химиотерапии. На основе результатов исследования TAX 327 и ретроспективного анализа у пациентов в возрасте старше 75 лет препарат доцетаксел в режиме 1 раз в 21 день может быть предложен как сохранным, так и уязвимым больным, в то время как введение доцетаксела 1 раз в 7 или 14 дней может рассматриваться в некоторых случаях у ослабленных пациентов [13, 14].

Кабазитаксел или новые гормональные препараты (абиратерон, энзалутамид) могут быть использованы в качестве терапии 2-й линии. Данные исследования TROPIC показали, что преимущество выживаемости в группе кабазитаксела не зависело от возраста, хотя первичная профилактика гранулоцитарным колоние-стимулирующим фактором (Г-КСФ) была настоятельно рекомендована из-за высокого риска фебрильной нейтропении, особенно у пожилых пациентов [10, 15]. Оптимальная последовательность этих препаратов у больных пожилого возраста является предметом исследований.

Вне зависимости от статуса пациента паллиативное лечение используется для контроля боли и других симптомов и включает дистанционную лучевую терапию, радиофармакотерапию, костно-ориентированные виды лечения, хирургическое вмешательство и другие вспомогательные процедуры. Руководство по лечению РПЖ не рекомендует рутинный скрининг простатического специфического антигена (ПСА) у мужчин в возрасте старше 70 лет с ожидаемой продолжительностью жизни  $\leq 10$  лет. Тем не менее разумно, что окончательное решение должно основываться на состоянии здоровья пациента, а не на фактическом возрасте [9].

В дополнение к руководству SIOG были предложены другие рекомендации в целях оптимизации лечения пожилых пациентов с РПЖ. Руководства Американской урологической ассоциации (AUA) и Европейской организации по исследованию и лечению рака (ESMO) не учитывают коморбидность при оценке лечения, в то время как рекомендации Национальной сети онкологических центров (NCCN) и Европейской ассоциации урологов (EAU) включают оценки риска и ожидаемой продолжительности жизни. Рекомендации EAU предлагают специальный раздел, посвященный лечению РПЖ у пациентов пожилого возраста [10].

#### **Результаты лечения пациентов пожилого возраста с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы**

До 2004 г. митоксантрон был единственным одобренным препаратом для лечения мКРРПЖ. Он показал только паллиативный эффект, при этом

не оказывал влияния на показатели выживаемости. Впоследствии было установлено, что ряд других новых лекарственных агентов достоверно увеличивал ОВ у пациентов с мКРРПЖ (табл. 1), а при последовательном использовании этих препаратов ОВ увеличивалась еще больше.

#### **Доцетаксел**

В 2004 г. были получены данные, которые показали, что использование доцетаксела имело достоверное преимущество по сравнению с митоксантроном с точки зрения контроля симптомов заболевания и ОВ [13, 14]. В рандомизированное исследование III фазы TAX 327 были включены 1006 пациентов. Проводилось сравнение 2 режимов терапии — доцетакселом и митоксантроном. Все пациенты в исследовании получали преднизон. В группе доцетаксела (1 введение в 21 день) по сравнению с группой митоксантрона было отмечено достоверное увеличение медианы ОВ (18,9 мес против 16,5 мес;  $p = 0,009$ ). Также были выше доля больных с уменьшением уровня ПСА более чем на 50 % (45 % против 32 %;  $p < 0,001$ ), меньше интенсивность боли (35 % против 22 %;  $p = 0,01$ ), лучше качество жизни пациентов (22 % против 13 %;  $p = 0,009$ ). Преимущество в ОВ было подтверждено после 4-летнего расширенного наблюдения (19,2 мес против 16,3 мес;  $p = 0,004$ ) [16]. Самым частым (32 %) нежелательным явлением III–IV степеней тяжести являлась нейтропения. На основании этих данных доцетаксел был зарегистрирован в качестве препарата для лечения больных мКРРПЖ.

Переносимость доцетаксела остается важным вопросом в повседневной клинической практике. Врачи обеспокоены возможным развитием нежелательных явлений проводимой химиотерапии у пациентов пожилого возраста, а также часто предпочитают еженедельный режим доцетаксела по сравнению со стандартной 3-недельной схемой из-за его более управляемого профиля токсичности даже несмотря на данные исследования TAX 327, которые не продемонстрировали преимущество этого режима лечения в выживаемости над митоксантроном [13]. Недавний ретроспективный анализ TAX 327 показал, что доцетаксел в режиме 1 раз в 3 недели остается стандартом лечения и подходит пожилым пациентам из-за лучших результатов выживаемости и отсутствия каких-либо существенных различий в переносимости еженедельной или 3-недельной схемы лечения у пожилых мужчин [5]. Однако, как было отмечено авторами, небольшая доля (20 %) пациентов в возрасте старше 75 лет среди больных, включенных в III фазу клинического исследования, а также ретроспективный характер анализа подгрупп означает, что необходима осторожность при интерпретации полученных данных в повседневной клинической практике.

