

Возможности и механизмы действия гормональной терапии у больных кастрационно-резистентным раком предстательной железы

Б.Я. Алексеев, А.Н. Андрианов
МНИОИ им. П.А. Герцена

Контакты: Андрей Николаевич Андрианов mailandrianov@gmail.com

Гормональная терапия является основным методом лечения местно-распространенного и/или метастатического рака предстательной железы (РПЖ), однако с течением времени у большинства пациентов возникает резистентность к терапии первой линии. Абиратерон — высокоактивный, селективный, необратимый ингибитор CYP17, предотвращающий конверсию прегненолона в дегидроэпиандростендион и прогестерона в андростендион в яичках и надпочечниках, а также непосредственно в опухолевой ткани. Данный препарат позволяет значительно улучшить показатели опухолеспецифической и общей выживаемости у больных кастрационно-резистентным РПЖ (КРРПЖ) и одобрен Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США (FDA) для лечения данной когорты пациентов. Несмотря на эффективность абиратерона, доказанную в ходе клинических исследований, с течением времени заболевание прогрессирует. Данный обзор литературы посвящен возможным механизмам развития резистентности к абиратерону. Глубокое понимание указанных механизмов может открыть новые возможности в борьбе с резистентностью и позволит улучшить показатели выживаемости больных КРРПЖ.

Ключевые слова: абиратерона ацетат, абиратерон, кастрационно-резистентный рак предстательной железы, гормональная терапия

The possibilities and mechanisms of action of hormone therapy for castration-resistant prostate cancer

B.Ya. Alekseev, A.N. Andrianov
P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute

Hormone therapy is a basic treatment for locally advanced and/or metastatic prostate cancer (PC); however, most patients become resistant to first-line therapy in the course of time. Abiraterone is a highly active, selective, irreversible CYP17 inhibitor that prevents the conversion of pregnenolone to dehydroepiandrosterone and that of progesterone to androstenedione in the testes and adrenals, as well as directly in tumor tissue. This drug is able to considerably improve tumor-specific and overall survival rates in patients with castration-resistant PC (CRPC) and it has been approved by the U.S. Food and Drug Administration to treat this cohort of patients. Despite the efficacy of abiraterone, which has been proven during clinical trials, the disease progresses over time. This literature review deals with the possible mechanisms of resistance to abiraterone. A deep insight into the above mechanisms can open up fresh opportunities for resistance control and improve survival rates in patients with CRPC.

Key words: abiraterone acetate, abiraterone, castration-resistant prostate cancer, hormone therapy

Введение

Гормональная терапия (ГТ) является основным методом лечения у большинства больных местно-распространенным и/или метастатическим раком предстательной железы (РПЖ). Имеющиеся в настоящее время методы андрогенной депривации, включающие медикаментозную (аналоги и антагонисты лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона — ЛГРГ) или хирургическую (двусторонняя орхэктомия) кастрацию, обеспечивают ответ примерно у 90 % больных в первой линии терапии РПЖ [1]. Однако с течением времени у большинства пациентов возникает резистентность к ГТ первой линии, проявляющая себя увеличением опухолевых узлов и нарастанием уровня сывороточного простатспецифического антигена (ПСА) [2], что может быть обусловлено интратуморальным синтезом дигидротестостерона из стероидов

предшественников [3, 4]. Последующее назначение кетоконазола (препарат, ингибирующий синтез андрогенов) или антагонистов андрогеновых рецепторов (АР) первого поколения (флутамид, бикалутамид, нилутамид) в ряде случаев приводит к снижению уровня сывороточного ПСА, но ответ на данную терапию, как правило, непродолжителен. Традиционно на этом этапе развития болезнь называли гормонорефрактерной или андрогеннезависимой и, несмотря на низкую эффективность, лечение ограничивалось цитотоксической химиотерапией (ХТ) [5]. Только в 2004 г. было доказано, что цитотоксический препарат доцетаксел достоверно улучшает показатели выживаемости в данной когорте больных [6–8].

