

[Перейти в содержание Вестника РНЦРР МЗ РФ N13.](#)

Текущий раздел: **Обзоры**

Ингибитор СYP17 в лечении метастатического гормонорезистентного рака предстательной железы в качестве второй линии терапии у больных с прогрессией заболевания после химиотерапии.

Павлов А.Ю., Гафанов Р.А., Фастовец С.В., Исаев Т.К.

ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава РФ, г.Москва.

Адрес документа для ссылки: http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v13/papers/fastov_v13.htm

Статья опубликована 30 июня 2013 года.

Контактная информация:

Рабочий адрес: 117997, Москва, ГСП-7, ул. Профсоюзная, д. 86, ФГБУ «РНЦРР» МЗ РФ

Павлов Андрей Юрьевич – д.м.н. профессор, заместитель директора по научной и лечебной работе, РНЦРР Минздрава России, раб. тел. +7(495) 333-41-80, e-mail: pavlovdetur@mail.ru

Гафанов Рустем Айратович – к.м.н., младший научный сотрудник, РНЦРР Минздрава России, раб. тел. +7 (495) 334-70-62, e-mail: docgra@mail.ru

Фастовец Сергей Владимирович – младший научный сотрудник, РНЦРР Минздрава России, раб. тел. +7 (495) 334-70-62, e-mail: sega14@mail.ru

Исаев Теймур Карибович – клинический ординатор, РНЦРР Минздрава России, раб. тел. +7 (495) 334-70-62, e-mail: dr.isaev@mail.ru

Контактное лицо:

Фастовец Сергей Владимирович, раб. тел. +7(495) 334-70-62, e-mail: sega14@mail.ru

Резюме

Лечение больных гормонорезистентным раком предстательной железы на сегодняшний день является одной из сложнейших задач в онкологии. Общепринятая химиотерапия не приводит к обнадеживающим результатам, и это обуславливает необходимость дальнейших исследований в данном направлении. На сегодняшний день доказано, что уровень тестостерона 20-50 нг/дл, который сохраняется после кастрации, может приводить к прогрессии рака простаты, и только снижение уровня тестостерона до 1-2 нг/дл позволяет остановить развитие опухолевого процесса. Абиратерона ацетат блокирует синтез андрогенов, ингибируя СYP17, приводит к значительному снижению уровня тестостерона в крови, а также к ответу со стороны опухолей у пациентов, у которых не наблюдалось ответа на стандартную гормональную терапию, и которые ранее получали химиотерапию на основе

доцетаксела. В исследованиях II-III фазы по изучению абиратерона ацетата отмечено увеличение выживаемости пациентов с метастатическим резистентным к кастрации раком предстательной железы, получавших химиотерапию.

Ключевые слова: *гормонорефрактерный рак предстательной железы, гормональная терапия, химиотерапия, таргетная терапия.*

CYP17 inhibitor in the treatment of metastatic hormone prostate cancer as second-line therapy in patients with disease progression after chemotherapy.

Pavlov A.U., Gafanov R.A., Fastovets S.V., Isaev T.K.

Federal State Budget Establishment Russian Scientific Center of Roentgen Radiology (RSCRR) of Ministry of Health of Russian Federation, Moscow
117997 Moscow, Profsoyuznaya str., 86

Summary

Treating patients with hormone-refractory prostate cancer is currently one of the most challenging areas of oncology. Unfortunately conventional chemotherapy failed to demonstrate promising outcomes, and this challenge requires further research. The testosterone level of 20-50 ng/dL remaining after castration has been proved to potentially cause prostate cancer progression, whereas only suppression of testosterone levels to the values as low as 1-2 ng/dL blocks tumor development. Abiraterone acetate blocks androgen synthesis, inhibiting CYP17 and thereby significantly reducing blood testosterone levels and inducing responses in patients previously unresponsive to conventional hormone-targeted treatments and docetaxel-based chemotherapy. Phase II-III studies of abiraterone acetate have demonstrated survival increase in patients with metastatic castrate-resistant prostate cancer having previously undergone chemotherapy.