Таблица 1. Основные исследования при метастатическом кастрационно-резистентном раке предстательной железы

Table 1. Main studies of metastatic castration-resistant prostate cancer

Исследование Study	Препарат Drug	Ссылка Reference	Линия терапии Line of therapy	Контроль Control	Первичная конечная точка Primary endpoint	Отношение рисков Odds ratio	Медиана, лет Median, years	Доля пациентов старше 75 лет, % Number of patients aged 75 and older, %
TAX 327	Доцетаксел Docetaxel	[13]	1-я 1 <sup>st</sup>	Митоксантрон Mitoxantrone	Общая выживаемость Overall survival	0,76	68	20
TROPIC	Кабазитаксел Cabazitaxel	[17]	2-я 2 <sup>nd</sup>	Митоксантрон Mitoxantrone	Общая выживаемость Overall survival	0,70	67	19
COU-AA-301	Абиратерон Abiraterone	[18]	2-я 2 <sup>nd</sup>	Преднизон Prednisone	Общая выживаемость Overall survival	0,80	69	28
AFFIRM	Энзалутамид Enzalutamide	[19]	2-я 2 <sup>nd</sup>	Плацебо Placebo	Общая выживаемость Overall survival	0,63	69	25
COU-AA-302	Абиратерон Abiraterone	[20, 21]	1-я 1 <sup>st</sup>	Преднизон Prednisone	Общая и беспрогрессивная радиологическая выживаемость Overall and radiographic progression-free survival	0,81 0,45	71	34
PREVAIL	Энзалутамид Enzalutamide	[22]	1-я 1 <sup>st</sup>	Плацебо Placebo	Общая и беспрогрессивная радиологическая выживаемость Overall and radiographic progression-free survival	0,71 0,19	72	36
ALSYMPCA	Радий-223 Radium-223	[23]	1-я/2-я 1 <sup>st</sup> /2 <sup>nd</sup>	Плацебо Placebo	Общая выживаемость Overall survival	0,70	71	28

Недавно были опубликованы результаты лечения пациентов с мКРРПЖ в рутинной клинической практике. Эти данные, а также объединенный анализ 2 исследований II фазы применения доцетаксела у больных мКРРПЖ не выявили существенных различий в эффективности или токсичности между группами пациентов в возрасте старше и младше 70 лет [15, 24, 25]. A. Italiano и соавт. проанализировали применение в рутинной клинической практике доцетаксела у 175 больных мКРРПЖ. Пациенты старше 75 лет имели аналогичные результаты вне зависимости от режимов введения данного препарата [26]. У 54 % больных использовали стандартный 3-недельный режим, а у 46 % – еженедельные введения препарата. Авторы также отметили, что пациенты старше 80 лет, получавшие доцетаксел в еженедельном режиме, имели худший соматический статус ( $PS \geq 2$ ), чем больные, которым проводили химиотерапию в стандартном режиме. Вывод исследования заключался в том, что доцетаксел можно безопасно использовать у пожилых пациентов с хорошим соматическим статусом, при этом возраст

сам по себе не должен быть критерием для отказа от потенциально эффективного лечения. Недавно были опубликованы результаты еще одного исследования у больных мКРРПЖ в возрасте старше 80 лет [27]. В 32,2 % случаев терапия доцетакселом проводилась в стандартном режиме. Было отмечено, что лечение хорошо переносится, с относительно низкой частотой гематологической и негематологической токсичности III–IV степеней. Наблюдалась разница в ОБ в пользу пациентов с низкими показателями CIRS-G (гериатрическая шкала), ADL (шкала повседневной деятельности) и IADL (шкала использования сопутствующих средств), хотя эта разница была на границе статистической значимости. Используя те же возрастные критерии в 80 лет для определения пожилых людей, R. Leibowitz-Amit и соавт. не обнаружили возрастных различий с точки зрения частоты ответа по уровню ПСА или ОБ, однако фебрильная нейтропения чаще встречалась у пожилых, чем у молодых пациентов [28]. Аналогичным образом было проведено еще одно исследование, включавшее небольшую группу 80-летних

больных, большинству из которых доцетаксел вводили 1 раз в 3 недели. В 45 % случаев была отмечена гематологическая токсичность III–IV степеней [29].