В настоящее время становится очевидным, что прогрессирование заболевания остается процессом, зависимым от андрогенов и, следовательно, чувстви-

тельным к гормональным воздействиям, даже на стадии, ранее называемой гормонорефрактерной. Данные исследований говорят, что даже при кастрационном уровне тестостерона в сыворотке крови (< 50 нг/дл) сигнальный путь АР остается активным в опухолевых клетках и продолжает играть роль в их пролиферации [9]. Клинически повышение уровня ПСА (экспрессия гена которого зависит от сигнального пути АР), наблюдаемое при прогрессировании заболевания на фоне ГТ 1-й линии, и его снижение при назначении ГТ 2-й линии демонстрируют тот факт, что опухоль остается андрогензависимой, несмотря на низкий уровень циркулирующего тестостерона [10]. Аналогично ПСА изменяются уровни белков — продуктов других генов, таких как *TMPRSS2* и *KLK2*, экспрессия которых зависит от андрогенового сигнального пути [11]. Несмотря на то, что ГТ с использованием антагонистов ЛГРГ снижает плазматическую концентрацию тестостерона на 95 %, механизм ее действия связан с ингибированием исключительно гонадного синтеза андрогенов и не влияет на экстрагонадный синтез. Установлено, что при развитии кастрационно-резистентного (КР) РПЖ сохраняется синтез андрогенов в надпочечниках, а также непосредственно в опухолевой ткани [9,12]. Вследствие этого даже в условиях кастрационной резистентности интрапростатические концентрации тестостерона и дигидротестостерона сохраняются на уровне, достаточном для активации АР. Основные механизмы, благодаря которым при развитии КРРПЖ преодолевается низкий уровень циркулирующих андрогенов, — это интрапростатическая конверсия в тестостерон андрогенов, синтезируемых надпочечниками (например, андростендион) [13], а также интратуморальный синтез андрогенов за счет повышенной экспрессии стероидогенных ферментов, таких как цитохром P450c17 (CYP17). Следовательно, более подходящим для данного заболевания является термин «кастрационно-резистентный рак предстательной железы» (КРРПЖ).

Сигнальный путь АР

АР человека закодирован одним геном, расположенным в хромосоме X (Xq11-12) [11]. В отсутствие андрогенов АР связан с белками теплового шока и находится преимущественно в цитоплазме. При активации андрогенами АР диссоциирует из комплекса с белками теплового шока, перемещается в клеточное ядро, где вместе с коактиваторами и корепрессорами связывается с участками ДНК, ответственными за экспрессию андрогензависимых генов, активируя их транскрипцию [14], что приводит к пролиферации опухолевых клеток. При прогрессировании заболевания до кастрационной резистентности, индуцированной постоянным подавлением синтеза андрогенов, функционирование сигнального пути АР поддержи-

вается за счет разнообразных механизмов, включающих повышенный уровень экспрессии АР [15,16], амплификации гена АР [17] и структурные изменения АР вследствие генных мутаций [18] и измененного сплайсинга мРНК [19].

Высокий уровень экспрессии, повышенная стабильность и локализация АР в ядре приводят к гиперактивности АР, для стимуляции которых достаточны минимальные концентрации циркулирующих андрогенов [20]. В экспериментах на животных установлено, что гиперэкспрессия АР необходима для обеспечения опухолевого роста при КРРПЖ [21]. Аналогично в клетках опухолевой ткани больных КРРПЖ отмечено повышение транскрипции гена АР и уровня протеина АР. Помимо амплификации гена, увеличение концентрации АР в опухолевой ткани может быть связано с повышенной стабильностью и снижением деградации АР [22]. Кроме того, ряд соматических мутаций может приводить к снижению специфичности лигандсвязывающего домена АР, в результате чего активация АР может происходить за счет связывания с эстрогенами, прогестинами, тирозинкиназами и другими онкогенными сигнальными молекулами. Наконец, в результате измененного сплайсинга мРНК образуются молекулы, не имеющие лигандсвязывающего домена, перманентно активные [23–25].