Keywords: *hormone-refractory cancer prostate, hormonal therapy, chemotherapy, targeted therapy.*

Оглавление:

Введение

Обсуждение

Анализ нежелательных явлений

Выводы

Список литературы

Введение

Рак предстательной железы на сегодняшний день остается одной из актуальных проблем мужского населения старшего возраста. Количество впервые выявленных случаев рака

предстательной железы (РПЖ) с каждым годом увеличивается. В США ежегодно диагностируется более 300 тысяч случаев РПЖ, что составляет чуть менее 10% от общей онкологической заболеваемости мужчин. В структуре онкологических заболеваний во многих развитых странах РПЖ стабильно занимает 1-3 места [1].

В России в 2009 году зарегистрировано 96 613 новых случаев РПЖ, причем заболеваемость составила 68,1 на 100 000 мужского населения. На долю опухолей предстательной железы приходится 6,9% от всех злокачественных новообразований у мужчин; они занимают 4-е место после рака легкого, желудка и немеланомных опухолей кожи. По величине прироста показателя заболеваемости в России за период 1999-2009 г. РПЖ занял 1-е место (увеличение в 2,8 раз). Смертность от РПЖ составила 10,4 на 100 тыс. мужского населения. Широкое распространение РПЖ ставит это заболевание в ряд наиболее важных социальных проблем современности.

В 2009 году в нашей стране локализованная форма РПЖ встречалась в 44,8% случаев, местно-распространенная форма в 34,9% случаев, метастатический рак выявлялся в 18,5% [2]. Можно сказать, что за последние 10 лет отмечается чёткая тенденция к увеличению количества выявленных локализованных форм РПЖ (таблица 1).

Таблица 1. Статистика по выявлению и летальности рака предстательной железы с 1999 по 2009 годы в РФ

Годы	Количество пациентов	На 100 000 населения (%)	Распределение вновь выявленных по стадиям заболевания %			Летальность (%)
			I-II	III	IV	
1999	33 880	23.3	32.7	40.3	21.2	18.9
2004	54 756	38.1	35.5	38.4	22.7	14.5
2009	96 613	68.1	44.8	34.9	18.5	10.4

И всё же, пациенты с метастатической формой РПЖ встречаются достаточно часто в РФ, приблизительно около 18 тысяч в год [2]. Подавляющему количеству этих больных проводится гормонотерапия (ГТ) в различных режимах, но через 18-24 месяца после начала лечения на фоне ГТ у большинства пациентов, как правило, регистрируется прогрессирование заболевания даже на фоне кастрационного уровня андрогенов [3]. В связи с этим, в РФ приблизительное количество пациентов, которых следует включить в группу с гормонорезистентной стадией РПЖ (ГРРПЖ), составляет порядка 20 тысяч в год.

С 2004 года стандартом лечения пациентов с ГРПЖ является схема доцетаксел (таксотер) 75 мг/м² 1 раз в три недели в комбинации с преднизолоном (преднизон) по 10 мг в день (схема DP). Два основных рандомизированных исследования TAX327 и SWOG 9916 продемонстрировали увеличение выживаемости пациентов с метастатическим ГРПЖ, получающих лечение доцетакселом. Таким образом, химиотерапию можно рассматривать как терапию первой линии после развития гормонорефрактерности в случаях, когда соматическое состояние пациента позволяет ее проводить. Несмотря на всеобщее признание схемы лечения доцетакселом, увеличение показателя медианы общей выживаемости составило 2,4 месяца. К минусам терапии относится необходимость посещения стационара, что увеличивает стоимость лечения, хотя это может быть оправдано из-за необходимости мониторинга за состоянием больного во время лечения. Два ключевых вопроса в схеме лечения с использованием таксотера остаются без ответа. Во-первых, это время начала химиотерапии. В настоящее время мало данных терапевтической эффективности ранней терапии проводимой доцетакселом, то есть после повышения уровня ПСА, но до появления метастатических очагов. Во-вторых, длительность терапии доцетакселом, учитывая ограниченную переносимость терапии. Дальнейшие исследования направлены на решение этих важных вопросов [4,5].