#### Кабазитаксел

В рандомизированном клиническом исследовании III фазы TROPIC сравнивалась эффективность и безопасность кабазитаксела (25 мг/м<sup>2</sup> каждые 3 недели) + преднизона (10 мг в день) с митоксантроном (12 мг/м<sup>2</sup> каждые 3 недели) + преднизоном (10 мг в день) у 755 пациентов с мКРРПЖ после прогрессирования заболевания на фоне или после приема доцетаксела [17]. Использование кабазитаксела было связано с увеличением медианы ОВ (15,1 мес против 12,7 мес; отношение рисков (ОР) 0,7; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,59–0,83;  $p < 0,0001$ ). Другие клинические преимущества включали увеличение выживаемости без прогрессирования и времени до радиологического и ПСА-прогрессирования, улучшение функционального статуса, радиологический и ПСА-ответы. Нежелательными явлениями III–IV степеней, которые отмечались чаще в группе кабазитаксела, были нейтропения (82 % против 58 %), фебрильная нейтропения (8 % против 1 %) и диарея (6 % против < 1 %). Но в отличие от лечения доцетакселом не было доказательств большей частоты встречаемости периферической нейропатии III степени выше. В исследовании TROPIC были включены 139 пациентов в возрасте старше 75 лет: 69 (18 %) больных в группу кабазитаксела и 70 (19 %) в группу митоксантрона. Нежелательные явления у этих пациентов встречались чаще, чем у более молодых. К примеру, частота развития диареи и нейтропении составляла 55,7 и 24,2 % против 44,5 и 17,6 %. При этом различий в частоте нейтропении и диареи не было найдено в подгруппах, стратифицированных по расе, исходной функции печени или почек, оценке общего состояния здоровья по шкале ECOG или предыдущей химиотерапии. Таким образом, необходимо тщательно контролировать функцию костного мозга и рассмотреть первичную профилактику с использованием Г-КСФ у больных высокого риска (возраст старше 65 лет, плохой PS, предыдущие эпизоды фебрильной нейтропении и облучение, плохое питание или серьезные сопутствующие заболевания).

Ряд программ раннего доступа (ЕАР) с участием 6,2–26,8 % пациентов в возрасте старше 75 лет показал, что кабазитаксел хорошо переносится в реальной клинической практике [30–32]. В итальянской ЕАР у пожилых пациентов чаще использовали Г-КСФ по сравнению с молодыми (66,8 % против 58,0 %), но частота гематологических нежелательных явлений не зависела от возраста больных [16]. Дополнительные данные, касающиеся большой выборки населения пожилого возраста, получивших лечение кабазитаксе-

лом, были предоставлены в отчете Европейской программы раннего доступа, в котором проведена повозрастная стратификация 746 мужчин (421 в возрасте < 70 лет, 180 в возрасте 70–74 лет и 145 в возрасте  $\geq 75$  лет) [8]. Число циклов кабазитаксела, снижение дозы препарата по любой причине, задержка его введения, нежелательные явления, возможно связанные с применением препарата, и переносимость были сходны во всех 3 возрастных группах, но профилактическое введение Г-КСФ чаще использовалось у пациентов старше 70 лет. Многофакторный анализ показал, что возраст  $\geq 75$  лет был предиктором развития нейтропении III степени и выше и/или осложненной нейтропении (фебрильная или септическая нейтропения) у пациентов после проведения 1-го цикла кабазитаксела без профилактического введения Г-КСФ. Авторы пришли к выводу, что профилактическое применение Г-КСФ, в частности во время 1-го цикла, у мужчин в возрасте  $\geq 75$  лет улучшало переносимость кабазитаксела.

#### Абиратерон

Абиратерона ацетат доказал свою эффективность в 1-й и 2-й линиях терапии мКРРПЖ. У пациентов, получавших абиратерон, отмечались следующие нежелательные явления III–IV степеней: задержка жидкости и отеки (1–3 %), гипокалиемия (3–5 %), кардиологические нарушения (5–8 %), нарушения функции печени (5–6 %) и гипертония (1–5 %). В исследовании COU-AA-301 у больных, которые ранее получали доцетаксел, сравнивали применение абиратерона + преднизон с плацебо + преднизон. Окончательный анализ исследования показал, что медиана ОВ была больше в группе абиратерона (15,8 мес против 11,2 мес; ОР 0,74) [18, 33]. P.F. Mulders и соавт. проанализировали данные пациентов старше 75 лет в исследовании COU-AA-301 и продемонстрировали, что прием абиратерона улучшал клинические результаты, в том числе ОВ при хорошей переносимости в обеих возрастных группах. При этом профиль безопасности препарата и увеличение выживаемости по сравнению с преднизоном у пожилых пациентов были аналогичны тем, которые регистрируются в общей популяции [7]. У больных пожилого возраста, получавших абиратерон, авторы наблюдали более высокую частоту развития сердечных осложнений (в частности, фибрилляцию предсердий и тахикардию), чем у пациентов, получавших преднизон. Пожилые и молодые больные имели аналогичную продолжительность лечения (36 и 32 мес соответственно). Общие данные по эффективности абиратерона были подобны тем, которые наблюдались в группе из 47 пациентов в возрасте старше 80 лет, проходивших лечение в итальянской программе после приема доцетаксела вне рамок рандомизированных клинических исследований [34].

Ретроспективный анализ подтвердил, что лечение было эффективно и безопасно в данной возрастной группе и существенно не увеличивало риск развития побочных явлений, а уровень ответов и результаты выживаемости были аналогичны тем, которые наблюдаются у пациентов в возрасте младше 80 лет.

