

Метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы: современный взгляд на медикаментозную терапию и альтернативная регуляция опухолевых клеток

Р.А. Гафанов, С.В. Гармаш, И.Б. Кравцов, С.В. Фастовец

ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Профсоюзная, 86

Контакты: Рустем Айратович Гафанов docgra@mail.ru

Рак предстательной железы (РПЖ) является одной из самых частых причин смерти от злокачественных новообразований у мужчин во многих странах мира. Передача сигнала в андрогенной оси регуляции имеет решающее значение для развития и прогрессирования РПЖ. Несмотря на постоянную зависимость от сигналов андрогенных рецепторов при кастрационно-резистентности, использование новых антиандрогенных препаратов неизменно приводит к развитию резистентности к лечению. Взаимодействие андрогенрецепторного и альтернативного (фосфатидилинозитол-3-киназа, PI3K) путей в регуляции опухолевых клеток может быть одним из механизмов развития резистентности к терапии. В настоящей статье описываются современные методы лечения метастатического кастрационно-резистентного РПЖ и возможная роль пути PI3K в патогенезе и прогрессировании РПЖ.

Ключевые слова: кастрационно-резистентный рак предстательной железы, PI3K, андрогенный рецептор

Для цитирования: Гафанов Р.А., Гармаш С.В., Кравцов И.Б., Фастовец С.В. Метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы: современный взгляд на медикаментозную терапию и альтернативная регуляция опухолевых клеток. Онкоурология 2018;14(1):107–16.

DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-1-107-116

Metastatic castration-resistant prostate cancer: a current view on drug therapy and alternative tumor cell regulation

R.A. Gafanov, S.V. Garmash, I.B. Kravtsov, S.V. Fastovets

Russian Scientific Center of Roentgen Radiology, Ministry of Health of Russia; 86 Profsoyuznaya St., Moscow 117997, Russia

Prostate cancer (PC) is one of the most common causes of death from malignant neoplasms in men in many countries around the world. Transmission of the signal in the androgenic axis of regulation is crucial for the development and progression of PC. Despite the constant dependence on androgen receptor signals in castration resistance, the use of new anti-androgenic drugs invariably leads to the stability of the ongoing treatment. The interaction of androgen receptor and alternative (phosphoinositide-3-kinases, PI3K) pathways in the regulation of cells can be one of the mechanisms of resistance to treatment. In this article, we describe current treatments for metastatic castration-resistant PC and the possible role of the PI3K pathway in the pathogenesis and progression of PC.

Key words: castration-resistant prostate cancer, PI3K, androgen receptor

For citation: Gafanov R.A., Garmash S.V., Kravtsov I.B., Fastovets S.V. Metastatic castration-resistant prostate cancer: a current view on drug therapy and alternative tumor cell regulation. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2018;14(1):107–16.

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) является наиболее часто диагностируемым злокачественным заболеванием и 2-й по частоте причиной смерти у мужчин в развитых странах. Ежегодно в мире регистрируют примерно 1,1 млн новых случаев этого онкологического заболевания и более 300 тыс. летальных исходов от данной патологии [1]. Наибольшая частота случаев РПЖ регистрируется в Северной Америке (примерно 180 тыс. новых случаев и 26 тыс.

летальных исходов в США в 2016 г.), Европе (примерно 70 тыс. смертей в 2013 г.), а также в Австралии и Новой Зеландии [2]. Несмотря на то, что у большинства мужчин с локализованными и местно-распространенными формами РПЖ удается добиться полного излечения, у пациентов с рецидивирующим или недавно диагностированным метастатическим заболеванием отмечается значительное число осложнений и летальных исходов. У пациентов с рецидивом после проведенного радикального лечения

(операция, лучевая терапия), а также с впервые выявленным метастатическим заболеванием целями лечения являются увеличение выживаемости и сохранение качества жизни, которые достигаются путем назначения андрогендепривационной терапии (АДТ) и химиотерапии доцетакселом. Однако в конечном итоге на фоне начальной терапии (АДТ ± доцетаксел) заболевание прогрессирует, несмотря на снижение уровня тестостерона до кастрационных значений (<50 нг/дл или $1,7$ нмоль/л) [3].

Кастрационно-резистентный РПЖ (КРРПЖ) — форма заболевания, характеризующаяся маркерной (уровень простатического специфического антигена (ПСА)) и/или радиологической прогрессией на фоне сверхнизких показателей уровня тестостерона в сыворотке крови пациента (Рабочая группа по РПЖ 3, Prostate Cancer Working Group 3, PCWG3) [4]. В настоящее время, несмотря на наличие нескольких вариантов лечения метастатического КРРПЖ (мКРРПЖ), увеличивающих продолжительность жизни, у большинства таких пациентов ухудшается качество жизни, развивается инвалидизация, что в конечном итоге приводит к летальному исходу от этого заболевания [3, 5–7]. У пациентов с мКРРПЖ в 90 % случаев встречается метастатическое поражение костей скелета, которое может приводить к развитию выраженного болевого синдрома, патологическому перелому костей скелета, угрожающей жизни гиперкальциемии, сдавлению спинного мозга и другим синдромам, связанным со сдавлением нервов [8, 9]. Медиана ожидаемой продолжительности жизни у пациентов с мКРРПЖ составляет менее 3 лет, а в случае неэффективности 2 линий терапии, проводимых по поводу кастрационной резистентности, — менее 1 года [10–12]. В целом в настоящее время у этой популяции пациентов сохраняется значительная потребность в эффективных методах лечения.

Современные варианты терапии метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы

За последнее десятилетие количество вариантов лечения пациентов с мКРРПЖ увеличилось. Современная концепция терапии заключается в более раннем назначении активных препаратов [13, 14]. Первоначально у пациентов с КРРПЖ изучался доцетаксел, цитотоксический препарат из группы ингибиторов микротрубочек, в комбинации с эстрамустином или преднизоном. Было показано увеличение медианы общей выживаемости (ОВ) примерно на 2 мес по сравнению с терапией митоксантроном и преднизоном (отношение рисков (ОР) 0,80; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,67–0,97; $p = 0,02$; ОР 0,76; 95 % ДИ 0,62–0,94; $p = 0,009$) [15, 16]. В группах лечения с использованием доцетаксела чаще отмечались

нейтропения III–IV степеней, тошнота, рвота, осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы, метаболические нарушения и неврологические явления, включая сенсорную нейропатию.