До недавнего времени отсутствовали методы лечения, для которых было бы доказано увеличение продолжительности жизни на фоне последующей терапии после применения режимов на основе доцетаксела.

[Перейти в оглавление статьи >>>](#)

Обсуждение

В настоящее время проводятся многоцентровые рандомизированные исследования II-III фазы с использованием новых химиотерапевтических агентов (кабазитаксел), иммуноперепаратов (ипилимумаб, EMD525797 и др.), вакцин (сипулейцел-Т), таргетных агентов, а также группы блокаторов синтеза андрогенов (абиратерона ацетат, ортеронел, ARN509).

Ключевую роль в лечении рака предстательной железы играет контроль роста соответствующих опухолевых очагов. Учитывая критическую важность тестостерона для роста рака предстательной железы, обязательным условием успешного лечения является сведение к минимуму выработки данного андрогена. Тестостерон вырабатывается за счет метаболизма являющихся его предшественниками андрогенов под воздействием фермента CYP17. Фермент CYP17 отвечает за превращение стероидных предшественников в соответствующие андрогены как в яичках, так и в надпочечниках [6]. Тестостерон, который является C19-андрогеном, далее превращается в 5 α -дигидротестостерон, обладающий

большей андрогенной активностью, под воздействием 5 α -редуктазы в предстательной железе. Как тестостерон, так и 5 α -дигидротестостерон стимулируют рост предстательной железы. Стандартные методы андроген-депривационной терапии, в частности, орхиэктомии и применения аналогов гонадолиберина, приводят к остановке выработки андрогенов в яичках, не обладая эффектом в отношении выработки андрогенов в надпочечниках. У пациентов с раком предстательной железы, которым выполнена кастрация, сохраняется приблизительно 10% от исходного уровня тестостерона в кровотоке, вследствие превращения вырабатываемых в надпочечниках стероидов в тестостерон [7]. Кроме того, в ткани рака предстательной железы при рецидивировании после кастрации также сохраняются андрогены (включая тестостерон, 5 α -дигидротестостерон, дегидроэпиандростерона сульфат и андростендион) [8]. Более того, у пациентов с метастатическим раком предстательной железы с высокими значениями показателей по шкале Глисона выявлены высокие уровни экспрессии *CYP17*. Это позволяет предполагать возможную роль остаточных уровней фермента *CYP17* в процессе аутокринного синтеза, что и может способствовать поддержанию высоких уровней андрогенов в опухолях предстательной железы [9]. Наконец, в клетках опухолей предстательной железы происходит амплификация андрогенных рецепторов, для активации которых достаточно весьма низких концентраций андрогенов [10]. В результате этого сохраняющаяся выработка андрогенов в надпочечниках является источником необходимого количества андрогенов для предстательной железы, тем самым, способствуя дальнейшему прогрессированию заболевания [11].

Абиратерона ацетат и абиратерон, являющиеся мощными ингибиторами фермента *CYP17*, блокируют выработку тестостерона как в яичках, так и в надпочечниках, что позволяет предотвратить действие остаточных уровней тестостерона и его предшественников. У пациентов, которым проведена медикаментозная или хирургическая кастрация, применение абиратерона ацетата также будет приносить пользу, поскольку в дополнение к ингибированию выработки андрогенов в яичках, он также подавляет продукцию андрогенов и в надпочечниках.

Абиратерона ацетат является селективным ингибитором ферментной системы *CYP17*, что, как предполагается, должно понизить риск неспецифичного ингибирования ферментов, которое могло бы существенно нарушить выработку глюкокортикоидов и минералкортикоидов.

При анализе литературных данных нами была найдена информация о 15 клинических исследованиях, в которых описаны выполненные или продолжающиеся исследования эффективности абиратерона ацетата у больных РПЖ. Тринадцать исследований относились к I-II фазам, два исследования к III фазам исследования. В пяти клинических исследованиях

лечение пациентов проводилось в качестве первичной терапии, в шести исследованиях в качестве первой линии после развития гормонорезистентности, а в четырёх исследованиях абиратерон ацетат исследовался у пациентов с таксанорезистентностью.