В исследовании COU-AA-302 проводилось сравнение абиратерона + преднизона с плацебо + преднизона в качестве 1-й линии терапии мКРППЖ. Первоначально были опубликованы результаты 2-го промежуточного анализа, в который была включена только запланированная выживаемость без радиологического прогрессирования, при этом различия между 2 группами были уже достоверными [20]. Окончательные результаты показали статистически достоверное увеличение медианы ОВ в группе абиратерон + преднизон (34,7 мес против 30,3 мес) [21]. Эффективность и безопасность абиратерона в 1-й линии терапии была оценена у 350 пациентов в возрасте старше 75 лет, включенных в исследование COU-AA-302 [35], в котором процент больных с общим статусом 1 балл по шкале ECOG был выше среди пожилых, чем среди молодых пациентов. Все больные, получавшие абиратерон, продемонстрировали статистически значимое увеличение радиологической беспрогрессивной выживаемости и ОВ независимо от возраста. В исследовании были достигнуты все вторичные конечные точки (время до прогрессирования по уровню ПСА, до начала химиотерапии, до использования опиатов и до ухудшения PS по шкале ECOG) по сравнению с пациентами, принимавшими только преднизон. Последующая терапия доцетакселом проводилась чаще молодым, чем пациентам пожилого возраста. Снижение дозы и перерывы в лечении были нечастыми в обеих возрастных группах. Тем не менее наблюдалась более высокая частота внепланового перерыва в приеме абиратерона из-за развития нежелательных явлений у пациентов пожилого возраста, чем у лиц в возрасте младше 75 лет (15 % против 5 %). Профиль безопасности был одинаковым в обеих группах с более высокой частотой возникновения побочных явлений III–IV степеней (57 % против 40 %) и периферическими отеками у пожилых больных. Эти результаты сопоставимы с данными R. Leibowitz-Amit и соавт., которые недавно ретроспективно сравнивали эффективность и переносимость абиратерона у 34 пациентов в возрасте старше 80 лет (средний возраст 85 лет) и 328 больных в возрасте младше 80 лет, которые получали препарат вне рамок клинических исследований. Авторы не нашли существенных различий в скорости ПСА-ответа, беспрогрессивной выживаемости и ОВ, частоте развития нежелательных явлений, связанных с приемом абиратерона, между этими 2 группами, но отметили большую частоту возникновения нежелательных явлений, которые приводили

к внеплановой отмене абиратерона у 80-летних пациентов (9 % против 7 %) [28].

### Энзалутамид

Энзалутамид, как и абиратерон, одобрен для применения в 1-й и 2-й линиях лечения мКРППЖ благодаря достоверному увеличению показателей выживаемости [36]. В исследованиях энзалутамида у пациентов отмечались следующие нежелательные явления III–IV степеней: артериальная гипертензия (7 %), кардиальные нарушения (1–3 %) и судороги (< 1 %). В исследовании AFFIRM проводилось сравнение энзалутамида с плацебо у пациентов, которые ранее получали доцетаксел. Медиана ОВ составила 18,4 мес в группе энзалутамида и 13,6 мес в группе плацебо. Опубликованные результаты подгруппового анализа данных исследования AFFIRM показали сопоставимые клинические исходы и профиль токсичности у пациентов с мКРППЖ в возрасте младше и старше 75 лет, получавших энзалутамид после доцетаксела. Было продемонстрировано, что переносимость препарата и его клинически значимое преимущество у пожилых пациентов коррелировали с показателями во всей когорте пациентов, принимавших участие в исследовании [8]. В плацебоконтролируемом исследовании III фазы PREVAIL энзалутамид использовался в 1-й линии терапии мКРППЖ. В группе энзалутамида было показано увеличение медианы радиологической беспрогрессивной выживаемости по сравнению с группой плацебо (не достигнута против 3,9 мес) и медианы ОВ (35,3 мес против 31,3 мес) [19, 37].

J.N. Graff и соавт. провели плановый подгрупповой анализ исследования PREVAIL у пациентов в возрасте  $\geq 75$  лет [22]. В общей сложности в исследование были включены 609 (35 %) больных данной возрастной категории. Средний возраст пациентов в этой подгруппе составил 80 (75–93) лет. Из них 317 больных получали энзалутамид, 292 – плацебо. Как и ожидалось, пожилые пациенты имели худший соматический статус и чаще имели сердечно-сосудистые заболевания по сравнению с пациентами в возрасте < 75 лет (26,9 % против 16,5 %). Также они имели большее среднее время от постановки диагноза до включения в исследование (88,3 мес против 53,4 мес), более тяжелое бремя болезней и выше исходную медиану уровня ПСА (73,3 нг/мл против 37,3 нг/мл). Авторы сообщили об увеличении ОВ и радиологической беспрогрессивной выживаемости в обеих возрастных группах, которое также было сопоставимо с данными по средней продолжительности терапии. Пожилые больные в обеих группах лечения имели более высокую частоту развития нежелательных явлений III–IV степеней (падения, переломы костей, снижение аппетита и астения), чем пациенты в возрасте младше 75 лет, однако лишь частота падений действительно была выше в группе