Остаточный синтез андрогенов при КРРПЖ

Холестерол является предшественником всех стероидов, включая андрогены [26]. Для синтеза андрогенов необходимы 2 ключевых фермента семейства цитохрома P450 (CYP11 и CYP17) и 2 гидроксистероид-дегидрогеназы (3β -HSD и 17β -HSD) [27, 28]. Экспрессия CYP11, CYP17 и 3β -HSD в стероидогенных тканях регулируется посредством фактора транскрипции SF-1 (steroidogenic factor-1), который связывается с промоторными зонами соответствующих генов [29]. Инактивация SF-1, вызванная мутациями в зародышевых клетках человека или генетическими манипуляциями у мышей, приводит к гонадной и надпочечниковой дисфункции [30]. Аденокортикотропный гормон (АКТГ) активирует SF-1 в коре надпочечников посредством сигнального пути цАМФ/протеин киназа А [31, 32].

Основные продукты синтеза андрогенов в надпочечниках человека, андростендион, дегидроэпиандростендион (ДГЭА) и сульфат ДГЭА, будучи слабыми агонистами АР, служат основным источником остаточной стимуляции сигнального пути АР у больных РПЖ после ГТ первой линии. Для превращения этих слабых андрогенов в тестостерон необходим фермент семейства 17β -HSD, в ткани предстательной железы эту функцию выполняет HSD17B5 (AKR1C3) [33].

Роль цитохрома P450c17 в синтезе андрогенов

Цитохром P450c17 (CYP17) является ферментом, катализирующим 2 реакции, необходимые для био-

синтеза андрогенов: 17- α -гидроксилирование стероидов C21 и отщипление в позициях C17, 20 стероидов C21 [34]. Эти реакции — ключевые в биосинтезе ДГЭА и андростендиона, предшественников тестостерона и эстрадиола. Биологические последствия ингибирования CYP17 известны у больных с врожденным дефицитом CYP17, редким заболеванием, характеризующимся гиперплазией надпочечников и неадекватным синтезом кортизола, андрогенов и эстрогенов, сопровождающимся замедленным половым развитием. Благодаря сохраненности биосинтеза минералокортикоидов и слабой активности глюкокортикостероидов (ГКС), которую обеспечивает гидрокортизон, у больных данным заболеванием не развивается недостаточность коры надпочечников. Однако в результате низкого уровня циркулирующего кортизола по механизму обратной связи повышается синтез АКТГ гипофизом, что приводит к избыточной продукции минералокортикоидов и клинически характеризуется гипертензией, гипокалиемией, гипervолемией и снижением уровня ренина. Данный синдром эффективно устраняется с помощью назначения ГКС в низких дозах (с добавлением антагонистов минералокортикоидов, необходимых для подавления выработки АКТГ, или без таковых) [24].

В связи со своей ключевой ролью в биосинтезе андрогенов CYP17 вызвал интерес как биологическая мишень в лечении КРРПЖ, что стимулировало исследования эффективности его ингибиторов [35].

Абиратерона ацетат

Абиратерон — высокоактивный, селективный, необратимый ингибитор CYP17 [36]. Абиратерон предотвращает конверсию прегненолона в ДГЭА и прогестерона в андростендион в яичках и надпочечниках. Также абиратерон подавляет синтез андрогенов *de novo* в ткани предстательной железы, о чем свидетельствуют ксенотрансплантатные модели, лишенные тестикулярных и надпочечниковых андрогенов. В отличие от неспецифических ингибиторов CYP17, таких как кетоконазол, абиратерон не снижает синтез минералокортикоидов, обеспечивая лучшую переносимость терапии [37].