Позднее доцетаксел изучали при гормоночувствительном РПЖ. Результаты 2 исследований показали статистически достоверное и клинически значимое увеличение ОВ при использовании комбинации доцетаксела с АДТ у пациентов с впервые диагностированным метастатическим заболеванием [17–20]. В настоящее время комбинация доцетаксела с АДТ является общепринятым стандартом терапии у пациентов с метастатическим гормоночувствительным РПЖ, которым не противопоказана химиотерапия [13, 14]. После регистрации доцетаксела при мКРРПЖ для использования по данному показанию были одобрены еще 5 лекарственных препаратов: сипулейцел-Т, кабазитаксел, абиратерон, энзалутамид и радий-223 дихлорид.

Сипулейцел-Т как вариант активной аутологичной клеточной вакцины показал увеличение медианы ОВ на 4,1 мес (ОР 0,78; 95 % ДИ 0,61–0,98; $p = 0,03$). Время до радиологического и клинического прогрессирования заболевания было сопоставимым в 2 группах исследования: у 1 пациента в группе сипулейцел-Т отмечался частичный ответ, а ПСА-ответ был низким в обеих группах. Нежелательные явления, которые чаще регистрировались в группе сипулейцел-Т по сравнению с группой плацебо, включали озноб, лихорадку и головную боль. Нежелательные явления III–IV степеней тяжести в группах сипулейцел-Т и плацебо регистрировали у 6,8 и 1,8 % пациентов соответственно. В настоящее время сипулейцел-Т — единственный одобренный вариант иммунотерапии при РПЖ (в пределах США) у пациентов с бессимптомным или малосимптомным заболеванием [21].

Кабазитаксел — ингибитор микротрубочек следующего поколения, который в комбинации с преднизоном сравнивали с митоксантроном и преднизоном у пациентов с мКРРПЖ во 2-й линии после проведенного лечения доцетакселом. В исследовании TROPIC было показано статистически достоверное увеличение ОВ (медиана ОВ 15,1 мес против 12,7 мес; ОР 0,70; 95 % ДИ 0,59–0,83; $p < 0,0001$). Также положительные результаты были получены по ключевым вторичным конечным точкам, включая радиологическую выживаемость без прогрессирования (рВБП) и время до ПСА-прогрессирования. Значимого различия между группами лечения в отношении времени до прогрессирования по боли не отмечено. Самыми частыми клинически значимыми нежелательными явлениями III и IV степеней тяжести в группе кабазитаксела были нейтропения (включая фебрильную нейтропению) и диарея [22]. Применение кабазитаксела при

мКРРПЖ ограничено только 2-й линией (после неэффективности доцетаксела), так как сравнительное исследование с доцетакселом в 1-й линии терапии не выявило различий в эффективности между препаратами (медиана ОВ 25,2 мес против 24,3 мес; ОР 0,97; 95 % ДИ 0,82–1,16; $p = 0,757$) [23].

Абиратерон — ингибитор фермента цитохрома P450 17A1 (CYP17a: 17 α -гидроксилаза/C17,20-лиаза). Механизм его действия связан с ингибированием синтеза андрогенов за счет блокирования активности 2 ферментов в пути синтеза тестостерона в яичках, надпочечниках и в опухоли предстательной железы. Таким образом, абиратерон опосредованно воздействует на ось регуляции андрогенных рецепторов (АР) путем полной блокады синтеза тестостерона [24]. Первоначально абиратерон в комбинации с преднизолоном сравнивали с монотерапией преднизолоном у пациентов с мКРРПЖ во 2-й линии после ранее проведенного лечения доцетакселом. При промежуточном анализе было показано статистически достоверное увеличение ОВ (медиана ОВ 14,8 мес против 10,9 мес; ОР 0,646; 95 % ДИ 0,543–0,768; $p < 0,0001$). Кроме того, в исследовании были получены положительные результаты по всем вторичным конечным точкам, включая рВБП, время до ПСА-прогрессирования, события, связанного со скелетом и болью, качество жизни и др. [5, 25–28]. Комбинацию абиратерона с преднизолоном сравнивали с монотерапией преднизолоном при применении в 1-й линии у пациентов с бессимптомным или малосимптомным заболеванием; при этом рВБП и ОВ оценивали в качестве первичных конечных точек. При 4-м финальном анализе результаты исследования показали статистически достоверное увеличение ОВ (медиана ОВ 34,7 мес против 30,3 мес; ОР 0,81; 95 % ДИ 0,70–0,93; $p = 0,0033$). По аналогии с исследованием во 2-й линии вторичные конечные точки исследования в 1-й линии включали отсрочку использования опиатов по поводу РПЖ, начала цитотоксической терапии, ухудшение общего состояния по шкале ECOG, а также время до ПСА-прогрессирования. Нежелательные явления III или IV степени, связанные с минералокортикоидной активностью, включая задержку жидкости, гипертензию и гипокалиемию, а также отклонения показателей функции печени чаще встречались при комбинированном использовании абиратерона и преднизона в обоих исследованиях [10, 29].

Энзалутамид — современный таргетный блокатор АР, направлен на ингибирующий все основные этапы пути передачи сигнала АР в опухолевой клетке, включая конкурентное связывание с АР, ингибирование ядерной транслокации АР из цитоплазмы в ядро, а также последующее связывание в ядре АР с ДНК, которое предупреждает модуляцию экспрессии генов. Использование энзалутамида, в отличие от всех остальных препаратов, применяемых при мКРРПЖ,

не требует сопутствующего применения стероидов. Результаты исследования энзалутамида во 2-й линии после терапии доцетакселом по сравнению с плацебо показали статистически достоверное увеличение ОВ у пациентов с мКРРПЖ (медиана ОВ 18,4 мес против 13,6 мес; ОР 0,631; 95 % ДИ 0,53–0,75; $p < 0,0001$). Кроме того, получены положительные результаты в пользу применения энзалутамида по ключевым вторичным конечным точкам, включая рВБП, время до первого события, связанного со скелетом, и до ПСА-прогрессирования [30]. Во 2-м регистрационном исследовании при применении энзалутамида в 1-й линии терапии у пациентов с бессимптомным или малосимптомным мКРРПЖ было получено статистически достоверное улучшение первичных конечных точек по сравнению с плацебо: рВБП (20,0 мес против 5,4 мес; ОР 0,32; 95 % ДИ 0,28–0,36; $p < 0,0001$) и ОВ (35,3 мес против 31,3 мес; ОР 0,77; 95 % ДИ 0,67–0,88; $p = 0,0002$). Также положительные результаты были получены по всем вторичным конечным точкам исследования, которые включали время до первого события, связанного со скелетом, до начала цитотоксической терапии и ПСА-прогрессирования. По данным обоих исследований, частота утомляемости и гипертензии была выше в группах использования энзалутамида. Судороги регистрировали менее чем у 1 % пациентов, получавших энзалутамид [31, 32].