энзалутамида при учете длительности лечения. Таким образом, авторы пришли к выводу, что энзалутамид был безопасен и хорошо переносился пожилыми больными. Как и в исследовании COU-AA-302, было отмечено, что пожилые пациенты реже получали последующую противоопухолевую цитостатическую (доцетаксел 32,3 % против 51,3 %, кабазитаксел 3,3 % против 12,7 %) или гормональную терапию (абиратерон 27,6 % против 35,7 %) по сравнению с молодыми больными.

Важным преимуществом использования энзалутамида у пожилых пациентов является отсутствие необходимости сопутствующего приема преднизона и специального мониторинга на фоне лечения. В начале исследования PREVAIL у больных мКРППЖ, не получавших химиотерапию, 7,5 % пациентов в группе энзалутамида и 7,1 % в группе плацебо принимали кортикостероиды, что показывает минимальную необходимость использования стероидов на этой стадии болезни. На протяжении всего исследования 27,0 % пациентов в группе энзалутамида и 30,0 % в группе плацебо получили как минимум 1 дозу кортикостероида, что значительно отличается от 100 % необходимости применения стероидов при использовании абиратерона или химиотерапии. В связи с этим лечение энзалутамидом не приводит к развитию частых побочных эффектов, возникающих при использовании даже низких доз кортикостероидов (10 мг/день). К таким побочным эффектам относятся надпочечниковая недостаточность в условиях стресса, гипергликемия, особенно на фоне диабета или у пациентов с ранее выявленной инсулинорезистентностью, задержка жидкости, иммуносупрессия и плохое заживление ран.

Таким образом, применение кортикостероидов может быть неприемлемым для многих пожилых больных РПЖ, страдающих гипертензией, диабетом и хронической сердечной недостаточностью. Поэтому у пациентов с диабетом, а также у больных, получающих иммуносупрессивную терапию и имеющих любые противопоказания к применению кортикостероидов, предпочтение должно отдаваться энзалутамиду. С учетом того, что при лечении абиратероном более 30 % пациентов имели задержку жидкости или отеки, а также такое нарушение со стороны сердечно-сосудистой системы, как гипертензия, для больных с сердечной недостаточностью энзалутамид может иметь лучший профиль безопасности [38].

#### Радий-223

Радий-223 —  $\alpha$ -излучатель, действующий как остеотропный агент и имеющий приемлемый гематологический профиль токсичности (III–IV степени тромбоцитопении в 6 %, нейтропения в 3 % случаев). Он

был изучен в плацебоконтролируемом клиническом исследовании ALSYMPCA, в которое был включен 921 больной мКРППЖ с симптоматическими костными метастазами. Критериями исключения являлось наличие висцеральных метастазов или увеличенных (> 3 см) лимфатических узлов [39]. В исследование включались как хемонаивные пациенты, так и больные, которые ранее получали химиотерапию доцетакселом. Результаты показали достоверное увеличение ОВ в группе пациентов, которые получали лечение исследуемым препаратом (14,9 мес против 11,3 мес; ОР 0,7; 95 % ДИ 0,58–0,83;  $p < 0,001$ ). Радий-223 достоверно превосходил плацебо по эффективности по всем вторичным конечным точкам. Также было подтверждено, что преимущество по показателям выживаемости не зависело от предшествующей химиотерапии доцетакселом [23]. Средний возраст больных в исследовании составил 71 год, 28 % пациентов были старше 75 лет. Ни в одном анализе этого исследования или EAP специально не проводили по возрастной стратификацию клинических исходов и профиля безопасности радия-223 у пожилых людей. Тем не менее лечение данным препаратом характеризовалось низким уровнем гематологической и негематологической токсичности, и можно с уверенностью утверждать, что возраст не влиял на переносимость и эффективность препарата.

#### Обсуждение

Пожилые онкологические больные пожилого возраста — особая группа пациентов, у которых еще недавно проведение химиотерапии было единственным вариантом медикаментозного лечения. Страх перед возможной токсичностью из-за наличия сопутствующих заболеваний и снижением функциональных возможностей организма, как правило, приводил к тому, что пожилые пациенты не рассматривались в качестве кандидатов для участия в клинических исследованиях. В целях преодоления этого ограничения были разработаны специальные исследования для пациентов данной возрастной категории с некоторыми типами рака, такими как немелкоклеточный рак легкого [40]. В случае РПЖ проблемы, связанные с возрастом, существовали только до тех пор, пока АДТ была единственной стратегией. В последние годы были получены данные, которые изменили подходы к лечению возрастных пациентов. Появление препаратов доцетаксела и кабазитаксела, применение которых достоверно увеличивало показатели выживаемости у больных мКРППЖ, поставило много вопросов, связанных с развитием нежелательных явлений, особенно у пациентов пожилого возраста. Хотя профили токсичности гормональных препаратов нового поколения отличаются от химиотерапевтических средств в лучшую сторону, использовать

