



## Первый опыт применения абиратерона ацетата у пациентов с кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы

Л. М. Рапопорт, Е. А. Безруков, А. В. Кондрашина

Кафедра урологии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России; Россия, 119435, Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 1

Контакты: Анна Викторовна Кондрашина kondrashina.ann@yandex.ru

Еще в середине XX века Хаггинсом и Ходжесом на примере хирургической кастрации была доказана чувствительность клеток рака предстательной железы к гормональным манипуляциям. В среднем через 18–36 мес после начала гормональной терапии 1-й линии развивается кастрационная резистентность рака предстательной железы, одной из причин которой является гиперпродукция опухолевых рецепторов клеток рака предстательной железы и гиперчувствительность их к кастрационным уровням тестостерона. Длительное время лечение пациентов с кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы являлось исключительно симптоматическим, а качество жизни и общая выживаемость были невысокими. В 2000 годах начались исследования, направленные на разработку препаратов для данной категории пациентов, завершившиеся появлением 3 лекарственных средств (2 из которых относятся к химиотерапии), в настоящий момент применяемых в Российской Федерации. Одним из этих препаратов, официально зарегистрированных в 2011 г., является препарат 2-й линии гормональной терапии абиратерона ацетат (Зитига). Механизм его действия обусловлен ингибированием фермента CYP17, что приводит к блокированию синтеза тестостерона на всех уровнях, в том числе и на интракринном, и достижению уровней тестостерона ниже посткастрационных. В работе представлен обзор литературы, посвященный абиратерона ацетату, а также первый опыт применения гормональной терапии 2-й линии у трех пациентов.

**Ключевые слова:** кастрационно-рефрактерный рак предстательной железы, интракринный синтез тестостерона, гиперчувствительность опухолевых рецепторов, гиперпродукция опухолевых рецепторов, дегидроэпиандростерон, посткастрационный уровень тестостерона, цитохром P45017a, ингибитор CYP17, гормональная терапия 2-й линии, абиратерона ацетат

DOI: 10.17650 / 2070-9781-2015-16-3-40-43

### The first experience in using abiraterone acetate in patients with castration-refractory prostate cancer

L. M. Rapoport, E. A. Bezrukov, A. V. Kondrashina

Department of Urology, Faculty of Therapeutics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Build. 1 Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119435, Russia

Even in the mid-twentieth century, Huggins and Hodges proved the susceptibility of prostate cancer cells to hormonal manipulations, by using surgical castration as an example. An average of 18–36 months after initiation of first-line hormonal therapy, patients develop the castration resistance in prostate cancer, one of the causes of which was hyperproduction of the tumor receptors of prostate cancer cells and their hypersusceptibility to the castration levels of testosterone. Long-term treatment in patients with castration-refractory prostate cancer was extremely symptomatic and quality of life and overall survival were low. In the 2000s, investigations aimed at designing drugs to treat this category of patients were underway, which have culminated in the advent of three drugs (two of which belong to chemotherapy) that are now used in the Russian Federation. The second-line hormonal agent abiraterone acetate (Zytiga) is one of these drugs, which was officially registered in 2011. Its mechanism of action is due to inhibition of the enzyme CYP17, leading to the blocked synthesis of testosterone at all levels, including at the intracrine level, and achieving testosterone levels below the postcastration ones. The paper reviews the literature regarding abiraterone acetate and the first experience in using second-line hormonal therapy in three patients.

**Key words:** castration-refractory prostate cancer, intracrine synthesis of testosterone, hypersusceptibility of tumor receptors, hyperproduction of tumor receptors, dehydroepiandrosterone, postcastration testosterone level, cytochrome P45017a, inhibitor CYP17, second-line hormonal therapy, abiraterone acetate

## Введение

В XXI веке рак предстательной железы (РПЖ) является серьезной проблемой, поскольку занимает 2-е место по заболеваемости и 4-е место по смертности среди мужчин [1]. Актуальность проблемы также обусловлена возрастной группой заболевших — наиболее часто данная онкопатология выявляется у трудоспособного мужского населения в возрасте от 50 лет. В Российской Федерации до сих пор около половины случаев вновь выявленного РПЖ приходится на местно-распространенный и метастатический рак, что существенно меняет тактику в отношении данных пациентов [2].

Еще в середине XX века на одном клиническом примере была доказана зависимость РПЖ от тестостерона [3], что послужило толчком к развитию гормональной терапии (ГТ), представленной как хирургическими методами (билатеральная орхиэктомия), так и медикаментозными (агонисты и антагонисты лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона (ЛГРГ), антиандрогены) [4].