Радий-223 дихлорид — остеотропный α -излучатель с высокой линейной передачей энергии, вызывающий разрывы двухцепочечной ДНК, результатом которых оказывается выраженный и локализованный цитостатический эффект на участке-мишени, содержащем метастатические раковые клетки. Короткий (<100 мкм) трек ионизации α -частиц потенциально минимизирует воздействие на соседние здоровые ткани, в частности на костный мозг. Этот препарат применим для пациентов только с костными метастазами и клиническими симптомами без поражения висцеральных органов. Радий-223 дихлорид сравнивали с плацебо у больных мКРРПЖ с клиническими симптомами и поражением только костей скелета. Было показано достоверное увеличение ОВ (медиана ОВ 14,9 мес против 11,3 мес; ОР 0,70; $p < 0,001$). Кроме того, отмечалось сходное улучшение по времени до первого события, связанного со скелетом (15,6 мес против 9,8 мес; ОР 0,66; $p < 0,001$). Использование радия-223 дихлорида было связано с низкой частотой миелосупрессии и меньшим числом нежелательных явлений по сравнению с группой плацебо [33].

Несмотря на недавние достижения в лечении РПЖ, у пациентов с мКРРПЖ отмечаются развитие большого числа осложнений и летальные исходы, связанные с прогрессированием заболевания, а медиана

продолжительности жизни от момента первой диагностики отдаленных метастазов остается <3 лет.

Последовательность лечения метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы

После регистрации указанных выше препаратов для терапии мКРРПЖ врачи получили несколько вариантов лечения. В отношении неизлечимого мКРРПЖ практические руководства в США и Европейском Союзе признают, что целью терапии является обеспечение как можно более долгого максимально возможного уровня качества жизни [6, 13, 14, 34]. Следовательно, данные руководства обычно предлагают использовать новые гормональные препараты в качестве терапии 1-й линии у пациентов с бессимптомным или малосимптомным заболеванием. Вместе с тем пациенты с наличием выраженных симптомов, а также с заболеванием, устойчивым к гормональным препаратам, должны получать цитостатическую терапию. При этом имеются лишь ограниченные данные, определяющие оптимальную последовательность лечения для улучшения исходов заболевания, а согласованное экспертное мнение о наилучшей последовательности препаратов отсутствует. Выбор между гормональной терапией и химиотерапией таксанами в качестве лечения 2-й линии остается неопределенным. Энзалутамид и абиратерон могут использоваться у пациентов, которые ранее не получали эти препараты.

В настоящее время энзалутамид и абиратерон сравниваются в рамках проспективного рандомизированного исследования при применении в 1-й линии терапии у пациентов с мКРРПЖ. При промежуточном анализе снижение уровня ПСА более чем на 50 % в течение 12 нед в группе абиратерона было зарегистрировано у 53 % пациентов по сравнению с 73 % больных, принимающих энзалутамид ($p = 0,004$). Отсутствие снижения уровня ПСА было отмечено у 21 и 15 % пациентов в группах абиратерона и энзалутамида соответственно ($p = 0,243$). Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) составила 7,4 мес против 8,0 мес (ОР 0,88; 95 % ДИ 0,61–1,27) в пользу приема энзалутамида. Таким образом, в данном проспективном исследовании показано, что при применении в 1-й линии терапии энзалутамид по сравнению с абиратероном имеет большую частоту ответов по уровню ПСА, а также характеризуется меньшей частотой побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы [35].

Несмотря на наличие вариантов лечения во 2-й линии, степень пользы у пациентов, получавших новые антиандрогенные препараты после таксанов, может уменьшаться [10, 25, 30, 31]. Это, возможно, объясняется механизмом перекрестной резистентности, благодаря которому ингибирование микротрубочек

влияет на транслокацию AP из цитоплазмы в ядро клетки [36]. Кроме того, генетические aberrации в AP и наличие сплайс-вариантов в них могут содействовать снижению клинической эффективности при последовательном использовании абиратерона и энзалутамида [37, 38]. Следовательно, прогноз у пациентов с неэффективностью 2 предшествующих линий терапии остается неблагоприятным: частота ответа составляет примерно 10–15 %, ВБП — около 3 мес, ОВ — <1 года [12, 39].

Несмотря на доказанную пользу в отношении выживаемости, общее использование химиотерапии на основе доцетаксела у пациентов с мКРРПЖ в странах с развитой экономикой остается низким в связи с проблемами переносимости, а также нежеланием пациентов получать цитостатики при доступности новых гормональных препаратов. Результаты проведенных в Швеции и Великобритании популяционных исследований показали, что лишь около 20 % пациентов, которые умерли от РПЖ, получали доцетаксел. Кроме того, частота лечения данным препаратом была гораздо выше среди более молодых больных и пациентов с меньшим количеством сопутствующих заболеваний [40, 41]. Результаты дополнительных исследований вариантов лечения, проведенных в США, продемонстрировали частоту лечения доцетакселом на уровне около 40 %, тогда как у пожилых пациентов данный показатель составил лишь 16 % [42, 43].

Альтернативная регуляция опухолевых клеток

С учетом указанных выше ограничений доступных современных методов лечения такие пациенты нуждаются в вариантах терапии с более высокой эффективностью и переносимостью после первоначального лечения гормональными препаратами нового поколения. Известно, что устойчивость к этим агентам неизменно развивается в результате многофакторных механизмов [44, 45]. Считается, что стратегия, направленная на преодоление врожденной или приобретенной резистентности, приводит к появлению более эффективных комбинаций терапевтических препаратов. Активация пути фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K) обычно запускается при развитии кастрационной резистентности, и этот путь может представлять собой терапевтическую мишень, с помощью которой возможно преодолеть резистентность к лечению. Ниже представлена роль пути PI3K при РПЖ, в частности его связь с передачей сигнала AP в патогенезе развития РПЖ, а также клиническое значение воздействия на PI3K.