**Таблица 2.** Основные исследования при метастатическом кастрационно-резистентном раке предстательной железы: результаты пациентов старше 75 лет

**Table 2.** Main studies of metastatic castration-resistant prostate cancer: Results in patients aged 75 and older

Исследование (препарат) Study (drug)	Ссылка Reference	Общая выживаемость, мес Overall survival, month	Нежелательные явления (все степени) Adverse events (all levels)
TAX 327 (доцетаксел) TAX 327 (docetaxel)	[5]	18,9	Усталость 57,0 %, инфекция 42,0 %, диарея 40,0 %, тошнота 40,0 %, фебрильная нейтропения 9,0 % Fatigue 57.0 %, infection 42.0 %, diarrhea 40.0 %, nausea 40.0 %, febrile neutropenia 9.0 %
TROPIC (кабазитаксел) TROPIC (cabazitaxel)	[23]	15,1	Диарея 55,7 %, нейтропения 24,2 %* Diarrhea 55.7 %, neutropenia 24.2 %*
COU-AA-301 (абиратерон 2-я линия) COU-AA-301 (abiraterone 2 <sup>nd</sup> line)	[6]	15,6	Усталость 48,0 %, отеки/задержка жидкости 35,0 %, сердечные нарушения 20,0 %, диарея 19,0 %, гипокалиемия 18,0 %, гипертензия 9,0 % Fatigue 48.0 %, edema/fluid retention 35.0 %, heart conditions 20.0 %, diarrhea 19.0 %, hypokalemia 18.0 %, hypertension 9.0 %
AFFIRM (энзалутамид 2-я линия) AFFIRM (enzalutamide 2 <sup>nd</sup> line)	[8]	18,2	Усталость 39,7 %, диарея 26,6 %, отеки 22,1 %, судороги 1,0 % Fatigue 39.7 %, diarrhea 26.6 %, edema 22.1 %, spasms 1.0 %
COU-AA-302 (абиратерон 1-я линия) COU-AA-302 (abiraterone 1 <sup>st</sup> line)	[32]	28,6	Усталость 41,8 %, отеки/задержка жидкости 37,9 %, сердечные нарушения 27,0 %, диарея 23,1 %, гипертензия 22,0 %, нарушение функции печени 20,9 %, гипокалиемия 16,5 % Fatigue 41.8 %, edema/fluid retention 37.9 %, heart conditions 27.0 %, diarrhea 23.1 %, hypertension 22.0 %, liver dysfunction 20.9 %, hypokalemia 16.5 %
PREVAIL (энзалутамид 1-я линия) PREVAIL (enzalutamide 1 <sup>st</sup> line)	[36]	32,4	Усталость 37,5 %, диарея 18,6 %, сердечные нарушения 13,2 %, отеки 11,4 %, гипертензия 11,0 % Fatigue 37.5 %, diarrhea 18.6 %, heart conditions 13.2 %, edema 11.4 %, hypertension 11.0 %

\*Результаты у пациентов старше 65 лет.  
\*Results in patients aged 65 and older.

их у пожилых людей следует с осторожностью. Известно, что РПЖ чаще встречается у лиц пожилого возраста, и все клинические исследования новых лекарственных агентов включали пациентов, у которых средний возраст составлял 67–72 года (см. табл. 1). В табл. 2 приведены частые нежелательные явления у пациентов в возрасте ≥ 75 лет, принимавших участие в исследованиях. Представленные данные подчеркивают концепцию, что эта возрастная группа является особой популяцией больных мКРРПЖ.

### Выводы

Для определения пожилых больных мКРРПЖ отсечку возраста следует перенести на 80 лет. В повседневной клинической практике эту особую когорту мужчин необходимо рассматривать на основе результатов тщательной гериатрической и коморбидной оценки. Кроме этого, должны быть разработаны специальные клинические исследования, которые бы позволили расширить доступ к современным лекарственным средствам очень пожилых пациентов с мКРРПЖ.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Scosyrev E., Messing E.M., Mohile S. et al. Prostate cancer in the elderly: frequency of advanced disease at presentation and disease-specific mortality. *Cancer* 2012;118(12):3062–70. DOI: 10.1002/cncr.26392. PMID: 22006014.
- Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R. et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015;136(5):359–86. DOI: 10.1002/ijc.29210. PMID: 25220842.
- Handforth C., Clegg A., Young C. et al. The prevalence and outcomes of frailty in older cancer patients: a systematic review. *Ann Oncol* 2015;26(6):1091–101. DOI: 10.1093/annonc/mdu540. PMID: 25403592.