Доступность ГТ, о которой сказано выше, привела к тому, что у части пациентов на фоне длительного лечения развивается состояние, при котором данная терапия становится неэффективной. Одним из механизмов развития такого состояния, именуемого кастрационной рефрактерностью, является гиперчувствительность и гиперпродукция опухолевых рецепторов, а также интракринный синтез тестостерона [5].

## Гормональная терапия 2-й линии

Для полноценного синтеза андрогенов необходимо запустить каскад реакций, направленных на превращение предшественников минералкортикоидов непосредственно в тестостерон. Блокирование ферментов в этом каскаде приводит к нарушению синтеза тестостерона и достижению клинического результата. Одним из подобных ферментов является СУР17 (цитохром P45017a). Он катализирует превращение предшественников минералкортикоидов (например, прегненолона) в дегидроэпиандростерон. Кетоконазол является первым ингибитором ферментов СУР, включая СУР17. Однако его использование ограничивается по причине слабо выраженного клинического эффекта и высокой токсичности [6].

В дальнейшем было создано вещество, которое может необратимо связываться с СУР17, — абиратерон [7]. В Российской Федерации данное вещество представлено в виде ацетата и реализуется в таблетированном виде.

## Клинические наблюдения

В клинике урологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова проводится лечение больных кастрационно-рефрактерным РПЖ с применением абиратерона ацетата. В настоящий момент под наблюдением находятся

5 больных в возрасте от 68 до 79 лет с длительностью заболевания от 2 до 18 лет. Трое больных в анамнезе получали химиотерапию препаратами группы таксанов в стандартной дозировке, 2 больных являются химионаивными. Далее представлены 3 клинических наблюдения, иллюстрирующие течение заболевания у этих пациентов.

**Пациент С.** 74 лет, в 1997 г. при ультразвуковом исследовании заподозрен РПЖ, отмечено повышение уровня простатспецифического антигена (ПСА) до 26 нг/мл, по данным биопсии выявлена аденокарцинома предстательной железы (3 + 4 = 7 баллов по шкале Глисона), проводилась лучевая терапия, на фоне которой отмечено снижение уровня ПСА до 0,1 нг/мл. В дальнейшем пациент динамически наблюдался, в 2007 г. отмечено повышение ПСА до 218 нг/мл, выполнено комбинированное лечение в объеме трансуретральная резекция (ТУР) + HIFU-терапия, по данным морфологического исследования выявлена низкодифференцированная аденокарцинома. В послеоперационном периоде проводилась ГТ по схеме максимальной андрогенной блокады (МАБ), на фоне чего отмечено снижение уровня ПСА до 0,8–0,9 нг/мл. В декабре 2014 г. отмечен рост ПСА до 3,16 нг/мл, диагностирована гормонорефрактерность. Начата ГТ препаратом Зитига 1 г/сут совместно с агонистами ЛГРГ, преднизолоном в дозировке 10 мг/сут. На этом фоне отмечено снижение уровня ПСА до 1,18 нг/мл в январе 2015 г. Больной чувствует себя удовлетворительно, в клиническом и биохимическом анализах крови отклонений от нормы нет. Препарат был отменен на 3 мес. В связи с повышением ПСА до 4,2 нг/мл в мае 2015 г. терапия Зитигой возобновлена, уровень ПСА в июне составил 2,16 нг/мл. На рис. 1 представлена динамика уровня ПСА с момента установления диагноза.

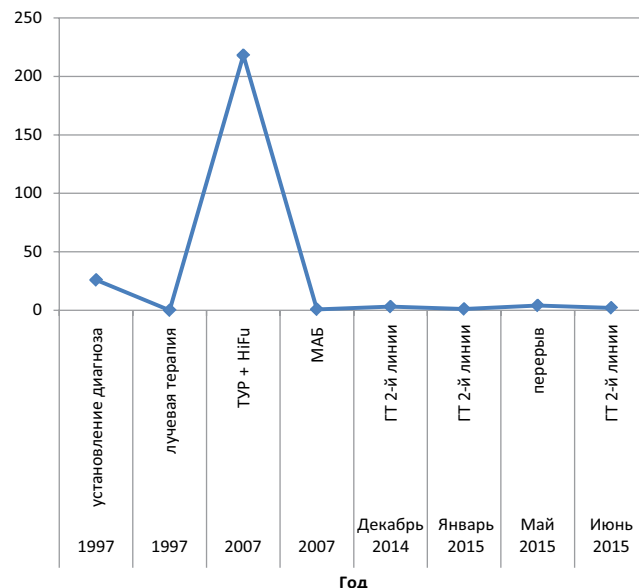


Рис. 1. Динамика уровня ПСА (нг/мл) у пациента С. (74 года)