Путь андрогенного рецептора

AP — зависимый от лиганда фактор ядерной транскрипции, который в отсутствие лиганда остается в цитоплазме, связанный с белками теплового шока (heat

shock proteins, HSPs). Несмотря на то, что многочисленные лиганды взаимодействуют с АР, его преобладающими нативными лигандами являются андрогены (5 α -дигидротестостерон и тестостерон). Связывание этих лигандов с АР инициирует мужское половое развитие и пубертатные изменения в дополнение к поддержанию либидо, сперматогенеза, мышечной массы, эритропоэза и минеральной плотности костей у взрослых мужчин [46]. Когда АР задействован, его эффекты проявляются через 3 механизма. Во-первых, классическая АР-сигнализация возникает, когда андроген связывается с лигандсвязывающим доменом, чтобы вытеснить HSPs-инициирующую АР-димеризацию, фосфорилирование и конформационное изменение, приводящее к воздействию последовательности ядерной локализации. Затем АР транслицируется в ядро и ДНК-связывающий домен связывается с элементами, чувствительными к андрогенам, чтобы индуцировать транскрипцию специфических АР-чувствительных генов, которые регулируются транскрипционными коактиваторами и косупрессорами [47, 48]. Альтернативно, комплекс андроген–АР также может инициировать пути другого мессенджера, приводящего к активации нескольких сигнальных каскадов, включая MAPK/ERK и АКТ [49, 50]. Это происходит в цитоплазме через неядерную сигнализацию и осуществляется быстрее по сравнению с классической сигнализацией [49, 50]. В-третьих, лиганднезависимая активация АР возможна через факторы роста (цитокины, интерлейкин 6) [51, 52] и последующую активацию протеинкиназы и MAPK-пути, фосфорилирование АР или стимуляцию коактиватором, таким как инсулиноподобный фактор роста АР [53, 54]. Такая альтернативная активация стимулирует различные гены по сравнению с классической АР-сигнализацией и может быть особенно важной в развитии кастрационной резистентности [44].

Путь сигнализации PI3K

PI3K–АКТ – один из наиболее часто активируемых сигнальных путей при РПЖ, его геномные аберрации наблюдаются примерно в 50 % случаев, а особенно частой является генетическая утрата фосфатазы с двойной субстратной специфичностью (PTEN) [55]. Нарушение регуляции данного сигнального пути приводит к активации эффекторных мишеней (например, PRAS40, mTOR, GSK3b, FOXO и др.), участвующих в выживании, пролиферации, реализации клеточного цикла, росте, миграции и ангиогенезе [56]. Специфичная для предстательной железы делеция PTEN в моделях на мышах позволила имитировать клинические проявления РПЖ человека, при этом делеция АКТ1 в модели с индуцированным нокаутом PTEN существенно уменьшает формирование злокачественных опухолей предстательной железы [57]. Кроме того,

делеция PTEN способствует андрогенной независимости в клеточных линиях и моделях РПЖ у мышей [58, 59].

Активация сигнального пути PI3K–АКТ является физиологически значимым механизмом, поскольку она позволяет компенсировать угнетение экспрессии АР и считается способом компенсации блокады рецепторов. С помощью аналогичного реципрокного механизма блокада сигнального пути PI3K–АКТ приводит к повышению стабильности и активности АР, что указывает на взаимодополняющее действие обоих сигнальных путей, направленное на прогрессирование РПЖ [60, 61].

В клинических исследованиях была доказана стойкая корреляция низкой экспрессии PTEN и утраты PTEN с неблагоприятным прогнозом независимо от стадии заболевания [62–70]. Данный эффект наблюдался как у пациентов с недавно диагностированным заболеванием, получающих лечение по поводу локализованного рака, так и у получающих позднюю линию терапии при мКРРПЖ. В совокупности эти результаты позволяют предположить, что активация сигнального пути PI3K–АКТ является важным фактором, лежащим в основе прогрессирования РПЖ, и таким образом, данный сигнальный путь представляет собой важную мишень для терапии.

Признание роли, которую играет PI3K в развитии и прогрессировании рака, привело к разработке нескольких ингибиторов PI3K. Класс лекарств, нацеленных на путь PI3K и его нисходящие мишени, включает ингибиторы пан-PI3K класса I, ингибиторы, блокирующие изоформы PI3K, аналоги рапамицина, ингибиторы mTOR, пан-PI3K/mTOR и АКТ. Хотя результаты некоторых работ еще не опубликованы, ранние исследования как ингибиторов пан-PI3K класса I, так и ингибиторов PI3K, специфичных для изоформ, показали ограниченную активность в результате снижения дозы для ограничения токсичности, неадекватного ингибирования мишени и вероятную регуляцию компенсаторных путей [71–73].

На конгрессе ASCO в 2013 г. были представлены данные об использовании PX-866, необратимого ингибитора пан-изоформы класса I PI3K, у мужчин с мКРРПЖ. В этом однокрупном исследовании II фазы приняли участие 43 пациента, которые ранее не получали доцетаксел по поводу мКРРПЖ. В целом PX-866 хорошо переносился, но только у 12 (28,4 %) пациентов не было отмечено прогрессирование заболевания в течение 12 нед, а у 1 больного был получен ПСА-ответ. Этот агент не отвечал основным критериям для дальнейшего исследования в качестве монотерапии [74].

В 2011 г. на конгрессе ASCO были продемонстрированы данные по безопасности, фармакокинетике и фармакодинамике ингибитора пан-АКТ

GSK2141795. В исследовании приняли участие 9 пациентов с РПЖ, у 5 из них была зарегистрирована потеря PTEN. У 7 больных наблюдались ответы по измеряемым очагам, у 6 отмечена стабилизация опухолевого процесса, и только у 2 пациентов длительность лечения составила >180 дней [75]. Недавний систематический обзор ингибирования mTOR при мКРРПЖ также констатировал ограниченную эффективность [76]. Существует ряд объяснений отсутствия эффекта, наблюдаемого в этих исследованиях при ингибировании одного из путей регуляции клетки.

Клиническая корреляция доклинических данных о перекрестных путях AP и PI3K была предложена в исследовании I/II фазы комбинации эверолимуса (ингибитора mTOR) с гефитинибом у пациентов с мКРРПЖ. На фоне лечения отмечалось быстрое повышение уровня ПСА, который часто снижался после прекращения лечения. В свете работы Карвера и Малхолленда эти промежуточные уровни ПСА могут представлять собой суррогатный маркер реактивации AP и AP-зависимой транскрипции в результате ингибирования mTOR [77].

Комбинированное терапевтическое воздействие на сигнальные пути андрогенных рецепторов и PI3K

Если требуется взаимное ингибирование обоих сигнальных путей, то из приведенных выше результатов можно сделать вывод о том, что активация PI3K является не единственным способом стандартного сопротивления андрогенам. В настоящее время исследования, проводимые в области РПЖ, в первую очередь направлены на использование ингибиторов PI3K для преодоления кастрационной резистентности. Таким образом, ингибиторы PI3K в основном изучаются в комбинациях у пациентов, у которых заболевание прогрессировало на фоне приема энзалутамида или абиратерона, с целью подтвердить или опровергнуть гипотезу о развитии резистентности к этим агентам через путь PI3K.