К исследованиям II фазы относились исследование COU-AA-004: многоцентровое исследование II фазы по изучению терапии абиратерона ацетатом в комбинации с преднизоном у больных с метастатическим кастраторезистентным раком предстательной железы (мКРРПЖ), ранее получавших доцетаксел и исследование COU-AA-003: открытое, многоцентровое, клиническое исследование II фазы по изучению абиратерона ацетата у пациентов с мКРРПЖ, ранее получавших доцетаксел. В исследовании COU-AA-004 основной целью являлось изучение противоопухолевой активности препарата (снижение простатоспецифического антигена на 50% и более по критериям PSAWG; частота объективных ответов по критериям RECIST, длительность ответа). К дополнительным целям были отнесены безопасность, переносимость, оценка количества циркулирующих опухолевых клеток и клиническая эффективность. Все пациенты получали 1000 мг абиратерона ацетата в сутки в комбинации с преднизоном в суточной дозе 10 мг. На 12 неделе наблюдения у 36% пациентов было подтверждено снижение ПСА на $\geq 50\%$, из них 45% ранее не получали кетоконазол, 26% ранее получали кетоконазол. У 18% пациентов наблюдались частичные ответы по RECIST, улучшение функционального статуса ECOG было отмечено для 28% пациентов. Пациенты в целом удовлетворительно переносили лечение. Самыми частыми нежелательными эффектами являлись утомляемость (38%), тошнота (14%), рвота (12%), периферические отёки (9%), диарея (9%) и запор (5%). У одного пациента была отмечена утомляемость 3 степени, остальные нежелательные явления были I или 2 степени. Реже встречались: повышение печёночных ферментов, гипокалиемия, одышка и гипертензия [12]. В исследовании COU-AA-003 снижения уровня ПСА на $\geq 30\%$, $\geq 50\%$ и $\geq 90\%$ отмечались у 68%, 51% и 15% из 47 подлежащих оценке пациентов, соответственно. Частичные ответы по RECIST наблюдались у 27% из 30 подлежащих оценке пациентов. Профиль токсичности принципиально не отличался от предыдущего исследования, но преобладала гипокалиемия, а также были отмечены тревожность, гипертензия и головная боль [13].

Исследование COU-AA-301: рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование III фазы по оценке терапии абиратероном ацетатом у пациентов с метастатическим резистентным к кастрации раком предстательной железы после неэффективности химиотерапии таксанами было проведено в 13 странах мира с участием 147 центров. В исследование было включено 1195 пациентов с прогрессирующим мКРРПЖ, получавших хотя бы 1 или 2 линии химиотерапии, одна из которых включала доцетаксел.

Пациенты были рандомизированы в соотношении 2:1 в следующие группы: 1- получающие ежедневно 4 таблетки по 250 мг абиратерона ацетата однократно + преднизон 5мгх2 раза перорально; 2 - получающие ежедневно плацебо однократно + преднизон 5мгх2 раза перорально. Терапия продолжалась до прогрессии. Первичная конечная точка исследования – общая выживаемость (ОВ), также оценивались время до прогрессирования (ВДП), выживаемость без прогрессии (ВБП) и общий клинический ответ, определяемый по изменению уровня ПСА. Медиана наблюдения составила 12,8 мес. Общая выживаемость была выше в группе абиратерона ацетата с преднизоном, чем в группе плацебо с преднизоном (14,8 против 10,9 мес.; отношение рисков 0,65; 95%-й доверительный интервал: 0,54–0,77; $p < 0,001$). В связи с тем, что данные, полученные в исследовании при промежуточном анализе, удовлетворили критериям прекращения исследования, исследование было расслеплено. Все дополнительные оцениваемые показатели, в т. ч. время до ПСА-прогрессии (10,2 против 6,6 мес.; $p < 0,001$), ВБП (5,6 против 3,6 мес.; $p < 0,001$) и частота ПСА-ответа (29% против 6 %, $p < 0,001$) свидетельствовали в пользу абиратерона ацетата (таблица 2). Также дополнительно были доказаны преимущества для пациентов, получавших терапию абиратерона ацетатом по сравнению с группой пациентов, находящихся на терапии плацебо, по следующим показателям: качество жизни (общий функциональный статус), снижения степени и продолжительности выраженности болевого синдрома, снижения риска развития скелетных осложнений [14].