Ранние клинические исследования абиратерона ацетата у некастрированных мужчин показали, что изначальное снижение уровня андрогенов быстро компенсируется за счет компенсаторного повышения выработки лютеинизирующего гормона, и дальнейшие исследования были сосредоточены на популяции мужчин, которым выполнили хирургическую или медикаментозную кастрацию [38]. Клинические исследования I фазы показали, что абиратерон снижает концентрацию тестостерона ниже определяемого уровня. Другие системные эффекты, связанные с селективным ингибированием CYP17, включающие

стимуляцию выработки АКТГ в ответ на снижение уровня кортизола и, как следствие, повышение концентрации предшественников минералокортикоидов (деоксикортикостерон и кортикостерон), легко корригировались посредством назначения ГКС, таких как дексаметазон или преднизолон, эффективно снижающих побочные эффекты, в частности гипертензию, гипокалиемию и гипervолемию [39]. Кроме того, было отмечено снижение уровня ПСА более чем на 50 % в 57 % наблюдений [40]. Для II фазы клинических испытаний была рекомендована суточная доза 1000 мг.

Назначение абиратерона в рекомендованной дозе в исследовании I/II фазы привело к снижению уровня ПСА более чем на 50 % у 67 % больных. Кроме того, вторичное снижение концентрации ПСА более чем на 50 % было отмечено при добавлении дексаметазона. Объяснением данного феномена может быть следующий механизм: ингибируя CYP17, абиратерон подавляет синтез как андрогенов, так и ГКС. В отсутствие поддерживающей терапии ГКС абиратерон приводит к компенсаторному повышению уровня АКТГ и повышенному преобразованию холестерина в прогестерон в надпочечниках (реакция, не требующая CYP17). Последний может функционировать как агонист AP, а также может последовательно превращаться в 3 α 5 α -17-гидроксипрегнанолон и дегидротестостерон посредством «обходных» путей [41]. Таким образом, назначение низких доз ГКС в комбинации с абиратероном рекомендовано не только для снижения риска побочных эффектов, но и для усиления противоопухолевой активности. В другом исследовании II фазы, проведенном с включением 58 больных метастатическим КРРПЖ, прогрессирующим после терапии доцетакселом, также была использована комбинация абиратерона с низкими дозами ГКС [40]. Снижение уровня ПСА более чем на 50 % было отмечено у 36 % больных с тенденцией к лучшему ответу у пациентов без предшествующей терапии кетоканолом.

В рандомизированном двойном слепом исследовании III фазы 1195 больных метастатическим КРРПЖ, ранее получавших терапию доцетакселом, были распределены в соотношении 2 : 1 на группы, получавшие 10 мг преднизона ежедневно и 1000 мг абиратерона ацетата ($n = 797$) или плацебо ($n = 398$) [42]. При достижении медианы времени наблюдения 12,8 мес был проведен промежуточный анализ и исследование было переведено в открытое. Общая выживаемость оказалась достоверно выше в группе абиратерона, чем в группе плацебо (14,8 мес против 10,9 мес соответственно, $p < 0,001$). Также достоверные улучшения достигнуты в выживаемости без прогрессирования (5,6 мес против 3,6 мес в группе абиратерона и плацебо соответственно). Абиратерон был одобрен Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарс-

твенными препаратами США (FDA) и Европейским агентством по лекарственным средствам (ЕМА) для лечения больных КРРПЖ, резистентных к терапии доцетакселом. Побочные эффекты были выражены минимально и связаны с вторичным избытком минералокортикоидов, они включали гиперволемию (30,5 %) и гипокалиемию (17,1 %); побочные эффекты III и IV степени, гипокалиемия (17,1 %) и гипертензия (1,3 %), встречались достаточно редко.

Несмотря на то, что изначально абиратерон был одобрен для терапии пациентов, резистентных к доцетакселу, понимание механизма его действия и относительно хорошая переносимость делают возможность его назначения до ХТ достаточно привлекательной. В 2012 г. были представлены промежуточные данные исследования COU-AA-302, направленного на изучение эффективности абиратерона у пациентов, ранее не получавших ХТ. Многоцентровое исследование, включившее 1088 пациентов, показало достоверное улучшение общей выживаемости и выживаемости без объективного прогрессирования при применении абиратерона. Медиана общей выживаемости в группе абиратерона еще не достигнута, в группе плацебо – 22,7 мес ($p = 0,0097$), медиана безрецидивной выживаемости в группе абиратерона также не достигнута, в группе плацебо – 8,3 мес ($p < 0,0001$). Среди вторичных целей исследования время до начала ХТ оказалось больше в группе абиратерона, чем в группе плацебо (25,2 мес против 16,8 мес) [43]. 10 декабря 2012 г. препарат абиратерона ацетат в комбинации с преднизолоном был одобрен FDA для терапии больных КРРПЖ, не получавших ХТ.