S.J. Nottle и соавт. на конгрессе ASCO GU 2015 представили дополнительные данные II фазы исследования PX-866 у 25 пациентов с КРРПЖ, у которых заболевание прогрессировало на фоне приема абиратерона. Пациенты продолжали прием абиратерона, при этом дополнительно добавлялся исследуемый агент. У 6 (24 %) больных была отмечена ВБП в течение 12 нед, но объективных и ПСА-ответов по критериям PCWG2 не наблюдалось [78].

Аналогичным образом, в другом исследовании II фазы, представленном на том же конгрессе, ингибирование PI3K с помощью ВКМ120 с ингибированием AP энзалутамидом или без него не улучшало ВБП у мужчин с прогрессирующим КРРПЖ на фоне приема энзалутамида [79]. Тем не менее ингибирование АКТ

с помощью ипатасертиба в сочетании с абиратероном улучшало рВБП и ОВ у мужчин с КРРПЖ, ранее получавших доцетаксел [80]. В отличие от 2 предыдущих исследований, лишь небольшая (23 из 253) часть этих пациентов проходила лечение с применением новых антиандрогенов (энзалутамид, абиратерон).

Ранее были опубликованы результаты 2 других исследований II фазы, в которых изучалась комбинация ингибитора mTOR, эверолимуса и бикалутамида. M. Nakabayashi и соавт. сообщили об исследовании, в котором только 2 (6 %) из 36 пациентов, получавших бикалутамид в комбинации с эверолимусом, достигли снижения уровня ПСА более чем на 50 % [81]. Эти исследования ставят вопрос о том, было ли более эффективным ингибирование пути PI3K до развития кастрационной резистентности или длительная предшествующая антиандрогенная терапия меняла чувствительность к воздействию на дополнительный сигнальный путь. Некоторые доклинические модели показали более длительный ответ на двойное ингибирование путей AP и PI3K в линиях чувствительных клеток по сравнению с резистентными к кастрации [82–84].

Текущие клинические исследования ингибиторов пути PI3K при раке предстательной железы

В настоящее время в этом направлении проводится несколько клинических исследований. В одних изучаются комбинации ингибиторов PI3K/АКТ/mTOR с антиандрогенной терапией, в других — с доцетакселом. GSK2636771 представляет собой ингибитор, специфичный для изоформы p110 β , с признаками активности в опухолях с потерей PTEN [85]. AZD8186 ингибирует изоформы p110 β и - δ и продемонстрировал противоопухолевые эффекты *in vitro* как в монотерапии, так и в сочетании с доцетакселом в моделях РПЖ. Интересно отметить, что AZD8186 показал активность в моделях как с PTEN, так и с утратой PTEN [86]. AZD5363 является ингибитором изоформ АКТ 1, 2 и 3-го типов, который имеет синергию с энзалутамидом в доклинических моделях резистентного к энзалутамиду и доцетакселу РПЖ при кастрационной резистентности. AZD5363 в комбинации с доцетакселом изучается в исследовании II фазы ProCaId у мужчин с мКРРПЖ. В это исследование были включены 10 пациентов, у 7 (70 %) из которых зарегистрировано снижение уровня ПСА более чем на 50 % в течение 12 нед лечения. Наиболее распространенными токсическими проявлениями были сыпь и диарея, при этом у всех пациентов отмечалась гипергликемия [87].

Заключение

Сигнальные пути AP и PI3K являются двумя наиболее часто deregулированными при РПЖ. Результаты

исследований новых гормональных препаратов (абиратерон и энзалутамид) подтвердили, что 90 % пациентов с мКРРПЖ отвечают на терапию этими препаратами при назначении их в 1-й линии и на сегодня эти препараты считаются терапией выбора для большинства больных мКРРПЖ. Имеются данные о том, что передача сигналов PI3K участвует в эволюции развития кастрационной резистентности при РПЖ. Понимание этого привело к разработке нескольких препаратов, нацеленных на путь PI3K и его нисходящие мишени, но, к сожалению, ранние результаты в целом были разочаровывающими. Добавление сложности к ранним исследованиям — проблема интерпретации роста уровня ПСА, наиболее часто измеряемого маркера ответа при РПЖ, в контексте потенциальной активации транскрипции AP с повышением уровня ПСА после ингибирования пути PI3K. Доклинические данные,

поддерживающие комбинацию для ингибирования сигнальных путей в сочетании с отсутствием существенной активности одного агента, побудили исследовать ингибирование пути PI3K в комбинации с ингибированием андрогенного пути и/или дополнительным ингибированием АКТ/mTOR ниже по нисходящим мишеням. Существует предположение, что более раннее лечение этими агентами для предотвращения, а не преодоления резистентности к кастрации может быть верной стратегией. Продолжаются исследования по определению оптимальных сроков, последовательности и комбинаций этих методов лечения в дополнение к поиску потенциальных биомаркеров. Несмотря на имеющиеся данные, еще предстоит выяснить, позволят ли эти стратегии успешно преодолеть эндокринную резистентность, чтобы значимо улучшить результаты лечения пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ferlay J., Soerjomataram I., Ervik M. et al. GLOBOCAN 2012 v1.0. Cancer incidence and mortality worldwide: IARC Cancer Base No. 11. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2013. Available at: <http://globocan.iarc.fr>.
2. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 2016;66(1):7–30. DOI: 10.3322/caac.21332. PMID: 26742998.
3. Kirby M., Hirst C., Crawford E.D. Characterising the castration-resistant prostate cancer population: a systematic review. *Int J Clin Pract* 2011;65(11):1180–92. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2011.02799.x. PMID: 21995694.
4. Scher H.I., Morris M.J., Stadler W.M. et al. Trial design and objectives for castration-resistant prostate cancer: updated recommendations from the prostate cancer clinical trials working group 3. *J Clin Oncol* 2016;34(12):1402–18. DOI: 10.1200/JCO.2015.64.2702. PMID: 26903579.
5. Logothetis C.J., Basch E., Molina A. et al. Effect of abiraterone acetate and prednisone compared with placebo and prednisone on pain control and skeletal-related events in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: exploratory analysis of data from COU-AA-301 randomised trial. *Lancet Oncol* 2012;13(12):1210–7. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70473-4. PMID: 23142059.
6. Basch E., Reeve B.B., Mitchell S.A. et al. Development of the National Cancer Institute's patient-reported outcomes version of the common terminology criteria for adverse events (PRO-CTCAE). *J Natl Cancer Inst* 2014;106(9):1–11. DOI: 10.1093/jnci/dju244. PMID: 25265940.
7. Fizazi K., Scher H.I., Miller K. et al. Effect of enzalutamide on time to first skeletal-related event, pain, and quality of life in men with castration-resistant prostate cancer: results from the randomized, phase 3 AFFIRM trial. *Lancet Oncol* 2014;15(10):1147–56. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70303-1. PMID: 25104109.
8. Roodman G.D. Mechanisms of bone metastasis. *N Engl J Med* 2004;350(16):1655–64. DOI: 10.1056/NEJMr030831. PMID: 15084698.
9. Pezaro C.J., Omlin A., Lorente D. et al. Visceral disease in castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2013;65(2):270–3. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.10.055. PMID: 24295792.
10. 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.
11. 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.
12. Roviello G., Petrioli R., Laera L., Francini E. The third line of treatment for metastatic prostate cancer patients: options or strategy? *Crit Rev Oncol Hematol* 2015;95(3):265–71. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2015.04.010. PMID: 26052050.
13. Parker C., Gillesen S., Heidenreich A. et al. Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015;26(Suppl 5):v69–77. DOI: 10.1093/annonc/mdv222. PMID: 26205393.
14. Mohler J.L., Armstrong A.J., Bahnson R.R. et al. Prostate cancer, Version 1.2016. *J Natl Compr Canc Netw* 2016;14(1):19–30. PMID: 26733552.
15. Petrylak D.P., Tangen C.M., Hussain M.H. et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351(15):1513–20. DOI: 10.1056/NEJMoa041318. PMID: 15470214.
16. 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.
17. Sweeney G.J., Chen Y.H., Carducci M. et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2015;373(8):737–46. DOI: 10.1056/NEJMoa1503747. PMID: 26244877.
18. James N.D., Sydes M.R., Clarke N.W. et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387(10024):1163–77. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01037-5. PMID: 26719232.
19. 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.