Таблица 2. Данные по эффективности в группе абиратерона ацетата в сравнении с контрольной группой

	Абиратерона ацетат (n = 797)	Контроль (n=398)
ОВ	14,8 мес	10,9 мес
ВДП	10,2 мес	6,6 мес
ВБП	5,6 мес	3,6 мес
Общий клинический ответ	38%	10,1 %

Набор пациентов начался во втором квартале 2008 года, закончился во втором квартале 2009 года. 20 августа 2010 г. на основании полученных в исследовании данных о высокой эффективности и безопасности абиратерона ацетата и увеличении медианы общей выживаемости пациентов Независимый комитет по мониторингу данных (Independent DataMonitoring Committee) рекомендовал перевести пациентов, получавших преднизон в комбинации с плацебо, в группу лечения абиратерона ацетатом в комбинации с преднизоном.

[Перейти в оглавление статьи >>>](#)

Анализ нежелательных явлений

Что касается нежелательных явлений (НЯ), то самым частым НЯ была слабость, которая почти с одинаковой частотой встречалась в обеих группах. Часто отмечавшиеся в обеих группах НЯ также включали боль в спине (у 30% пациентов, получавших абиратерона ацетат, и у 33% — плацебо), тошноту (30% и 32 % соответственно), запор (26% и 31%), боль в костях (25% и 28%) и артралгию (27% и 23%). Однако стоит отметить, что большинство этих НЯ были 1-2 степени. Инфекции мочевыводящих путей чаще возникали в группе абиратерона ацетата (12% по сравнению с 7% в группе плацебо; $p = 0,02$); выраженность этих НЯ также соответствовала I–II степени. Нежелательные явления, приводившие к прекращению терапии или приостановке терапии, наблюдались в обеих в группах абиратерона со схожей частотой (19% по сравнению с 23% соответственно; $p = 0,09$), были обусловлены минералокортикоидной активностью (задержка жидкости, гипертензия и гипокалиемия), и чаще отмечались в группе абиратерона ацетата с преднизоном, чем в группе плацебо с преднизоном. Нежелательные явления, связанные с повышением уровня минералокортикоидов вследствие блокады CYP17 (задержка жидкости и отеки, гипокалиемия, гипертензия), а также нарушения со стороны сердца и отклонения биохимических показателей функции печени чаще встречались в группе абиратерона ацетата, чем плацебо (55% по сравнению с 43%, $p < 0,001$). Так, частота задержки жидкости и отеков составила 31% против 22% соответственно ($p = 0,04$); большинство этих НЯ представляло собой периферические отеки I–II степени. Гипокалиемия тоже чаще наблюдалась в группе абиратерона ацетата (17% против 8% в группе плацебо; $p < 0,001$). Терапия абиратерона ацетатом сопровождалась повышением активности АСТ и АЛТ. Повышение их активности IV степени, зарегистрированное вскоре после начала исследования, привело к внесению в протокол поправки, согласно которой, в первые 12 недель лечения показатели функции печени стали определять чаще. В целом, показатели функции печени отклонялись от нормы в группе абиратерона ацетата и плацебо почти с одинаковой частотой: изменения этих показателей любой степени отмечены в 10% против 8% случаев соответственно, изменения III–IV степени — в 3,5% против 3,0% [15].