Возможные механизмы резистентности к абиратерону

Развитие и прогрессирование РПЖ определяет взаимодействие множества разнообразных механизмов. Такая гетерогенность обуславливает способность опухолевых клеток приспосабливаться к новым условиям, не теряя способности к пролиферации.

Несмотря на эффективность абиратерона, доказанную в ходе клинических исследований, с течением времени заболевание прогрессирует. Механизмы развития резистентности к абиратерону, как и к другим ингибиторам CYP17A1, находятся в процессе изучения и до конца неясны. Однако ряд наблюдений, проведенных как в клинических исследованиях, так и в экспериментах на животных, позволяет предположить возможные механизмы резистентности.

Показано, что на фоне антиандрогенной терапии в 2–3 раза повышена экспрессия гена AP [44]. Кроме того, нарушения сплайсинга мРНК AP приводит к появлению мутантных AP, специфичность лигандсвязывающего домена которых снижена, а также перманентно активных AP без лигандсвязывающего домена [19, 45]. Данные доклинических исследований позволяют предположить, что терапия абиратероном повышает экспрессию как «дикого типа» AP, так и мутантных вариантов [41]. В результате активация сигнального пути AP происходит даже в отсутствие тестостерона.

Другие предполагаемые механизмы резистентности к абиратерону включают повышение экспрессии стероидогенных ферментов, в том числе CYP17A1, и интраопухолевых концентраций прегненолона и прогестерона, которые могут активировать AP сами, особенно в присутствии мутаций лигандсвязывающего домена, либо посредством последовательного превращения в 3 α 5 α -17-гидроксипрегнанола и 5 α -дигидротестостерон, посредством «обходных» путей [41]. Для подтверждения предполагаемых механизмов резистентности к абиратерону (и другим ингибиторам CYP17) необходимы исследования образцов ткани опухоли, рефрактерной к данной терапии. Имеющиеся данные подчеркивают важность остаточного метаболизма андрогенов при терапии абиратероном ввиду возможности борьбы с резистентностью за счет применения более высоких доз абиратерона, назначения других ингибиторов стероидогенных ферментов или комбинации с активными антагонистами AP, такими как энзалутамид [44].