20. Павлов А.Ю., Гафанов Р.А., Цыбульский А.Д. и др. Современная стратегия лекарственной терапии метастатического и кастрационно-резистентного рака предстательной железы. РМЖ 2016;(8):476–9. [Pavlov A.Yu., Gafanov R.A., Tsybulskiy A.D. et al. Current strategy of metastatic and castration-resistant prostate cancer drug therapy. RMZh = RMJ 2016;(8):476–9. (In Russ.)].
21. Kantoff P.W., Higano C.S., Shore N.D. et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. N Engl J Med 2010;363(5):411–22. DOI: 10.1056/NEJMoa1001294. PMID: 20818862.
22. 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 Oncol 2010;376(9747):1147–54. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61389-X. PMID: 20888992.
23. Oudard S., Fizazi K., Sengeløv L. et al. Cabazitaxel versus docetaxel as first-line therapy for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a randomized phase III trial – FIRSTANA. J Clin Oncol 2017;35(28):3189–97. DOI: 10.1200/JCO.2016.72.1068. PMID: 28753384.
24. Li Z., Bishop A.C., Alyamani M. et al. Conversion of abiraterone to D4A drives antitumor activity in prostate cancer. Nature 2015;523(7560):347–51. DOI: 10.1038/nature14406. PMID: 26030522.
25. 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.
26. Harland S., Staffurth J., Molina A. et al. Effect of abiraterone acetate treatment on the quality of life of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer after failure of docetaxel chemotherapy. Eur J Cancer 2013;49(17):3648–57. DOI: 10.1016/j.ejca.2013.07.144. PMID: 23973186.
27. Sternberg C.N., Molina A., North S. et al. Effect of abiraterone acetate on fatigue in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer after docetaxel chemotherapy. Ann Oncol 2013;24(4):1017–25. DOI: 10.1093/annonc/mds585. PMID: 23152362.
28. 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. et al. Evaluation of the efficacy and tolerability of abiraterone acetate (Zytiga) 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.)].
29. 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.
30. 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.
31. Beer T.M., Armstrong A.J., Rathkopf D. et al. Enzalutamide in men with chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer: extended analysis of the phase 3 PREVAIL Study. Eur Urol 2017;71(2):151–4. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.07.032. PMID: 27477525.
32. 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.)].
33. 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.
34. Heidenreich A., Bastian P.J., Bellmunt J. et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part II: treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. Eur Urol 2014;65(2):467–79. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.11.002. PMID: 24321502.
35. Chi K.N., Annala M., Sunderland K. et al. A randomized phase II cross-over study of abiraterone + prednisone (ABI) vs enzalutamide (ENZ) for patients (pts) with metastatic, castration-resistant prostate cancer. J Clin Oncol 2017;35(15 Suppl).
36. van Soest R.J., van Royen M.E., de Morree E.S. et al. Cross-resistance between taxanes and new hormonal agents abiraterone and enzalutamide may affect drug sequence choices in metastatic castration-resistant prostate cancer. Eur J Cancer 2013;49(18):3821–30. DOI: 10.1016/j.ejca.2013.09.026. PMID: 24200698.
37. Azad A.A., Volik S.V., Wyatt A.W. et al. Androgen receptor gene aberrations in circulating cell-free DNA: biomarkers of therapeutic resistance in castration-resistant prostate cancer. Clin Cancer Res 2015;21(10):2315–24. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2666. PMID: 25712683.
38. Romanel A., Gasi Tandefelt D., Conte-duca V. et al. Plasma AR and abiraterone-resistant prostate cancer. Sci Transl Med 2015;7(312):312re10. DOI: 10.1126/scitranslmed.aac9511. PMID: 26537258.
39. Caffo O., De Giorgi U., Fratino L. et al. Clinical outcomes of castration-resistant prostate cancer treatments administered as third or fourth line following failure of docetaxel and other second-line treatment: results of an Italian multicentre study. Eur Urol 2015;68(1):147–53. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.10.014. PMID: 25457020.
40. Harris V., Lloyd K., Forsey S. et al. A population-based study of prostate cancer chemotherapy. Clin Oncol 2011;23(10):706–8. DOI: 10.1016/j.clon.2011.04.014. PMID: 21602036.
41. Lissbrant I.F., Garmo H., Widmark A., Stattin P. Population-based study on use of chemotherapy in men with castration resistant prostate cancer. Acta Oncol 2013;52(8):1593–601. DOI: 10.3109/0284186X.2013.770164. PMID: 23427879.
42. Onukwugha E., Mullins C.D., Hsu V.D. et al. Effect of urologists and medical oncologists on treatment of elderly men with stage IV prostate cancer. Urology 2011;77(5):1088–95. DOI: 10.1016/j.urol.2010.11.059. PMID: 21439617.
43. Lafeuille M.H., Gravel J., Gritter A. et al. Real-world corticosteroid utilization patterns in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer in 2 large US administrative claims database. Am Health Drug Benefits 2013;6:307–16.
44. Chandrasekar T., Yang J.C., Gao A.C., Evans C.P. Mechanisms of resistance in castration-resistant prostate cancer (CRPC). Transl Androl Urol 2015;4(3):365–80. DOI: 10.3978/j.issn.2223-4683.2015.05.02. PMID: 26814148.
45. Watson P.A., Arora V.K., Sawyers C.L. Emerging mechanisms of resistance to androgen receptor inhibitors in prostate cancer. Nat Rev Cancer 2015;15(12):701–11. DOI: 10.1038/nrc4016. PMID: 26563462.
46. Gao T., Furnari F., Newton A.C. PHLPP: a phosphatase that directly dephosphorylates AKT, promotes apoptosis, and suppresses tumor growth. Mol Cells