[Перейти в оглавление статьи >>>](#)

Выводы

Резюмируя, можно сказать, что подавление синтеза андрогенов до минимального уровня является основным условием лечения ГРПЖ. Это чётко показано как в экспериментальных

условиях, так и в многочисленных доклинических и клинических исследованиях. Не секрет, что лечение больных с данной стадией РПЖ, получавших ранее химиотерапию таксанами, вызывает большие трудности, и по существу, до последнего времени врач-онколог сталкивался с ситуацией, когда выбор адекватного противоопухолевого лечения отсутствовал. В такой ситуации больному назначалось симптоматическое лечение, которое не влияло на развитие опухолевого процесса. Появление новых механизмов подавления андрогенов позволило осуществлять направленное воздействие на различные звенья патогенеза развития опухоли при РПЖ. Одним из первых препаратов, позволяющих эффективно подавлять синтез андрогенов у больных ГРПЖ, признан абиратерона ацетат, и у пациентов появилась возможность полноценного лечения во второй линии терапии после неэффективности химиотерапии таксанами. Абиратерона ацетат в комбинации с преднизоном или преднизолоном показан для лечения метастатического гормонорезистентного рака предстательной железы у пациентов с прогрессией заболевания, ранее получавших химиотерапию таксанами, поскольку многочисленные клинические исследования свидетельствуют о том, что он эффективно снижает уровень андрогенов на всех уровнях, включая сами опухолевые клетки.

[Перейти в оглавление статьи >>>>](#)

Список литературы:

1. *Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C and Parkin DM.* Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase. // GLOBOCAN 2008. N 10. P 171-173.
2. *Давыдов М.И., Матвеев В.Б.* Статистика онкоурологических заболеваний в 2010 году. // Вестник РОНЦ им. Н.Н.Блохина Том 22, №3 (85), приложение 1. Июль – сентябрь 2011. С 13-14.
3. *Anderson J.* Treatment of Prostate Cancer. The Role of Primary Hormonal Therapy. // EAU Update Series 1. 2003. P 32-39.
4. *Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al.* Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. // N Engl J Med. 2004. V. 351(15). P 1502-1512.
5. *Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, et al.* Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. // N Engl J Med. 2004. V. 351(15). P 1513-1520.
6. *Goshman L, Fish J, and Roller K.* Clinically significant cytochrome P450 drug interactions. // J Pharm Soc Wis 1999. May/June. P 23-38.
7. *Mohler JL, Gregory CW, Ford OH, Kim D, Weaver CM, Petrusz P, Wilson EM, French FS.* The androgen axis in recurrent prostate cancer. // Clin Cancer Res. 2004. V. 10. P 440–448.

8. *Stigliano A, Gandini O, Cerquetti L, et al.* Increased metastatic lymph node 64 and CYP17 expression are associated with high stage prostate cancer. // Journal of Endocrinology. 2007. V. 194(1). P 55–61.
9. *Gregory CW, Hamil KG, Kim D, et al.* Androgen receptor expression in androgen independent prostate cancer is associated with increased expression of androgen regulated genes. // Cancer Res. 1998. V. 58(24). P 5718–5724.
10. *Labrie F, Cusan L, Gomez JL, et al.* Long-term combined androgen blockade alone for localized prostate cancer. // Molecular Urology. 1999. V. 3(3). P.217–225.
11. *Ryan C, Smith M, Fong L, et al.* Phase I clinical trial of CYP17 inhibitor abiraterona acetate demonstrating clinical activity in patients with castration-resistant prostate cancer who received prior ketoconazole therapy. // J Clinical oncology. 2010. V. 28(9). P. 1481-1488.
12. *Danila D, Morris M, de Bono, J, et al.* Phase II multicenter study of abiraterona acetate plus prednisone therapy in with docetaxel-treated castration-resistant prostate cancer. // J Clinical oncology. 2010. V. 28(9). P. 1496-1501.
13. *Reid A, Attard G, Danila D, et al.* Significant and sustained antitumor activite in post docetaxel, castration-resistant prostate cancer with CYP17 ingibitor abiraterona acetate. // J Clinical oncology 2010. V. 28(9). P. 1489-1495.
14. *de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, et al.* // The New English Journal of medicine. 2011. V. 364. N 21. P. 1995-2005.

[Перейти в оглавление статьи >>>](#)

ISSN 1999-7264

[© Вестник РНЦРР Минздрава России](#)

[© Российский научный центр рентгенорадиологии Минздрава России](#)