Заключение

Кастрационная резистентность у больных РПЖ может быть обусловлена внегонадным синтезом андрогенов, а также гиперэкспрессией AP («дикого типа» и мутантных вариантов). Абиратерона ацетат, ингибирующий активность фермента CYP17, ключевого в синтезе андрогенов независимо от тканевой принадлежности, позволяет улучшить показатели выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости больных КРРПЖ, получавших и не получавших ХТ. Внедрение данного препарата в клиническую практику расширило арсенал возможностей в терапии РПЖ. Более детальное изучение сигнальных путей, участвующих в процессах пролиферации опухоли и развитии кастрационной резистентности, указывает на возможность применения последовательности и комбинации препаратов с различными механизмами действия.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Lam J.S., Leppert J.T., Vemulapalli S.N. et al. Secondary hormonal therapy for advanced prostate cancer. *J Urol* 2006;175: 27–34.
2. Holzbeierlein J., Lal P., LaTulippe E. et al. Gene expression analysis of human prostate carcinoma during hormonal therapy identifies androgenresponsive genes and mechanisms of therapy resistance. *Am J Pathol* 2004;164:217–27.
3. Montgomery R.B., Mostaghel E.A., Vessella R. et al. Maintenance of intratumoral androgens in metastatic prostate cancer: a mechanism for castration-resistant tumor growth. *Cancer Res* 2008;68:4447–54.
4. Titus M.A., Schell M.J., Lih F.B. et al. Testosterone and dihydrotestosterone tissue levels in recurrent prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2005;11:4653–7.
5. Scher H.I., Sawyers C.L. Biology of progressive, castration-resistant prostate cancer: directed therapies targeting the androgen-receptor signaling axis. *J Clin Oncol* 2005;23:8253–61.
6. 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;351:1502–12.
7. 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 randomized open-label trial. *Lancet* 2010;376:1147–54.
8. Lheureux S., Joly F. Cabazitaxel after docetaxel: a new option in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Bull Cancer* 2012;99:875–80.
9. Mostaghel E.A., Page S.T., Lin D.W. et al. Intraprostatic androgens and androgen-regulated gene expression persist after testosterone suppression: therapeutic implications for castration-resistant prostate cancer. *Cancer Res* 2007;67:5033–41.
10. Scher H.I., Beer T.M., Higano C.S. et al. Antitumor activity of MDV3100 in castration-resistant prostate cancer: a phase 1–2 study. *Lancet* 2010;375:1437–46.
11. Scher H.I., Buchanan G., Gerald W. et al. Targeting the androgen receptor: improving outcomes for castration-resistant prostate cancer. *Endocr Relat Cancer* 2004; 11:459–76.
12. Stigliano A., Gandini O., Cerquetti L. et al. Increased metastatic lymph node 64 and CYP17 expression are associated with high stage prostate cancer. *J Endocrinol* 2007;194:55–61.
13. Stanbrough M., Bubley G.J., Ross K. et al. Increased expression of genes converting adrenal androgens to testosterone in androgen-independent prostate cancer. *Cancer Res* 2006;66:2815–25.
14. Gelmann E.P. Molecular biology of the androgen receptor. *J Clin Oncol* 2002;20:3001–15.
15. Chen C.D., Welsbie D.S., Tran C. et al. Molecular determinants of resistance to antiandrogen therapy. *Nat Med* 2004; 10:33–9.
16. Tomlins S.A., Mehra R., Rhodes D.R. et al. Integrative molecular concept modeling of prostate cancer progression. *Nat Genet* 2007;39:41–51.
17. Koivisto P., Kononen J., Palmberg C. et al. Androgen receptor gene amplification: a possible molecular mechanism for androgen deprivation therapy failure in prostate cancer. *Cancer Res* 1997;57:314–9.
18. Taplin M.E., Bubley G.J., Shuster T.D. et al. Mutation of the androgen-receptor gene in metastatic androgen-independent prostate cancer. *N Engl J Med* 1995;332:1393–8.
19. Sun S., Sprenger C.C., Vessella R.L. et al. Castration resistance in human prostate cancer is conferred by a frequently occurring androgen receptor splice variant. *J Clin Invest* 2010;120:2715–30.
20. Nupponen N., Visakorpi T. Molecular biology of progression of prostate cancer. *Eur Urol* 1999;35:351–4.
21. Tamura K., Furihata M., Tsunoda T. et al. Molecular features of hormone-refractory prostate cancer cells by genome-wide gene expression profiles. *Cancer Res* 2007;67:5117–25.
22. Gregory C.W., Johnson R.T. Jr, Mohler J.L. et al. Androgen receptor stabilization in recurrent prostate cancer is associated with hypersensitivity to low androgen. *Cancer Res* 2001;61:2892–8.