- 2005;18(1):13–24. DOI: 10.1016/j.molcel.2005.03.008. PMID: 15808505.
47. Eder I.E., Culig Z., Putz T. et al. Molecular biology of the androgen receptor: from molecular understanding to the clinic. *Eur Urol* 2001;40(3):241–51. DOI: 49782. PMID: 11684838.
48. Leung J.K., Sadar M.D. Non-genomic actions of the androgen receptor in prostate cancer. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2017;8:2. DOI: 10.3389/fendo.2017.00002. PMID: 28144231.
49. Davey R.A., Grossmann M. Androgen receptor structure, function and biology: From bench to bedside. *Clin Biochem Rev* 2016;37(1):3–15. PMID: 27057074.
50. Zarif J.C., Miranti C.K. The importance of non-nuclear AR signaling in prostate cancer progression and therapeutic resistance. *Cell Signal* 2016;28(5):348–56. DOI: 10.1016/j.cellsig.2016.01.013. PMID: 26829214.
51. Hobisch A., Eder I.E., Putz T. et al. Interleukin-6 regulates prostate-specific protein expression in prostate carcinoma cells by activation of the androgen receptor. *Cancer Res* 1998;58(20):4640–5. PMID: 9788616.
52. Ueda T., Mawji N.R., Bruchovsky N., Sadar M.D. Ligand-independent activation of the androgen receptor by interleukin-6 and the role of steroid receptor coactivator-1 in prostate cancer cells. *J Biol Chem* 2002;277(41):38087–94. DOI: 10.1074/jbc.M203313200. PMID: 12163482.
53. Kim H.J., Lee W.J. Ligand-independent activation of the androgen receptor by insulin-like growth factor-I and the role of the MAPK pathway in skeletal muscle cells. *Mol Cells* 2009;28(6):589–93. DOI: 10.1007/s10059-009-0167-z. PMID: 19937471.
54. Kim H.J., Lee W.J. Insulin-like growth factor-I induces androgen receptor activation in differentiating C2C12 skeletal muscle cells. *Mol Cells* 2009;28(3):189–94. DOI: 10.1007/s10059-009-0118-8. PMID: 19705083.
55. Robinson D., Van Allen E.M., Wu Y.M. et al. Integrative clinical genomics of advanced prostate cancer. *Cell* 2015;161(5):1215–28. DOI: 10.1016/j.cell.2015.05.001. PMID: 26000489.
56. Yuan T.L., Cantley L.C. PI3K pathway alterations in cancer: variations on a theme. *Oncogene* 2008;27(41):5497–510. DOI: 10.1038/onc.2008.245. PMID: 18794884.
57. Chen M.L., Xu P.Z., Peng X.D. et al. The deficiency of AKT1 is sufficient to suppress tumor development in Pten (+/–) mice. *Genes Dev* 2006;20(12):1569–74. DOI: 10.1101/gad.1395006. PMID: 16778075.
58. Gao H., Ouyang X., Banach-Petrosky W.A. et al. Emergence of androgen independence at early stages of prostate cancer progression in Nkx3.1 Pten mice. *Cancer Res* 2006;66(16):7929–33. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-1637. PMID: 16912166.
59. Jiao J., Wang S., Qiao R. et al. Murine cell lines derived from PTEN null prostate cancer show the critical role of PTEN in hormone refractory prostate cancer development. *Cancer Res* 2007;67(13):6083–91. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-4202. PMID: 17616663.
60. Carver B.S., Chapinski C., Wongvipat J. et al. Reciprocal feedback regulation of PI3K and androgen receptor signaling in PTEN-deficient prostate cancer. *Cancer Cell* 2011;19(5):575–86. DOI: 10.1016/j.ccr.2011.04.008. PMID: 21575859.
61. Mulholland D.J., Tran L.M., Li Y. et al. Cell autonomous role of PTEN in regulating castration-resistant prostate cancer growth. *Cancer Cell* 2011;19(6):792–804. DOI: 10.1016/j.ccr.2011.05.006. PMID: 21620777.
62. Yoshimoto M., Cunha I.W., Coudry R.A. et al. FISH analysis of 107 prostate cancers shows that PTEN genomic deletion is associated with poor clinical outcome. *Br J Cancer* 2007;97(5):678–85. DOI: 10.1038/sj.bjc.6603924. PMID: 17700571.
63. Reid A.H., Attard G., Ambrosini L. et al. Molecular characterisation of ERG, ETV1 and PTEN gene loci identifies patients at low and high risk of death from prostate cancer. *Br J Cancer* 2010;102(4):678–84. DOI: 10.1038/sj.bjc.6605554. PMID: 20104229.
64. Antonarakis E.S., Keizman D., Zhang Z. et al. An immunohistochemical signature comprising PTEN, MYC, and Ki67 predicts progression in prostate cancer patients receiving adjuvant docetaxel after prostatectomy. *Cancer* 2012;118(24):6063–71. DOI: 10.1002/cncr.27689. PMID: 22674438.
65. Chau A., Peskoe S.B., Gonzalez-Roibon N. et al. Loss of PTEN expression is associated with increased risk of recurrence after prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *Mod Pathol* 2012;25(11):1543–9. DOI: 10.1038/modpathol.2012.104. PMID: 22684219.
66. Zafarana G., Ishkanian A.S., Malloff C.A. et al. Copy number alterations of c-MYC and PTEN are prognostic factors for relapse after prostate cancer radiotherapy. *Cancer* 2012;118(16):4053–62. DOI: 10.1002/cncr.26729. PMID: 2281794.
67. Cuzick J., Yang Z.H., Fisher G. et al. Prognostic value of PTEN loss in men with conservatively managed localised prostate cancer. *Br J Cancer* 2013;108(12):2582–9. DOI: 10.1038/bjc.2013.248. PMID: 23695019.
68. Barnett C.M., Heinrich M.C., Lim J. et al. Genetic profiling to determine risk of relapse free survival in high-risk localized prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2014;20(5):1306–12. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-1775. PMID: 24352642.
69. Ferraldeschi R., Nava Rodrigues D., Riisnaes R. et al. PTEN protein loss and clinical outcome from castration-resistant prostate cancer treated with abiraterone acetate. *Eur Urol* 2015;67(4):795–802. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.10.027. PMID: 25454616.
70. Kim S.H., Kim S.H., Joung J.Y. et al. Overexpression of ERG and wild-type PTEN are associated with favorable clinical prognosis and low biochemical recurrence in prostate cancer. *PLoS One* 2015;10(4):e0122498. DOI: 10.1371/journal.pone.0122498. PMID: 25897494.
71. Hotte S.J., Eisenhauer E.A., Joshua A.M. et al. NCIC CTG, IND-205: a phase II study of PX-866 in patients with recurrent or metastatic castration-resistant prostate cancer (CRPC). *ASCO Annual Meeting Abstracts* 2013;31(15):5042.
72. Fruman D.A., Rommel C. PI3K and cancer: lessons, challenges and opportunities. *Nat Rev Drug Discov* 2014;13(2):140–56. DOI: 10.1038/nrd4204. PMID: 24481312.
73. Hong D.S., Bowles D.W., Falchook G.S. et al. A multicenter phase I trial of PX-866, an oral irreversible phosphatidylinositol 3-kinase inhibitor, in patients with advanced solid tumors. *Clin Cancer Res* 2012;18(15):4173–82. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-0714. PMID: 22693357.
74. Burris H.A. Safety, pharmacokinetics (pk), pharmacodynamics (pd), and clinical activity of the oral AKT inhibitor GSK2141795 (GSK795) in a phase I first-in-human study. *J Clin Oncol* 2011;29:3003.
75. Statz C.M., Patterson S.E., Mockus S.M. mTOR inhibitors in castration-resistant prostate cancer: a systematic review. *Target Oncol* 2017;12(1):47–59. DOI: 10.1007/s11523-016-0453-6. PMID: 27503005.
76. Rathkopf D.E., Larson S.M., Anand A. et al. Everolimus combined with gefitinib in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: phase 1/2 results and signaling pathway implications. *Cancer* 2015;121(21):3853–61. DOI: 10.1002/cncr.29578. PMID: 26178426.
77. Bendell J.C., Rodon J., Burris H.A. et al. Phase I, dose-escalation study of BKM120, an oral pan-class I PI3K inhibitor, in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol* 2012;30(3):282–90. DOI: 10.1200/JCO.2011.36.1360. PMID: 22162589.
78. Hotte S.J., Joshua A.M., Torri V. et al. IND 205b: A phase II study of the PI3K inhibitor PX-866 and continued abiraterone/prednisone in patients with recurrent or metastatic castration resistant prostate cancer (CRPC) with PSA progression on abiraterone/prednisone. *J Clin Oncol* 2015;33:279.