4. Yee K.W., Pater J.L., Pho L. et al. Enrollment of older patients in cancer treatment trials in Canada: why is age a barrier? *J Clin Oncol* 2003;21(8):1618–23. DOI: 10.1200/JCO.2003.12.044. PMID: 12697888.
5. Horgan A.M., Seruga B., Pond G.R. et al. Tolerability and efficacy of docetaxel in older men with metastatic castrate-resistant prostate cancer (mCRPC) in the TAX 327 trial. *J Geriatr Oncol* 2014;5(2):119–26. DOI: 10.1016/j.jgo.2013.12.001. PMID: 24495703.
6. Mulders P.F., Molina A., Marberger M. et al. Efficacy and safety of abiraterone acetate in an elderly patient subgroup (aged 75 and older) with metastatic castration-resistant prostate cancer after docetaxel-based chemotherapy. *Eur Urol* 2014;65(5):875–83. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.09.005. PMID: 24099659.
7. Heidenreich A., Bracarda S., Mason M. et al. Safety of cabazitaxel in senior adults with metastatic castration-resistant prostate cancer: results of the European compassionate-use programme. *Eur J Cancer* 2014;50(6):1090–9. DOI: 10.1016/j.ejca.2014.01.006. PMID: 24485664.
8. Sternberg C.N., de Bono J.S., Chi K.N. et al. Improved outcomes in elderly patients with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with the androgen receptor inhibitor enzalutamide: results from the phase III AFFIRM trial. *Ann Oncol* 2014;25(2):429–34. DOI: 10.1093/annonc/mdt571. PMID: 24478320.
9. Droz J.P., Balducci L., Bolla M. et al. Management of prostate cancer in older men: recommendations of a working group of the International Society of Geriatric Oncology. *BJU Int* 2010;106(4):462–9. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2010.09334.x. PMID: 20346033.
10. Droz J.P., Aapro M., Balducci L. et al. Management of prostate cancer in older patients: updated recommendations of a working group of the International Society of Geriatric Oncology. *Lancet Oncol* 2014;15(9):404–14. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70018-X. PMID: 25079103.
11. Kilari D., Dale W., Mohile S.G. How we treat early systemic prostate cancer in older men. *J Geriatr Oncol* 2014;5(4):337–42. DOI: 10.1016/j.jgo.2014.09.177. PMID: 25248671.
12. Гафанов Р.А. Гормональная и химиотерапия у больных гормоночувствительным раком предстательной железы. *Онкоурология* 2016;12(1):63–8. [Gafanov R.A. Hormonal therapy and chemotherapy in patients with hormone-sensitive prostate cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2016;12(1):63–8. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2016-12-1-63-68.
13. Tannock I.F., de Wit R., Berry W.R. et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351(15):1502–12. DOI: 10.1056/NEJMoa040720. PMID: 15470213.
14. 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):476–9. [Pavlov A.Yu., Gafanov R.A., Tsybul'skiy A.D. et al. Current strategy of metastatic and castration-resistant prostate cancer drug therapy. *RMZh = RMJ* 2016;(8):476–9. (In Russ.)].
15. Beer T.M., Berry W., Wersinger E.M. et al. Weekly docetaxel in elderly patients with prostate cancer: efficacy and toxicity in patients at least 70 years of age compared with patients younger than 70 years. *Clin Prostate Cancer* 2003;2(3):167–72. PMID: 15040860.
16. Bracarda S., Gernone A., Gasparro D. et al. Real-world cabazitaxel safety: the Italian early-access program in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Future Oncol* 2014;10(6):975–83. DOI: 10.2217/fon.13.256. PMID: 24295376.
17. 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;376(9747):1147–54. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61389-X. PMID: 20888992.
18. de Bono J.S., Logothetis C.J., Molina A. et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011;364(21):1995–2005. DOI: 10.1056/NEJMoa1014618. PMID: 21612468.
19. Beer T.M., Armstrong A.J., Rathkopf D.E. et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 2014;371(5):424–33. DOI: 10.1056/NEJMoa1405095. PMID: 24881730.
20. Ryan C.J., Smith M.R., de Bono J.S. et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med* 2013;368(2):138–48. DOI: 10.1056/NEJMoa1209096. PMID: 23228172.
21. Ryan C.J., Smith M.R., Fizazi K. et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015;16(2):152–60. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)71205-7. PMID: 25601341.
22. Graff J.N., Baciarello G., Armstrong A.J. et al. Efficacy and safety of enzalutamide in patients 75 years or older with chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer: results from PREVAIL. *Ann Oncol* 2016;27(2):286–94. DOI: 10.1093/annonc/mdv542. PMID: 26578735.
23. Hoskin P., Sartor O., O'Sullivan J.M. et al. Efficacy and safety of radium-223 dichloride in patients with castration-resistant prostate cancer and symptomatic bone metastases, with or without previous docetaxel use: a prespecified subgroup analysis from the randomised, double-blind, phase 3 ALSYMPCA trial. *Lancet Oncol* 2014;15(12):1397–406. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70474-7. PMID: 25439694.
24. Jha G.G., Anand V., Soubra A. et al. Challenges of managing elderly men with prostate cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2014;11(6):354–64. DOI: 10.1038/nrclinonc.2014.71. PMID: 24821211.
25. Kalra S., Basourakos S., Abouassi A. et al. The implications of ageing and life expectancy in prostate cancer treatment. *Nat Rev Urol* 2016;13(5):289–95. DOI: 10.1038/nrurol.2016.52. PMID: 27001016.
26. Italiano A., Ortholan C., Oudard S. et al. Docetaxel-based chemotherapy in elderly patients (age 75 and older) with castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2009;55(6):1368–75. DOI: 10.1016/j.eururo.2008.07.078. PMID: 18706755.
27. Berthold D.R., Pond G.R., Soban F. et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. *J Clin Oncol* 2008;26(2):242–5. DOI: 10.1200/JCO.2007.12.4008. PMID: 18182665.
28. Leibowitz-Amit R., Templeton A.J., Alibhai S.M. et al. Efficacy and toxicity of abiraterone and docetaxel in octogenarians with metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Geriatr Oncol* 2015;6(1):23–8. DOI: 10.1016/j.jgo.2014.09.183. PMID: 25301537.
29. Wong H.L., Lok S.W., Wong S. et al. Docetaxel in very elderly men with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Prostate Int* 2015;3(2):42–6. DOI: 10.1016/j.pnil.2015.03.003. PMID: 26157766.
30. Wissing M.D., van Oort I.M., Gerritsen W.R. et al. Cabazitaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: results of a compassionate use program in the Netherlands. *Clin Genitourin Cancer* 2013;11(3):238–50. DOI: 10.1016/j.clgc.2013.04.004. PMID: 23659772.
31. Heidenreich A., Scholz H.J., Rogenhofer S. et al. Cabazitaxel plus prednisone for metastatic

- castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel: results from the German compassionate-use programme. *Eur Urol* 2013;63(6):977–82. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.08.058. PMID: 23116658.
32. Castellano D., Aparicio L.M., Esteban E. et al. Cabazitaxel for metastatic castration-resistant prostate cancer: safety data from the Spanish expanded access program. *Expert Opin Drug Saf* 2014;13(9):1165–73. DOI: 10.1517/14740338.2014.939583. PMID: 25001524.
33. Гафанов Р.А., Иванов С.А., Фастовец С.В. и др. Оценка эффективности и переносимости абиратерона ацетата (зитига) у пациентов с метастатическим гормонорезистентным раком предстательной железы, у которых отмечалась прогрессия опухолевого процесса после химиотерапии таксанами. *Современная онкология* 2012;(2):25–8. [Gafanov R.A., Ivanov S.A., Fastovets S.V. Evaluation of the efficacy and tolerability of abiraterone acetate (zygita) in patients with hormone-refractory metastatic prostate cancer who were observed to have a progressive tumor process after chemotherapy with taxanes. *Sovremennaya onkologiya = Modern Oncology* 2012;(2):25–8. (In Russ.)].
34. Maines F., Caffo O., De Giorgi U. et al. Safety and clinical outcomes of abiraterone acetate after docetaxel in octogenarians with metastatic castration-resistant prostate cancer: results of the Italian compassionate use named patient programme. *Clin Genitourin Cancer* 2016;14(1):48–55. DOI: 10.1016/j.clgc.2015.07.019. PMID: 26382222.
35. Smith M.R., Rathkopf D.E., Mulders P.F. et al. Efficacy and safety of abiraterone acetate in elderly (75 years or older) chemotherapy naive patients with metastatic castration resistant prostate cancer. *J Urol* 2015;194(5):1277–84. DOI: 10.1016/j.juro.2015.07.004. PMID: 26151676.
36. Алексеев Б.Я., Матвеев В.Б., Русаков И.Г. и др. Резолюция по итогам совещания экспертов по лечению кастрационно-резистентного рака предстательной железы. *Онкоурология* 2016;12(3):109–10. [Alekseev B.Ya., Matveev V.B., Rusakov I.G. et al. Resolution on the results of the Meeting of Experts on the treatment of castrate-resistant prostate cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2016;12(3):109–10. (In Russ.)].
37. 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):1187–97. DOI: 10.1056/NEJMoa1207506. PMID: 22894553.
38. Estévez S.V. et al. Prostate cancer perspectives after castrated: optimizing treatment sequence. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016;107:119–27. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2016.08.007. PMID: 27823639.
39. Parker C., Nilsson S., Heinrich D. et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2013;369(3):213–23. DOI: 10.1056/NEJMoa1213755. PMID: 23863050.
40. Gridelli C., Perrone F., Gallo C. et al. Chemotherapy for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: the Multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly Study (MILES) phase III randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2003;95(5):362–72. PMID: 12618501.