**Пациент Б.** 79 лет, в ноябре 2013 г. выявлено повышение уровня ПСА до 105 нг/мл, метастатическое поражение левой ключицы, тела II грудного позвонка. При пальцевом ректальном исследовании предстательная железа увеличена, без патологических очагов. По данным магнитно-резонансной томографии имеются участки в периферической зоне железы, активно накапливающие контрастный препарат. Выполнена биопсия предстательной железы, выявлена аденокарцинома (3 + 4 = 7 баллов по шкале Глисона). Начата ГТ по схеме МАБ (агонисты ЛГРГ + антиандрогены), на фоне которой отмечено снижение уровня ПСА до 1,3 нг/мл в ноябре 2014 г. В дальнейшем отмечался прогрессивный рост уровня ПСА на фоне различных схем ГТ (отмена, замена антиандрогенов). В феврале 2015 г. ПСА составил 93 нг/мл, диагностирована кастрационная рефрактерность. Принято решение о начале ГТ 2-й линии препаратом Зитига в дозировке 1 г/сут совместно с агонистами ЛГРГ, преднизолоном в дозировке 10 мг/сут. В мае 2015 г. уровень ПСА составил 3,43 нг/мл. Учитывая выраженную положительную динамику, терапия приостановлена. В июне 2015 г. уровень ПСА составил 2,81 нг/мл. Пациент чувствует себя удовлетворительно, в клиническом и биохимическом анализе крови отклонений от нормы нет. На рис. 2 представлена динамика уровня ПСА с момента установления диагноза.

**Пациент Б.** 68 лет, в 2009 г. выявлено повышение уровня ПСА до 256 нг/мл, множественное поражение костей скелета, поражение забрюшинных лимфатических узлов. При пальцевом ректальном исследовании в правой доле предстательной железы обнаружен участок каменистой плотности размером около 1 см. Выполнена биопсия предстательной железы, выявлена аденокарцинома (4 + 4 = 8 баллов по шкале Глисона). Начата ГТ в режиме МАБ, инфузия золедроновой кислоты. На фоне проводимой терапии минимальный уровень ПСА составил 156 нг/мл в августе 2013 г. Продолжена терапия по схеме МАБ, отмечались прирост ПСА в декабре 2013 г. до 461 нг/мл, усиление фиксации радиофармпрепарата костными очагами по данным остеосцинтиграфии, в фев-

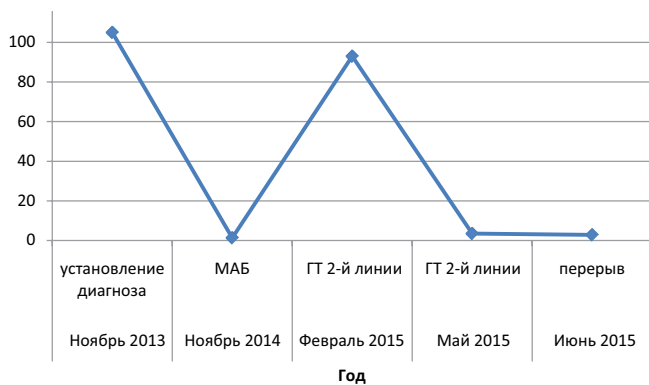


Рис. 2. Динамика уровня ПСА (нг/мл) у пациента Б. (79 лет)

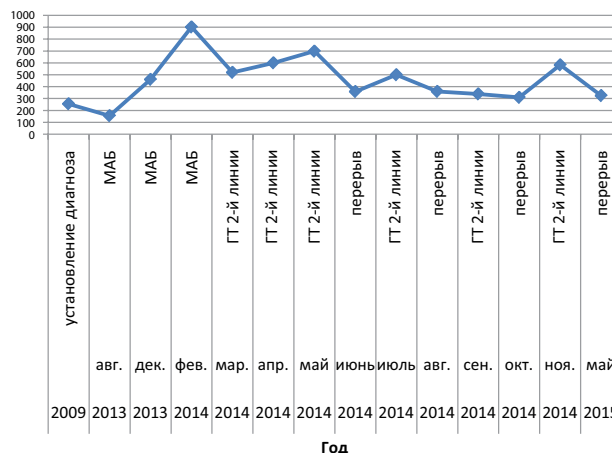


Рис. 3. Динамика уровня ПСА (нг/мл) у пациента Б. (68 лет)