79. Armstrong A.J., Halabi S., Healy P. et al. Phase II trial of the PI3 kinase inhibitor BKM120 with or without enzalutamide in men with metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC). *J Clin Oncol* 2015;33:5025.
80. de Bono J.S. Randomized phase II study of AKT blockade with ipatasertib (GDC-0068) and abiraterone (abi) vs. abi alone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) after docetaxel chemotherapy. *J Clin Oncol* 2016;34:5017.
81. Nakabayashi M., Werner L., Courtney K.D. et al. Phase II trial of RAD001 and bicalutamide for castration-resistant prostate cancer. *BJU Int* 2012;110(11):1729–35. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2012.11456.x. PMID: 22928480.
82. Qi W., Morales C., Cooke L.S. et al. Reciprocal feedback inhibition of the androgen receptor and PI3K as a novel therapy for castrate-sensitive and -resistant prostate cancer. *Oncotarget* 2015;6(39):41976–87. DOI: 10.18632/oncotarget.5659. PMID: 26506516.
83. Thomas C., Lamoureux F., Crafter C. et al. Synergistic targeting of PI3K/AKT pathway and androgen receptor axis significantly delays castration-resistant prostate cancer progression *in vivo*. *Mol Cancer Ther* 2013;12(11):2342–55. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-13-0032. PMID: 23966621.
84. Toren P., Kim S., Cordonnier T. et al. Combination AZD5363 with enzalutamide significantly delays enzalutamide-resistant prostate cancer in preclinical models. *Eur Urol* 2015;67(6):986–90. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.08.006. PMID: 25151012.
85. Arkenau H.T. A phase I/II, first-in-human dose-escalation study of GSK2636771 in patients (pts) with PTEN-deficient advanced tumors. *J Clin Oncol* 2014;32:2514.
86. Hancox U., Cosulich S., Hanson L. et al. Inhibition of PI3K β signaling with AZD8186 inhibits growth of PTEN-deficient breast and prostate tumors alone and in combination with docetaxel. *Mol Cancer Ther* 2015;14(1):48–58. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-14-0406. PMID: 25398829.
87. Davies B.R., Greenwood H., Dudley P. et al. Preclinical pharmacology of AZD5363, an inhibitor of AKT: pharmacodynamics, antitumor activity, and correlation of monotherapy activity with genetic background. *Mol Cancer Ther* 2012;11(4):873–87. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-11-0824-T. PMID: 22294718.

Вклад авторов

Р.А. Гафанов: написание текста рукописи;
 С.В. Гармаш: обзор публикаций по теме статьи;
 И.Б. Кравцов, С.В. Фастовец: анализ полученных данных.

Authors' contributions

R.A. Gafanov: article writing;
 S.V. Garmash: reviewing of publications of the article's theme;
 I.B. Kravtsov, S.V. Fastovets: analysis of the obtained data.

ORCID авторов

Р.А. Гафанов: <https://orcid.org/0000-0002-7592-0392>
 С.В. Гармаш: <https://orcid.org/0000-0003-3851-2581>
 И.Б. Кравцов: <https://orcid.org/0000-0003-1671-369X>
 С.В. Фастовец: <https://orcid.org/0000-0002-8665-3103>

ORCID of authors

R.A. Gafanov: <https://orcid.org/0000-0002-7592-0392>
 S.V. Garmash: <https://orcid.org/0000-0003-3851-2581>
 I.B. Kravtsov: <https://orcid.org/0000-0003-1671-369X>
 S.V. Fastovets: <https://orcid.org/0000-0002-8665-3103>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 15.01.2018. **Принята к публикации:** 02.03.2018.

Article received: 15.01.2018. **Accepted for publication:** 02.03.2018.