23. Brooke G.N., Bevan C.L. The role of androgen receptor mutations in prostate cancer progression. *Curr Genomics* 2009;10:18–25.
24. Hu R., Dunn T.A., Wei S. et al. Ligand-independent androgen receptor variants derived from splicing of cryptic exons signify hormone-refractory prostate cancer. *Cancer Res* 2009;69:16–22.
25. Watson P.A., Chen Y.F., Balbas M.D. et al. Constitutively active androgen receptor splice variants expressed in castration-resistant prostate cancer require full-length androgen receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010;107:16759–65.
26. Scott H.M., Mason J.I., Sharpe R.M. Steroidogenesis in the fetal testis and its susceptibility to disruption by exogenous compounds. *Endocr Rev* 2009;30:883–925.
27. Payne A.H., Hales D.B. Overview of steroidogenic enzymes in the pathway from cholesterol to active steroid hormone. *Endocr Rev* 2004;25:947–70.
28. Luu-The V., Bélanger A., Labrie F. Androgen biosynthetic pathways in the human prostate. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008;22:207–21.
29. Hoivik E.A., Lewis A.E., Aumo L., Bakke M. Molecular aspects of steroidogenic factor 1 (SF-1). *Mol Cell Endocrinol* 2010;315:27–39.
30. Lin L., Achermann J.C. Steroidogenic factor-1 (SF-1, Ad4BP, NR5A1) and disorders of testis development. *Sex Dev* 2008;2:200–9.
31. Aesøy R., Mellgren G., Morohashi K., Lund J. Activation of cAMP-dependent protein kinase increases the protein level of steroidogenic factor-1. *Endocrinology* 2002;143:295–303.
32. Schimmer B.P., White P.C. Minireview: steroidogenic factor 1: its roles in differentiation, development, and disease. *Mol Endocrinol* 2010;24:1322–37.
33. Penning T.M., Byrns M.C. Steroid hormone transforming ald-keto reductases and cancer. *Ann NY Acad Sci* 2009; 1155:33–42.
34. Auchus R.J. The genetics, pathophysiology, and management of human deficiencies of P450c17. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001;30:101–19.
35. Dreicer R., Agus D.B., MacVicar G.R. et al. Safety, pharmacokinetics, and efficacy of TAK-700 in castration-resistant metastatic prostate cancer: a phase I/II open label study. *Genitourin Cancer Symp Proc* 2010;89: abstr 103.
36. Barrie S.E., Potter G.A., Goddard P.M. et al. Pharmacology of novel steroidal inhibitors of cytochrome P450 (17)alpha (17 alpha-hydroxylase/C17-20 lyase). *J Steroid Biochem Mol Biol* 1994;50:267–73.
37. Montgomery B., Mostaghel E., Nelson P. et al. Abiraterone suppresses castration resistant human prostate cancer growth in the absence of testicular and adrenal androgens. Presented at American Association for Cancer Research Special Conference: Advances in Prostate Cancer Research, San Diego, California, January 21–24, 2009.
38. O'Donnell A., Judson I., Dowsett M. et al. Hormonal impact of the 17-alpha-hydroxylase/C(17,20)-lyase inhibitor abiraterone acetate (CB7630) in patients with prostate cancer. *Br J Cancer* 2004;90:2317–25.
39. Attars G., Reid A.H.M., Yap T.A. et al. Phase I clinical trial of a selective inhibitor of CYP17, abiraterone acetate, confirms that castration-resistant prostate cancer commonly remains hormone driven. *J Clin Oncol* 2008;28:4563–71.
40. Ryan C.J., Smith M.R., Fong L. et al. Phase I clinical trial of the CYP17 inhibitor abiraterone acetate demonstrating clinical activity in patients with castration-resistant prostate cancer who received prior ketoconazole. *J Clin Oncol* 2010;28:1481–8.

41. Attard G., Reid A.H., Auchus R.J. et al. Clinical and biochemical consequences of CYP17A1 inhibition with abiraterone given with and without exogenous glucocorticoids in castrate men with advanced prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:507–16.
42. de Bono J.S., Logothetis C.J., Molina A. et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011;364:1995–2005.
43. Ryan C.J., Smith M.R., de Bono J.S. et al. Interim analysis (IA) results of COU-AA-302, a randomized, phase III study of abiraterone acetate (AA) in chemotherapy-naïve patients (PTS) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCPRC). *J Clin Oncol* 2012;30: abstr. LBA4518.
44. Mostaghel E.A., Marck B.T., Plymate S.R. et al. Resistance to CYP17A1 inhibition with abiraterone in castration-resistant prostate cancer: induction of steroidogenesis and androgen receptor splice variants. *Clin Cancer Res* 2011; 17(18):5913–25.
45. Hornberg E., Ylitalo E.B., Crnalic S. et al. Expression of androgen receptor splice variants in prostate cancer bone metastases is associated with castration-resistance and short survival. *PLoS ONE* 6(4): e19059.