рале 2014 г. отмечен дальнейший рост ПСА до 901 нг/мл. Диагностирована кастрационная рефрактерность РПЖ к проводимой терапии, начата ГТ 2-й линии препаратом Зитига в дозировке 1 г/сут в комбинации с агонистами ЛГРГ, преднизолоном в дозировке 10 мг/сут. В марте 2014 г. ПСА снизился до 520 нг/мл, однако в апреле 2014 г. отмечен рост до 600 нг/мл, далее, в мае 2015 г. уровень ПСА составил 698 нг/мл. Пациент сделал двухнедельный перерыв в терапии, на фоне чего отмечено снижение уровня ПСА до 359 нг/мл, при контрольном радиоизотопном исследовании отмечается уменьшение гиперфиксации радиофармпрепарата патологическими очагами. Терапия продолжена в прежнем режиме, в июле 2014 г. на этом фоне отмечен рост ПСА до 500 нг/мл. Пациент сделал недельный перерыв в терапии, на фоне чего отмечено снижение ПСА до 360 нг/мл. Терапия абиратерона ацетатом продолжена, в сентябре 2014 г. уровень ПСА составлял 339 нг/мл. Сделан месячный перерыв в приеме препарата, выполнена остеосцинтиграфия, по данным которой выявлено уменьшение гиперфиксации радиофармпрепарата патологическими очагами, уменьшение в размерах всех выявляемых очагов. В октябре 2014 г. ПСА составил 310 нг/мл, продолжена терапия абиратероном, через 2 мес отмечен прирост ПСА до 583 нг/мл. Терапия прекращена, уровень ПСА начал прогрессивно снижаться и составил 325 нг/мл в мае 2015 г. В июне 2015 г. прием Зитига возобновлен, контрольные результаты пока не получены. На протяжении всего времени заболевания пациент получал инъекции агонистов ЛГРГ в рекомендованной дозировке. На рис. 3 представлена динамика уровня ПСА с момента установления диагноза.

### Выводы

Долгое время больные с кастрационно-рефрактерным РПЖ получали только симптоматическую терапию, без патогенетической. Сейчас имеются несколько опций для данной категории больных.

Наш опыт демонстрирует, что ГТ 2-й линии — одна из этих опций, обладающая хорошей эффективностью в виде снижения ПСА и радиологического улучшения, увеличения времени до прогрессирования заболевания и общей выживаемости, уменьшения болевого синдрома, а также отлично переносимая.

Одно из приведенных нами клинических наблюдений демонстрирует, что на фоне клинического и радиологического улучшения при приеме Зитиги отмечается выраженный регресс ПСА, регрессирующий при отмене терапии. В мировой

литературе описаны случаи «ПСА-вспышки» — феномена, свидетельствующего об ответе опухоли на проводимую терапию и не являющегося причиной ее отмены [8].

ПСА — достаточно суррогатный маркер, лишь косвенно отражающий течение заболевания. Одно из наших клинических наблюдений иллюстрирует стабилизацию и регресс онкопроцесса на фоне прироста ПСА. Таким образом, необходимо комплексно оценивать эффективность проводимого лечения и не ориентироваться лишь на ПСА.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Аляев Ю.Г., Амосов А.В., Безруков Е.А., Бутнару Д.В. Пищевые антиоксиданты и фитоэстрогены в профилактике рака простаты: результаты последних исследований. *Consilium medicum* 2009; (7):63–5. [Alyayev Yu. G., Amosov A. V., Bezrukov E. A., Butnaru D. V. Dietary antioxidants and phytoestrogens in prevention of the prostate cancer: results of latest studies. *Consilium Medicum* 2009;(7):63–5. (In Russ.)].
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2010 году. Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2011. [Status of oncology aid to the population of Russia in 2010. Ed. by V.I. Chissov, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow, 2011. (In Russ.)].
3. Huggins C., Hodges C.V. Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res* 1941;1(4):293–7.
4. McLeod D.G. Hormonal therapy: historical perspective to future directions. *Urology* 2003;61 (2 Suppl 1):3–7.
5. Gravanis I., Lopez A.S., Hemmings R.J. et al. The European medicines agency review of abiraterone for the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer in adult men after docetaxel chemotherapy and in chemotherapy-naïve disease: summary of the scientific assessment of the committee for medicinal products for human use. *Oncologist* 2013;18(9):1032–42.
6. Stein M.N., Goodin S., DiPaola R.S. Abiraterone in prostate cancer: a new angle to an old problem. *Clin Cancer Res* 2012;18(7):1848–54
7. Stein M.N., Patel N., Bershadskiy A. et al. Androgen synthesis inhibitors in the treatment of castration-resistant prostate cancer. *Asian J Androl* 2014;16(3):387–400.
8. Burgio S.L., Conteduca V., Rudnas B. et al. PSA flare with abiraterone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Clin Genitourin Cancer* 2015;13(1):39–43.