

¹РМАПО,
²ТКБ им. С.П. Боткина,
г. Москва

НОВОЕ В ГОРМОНОТЕРАПИИ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Е.И. Велиев¹, Е.А.Соколов¹, Е.В.Ивкин²

*В течение
длительного срока (около
15 лет) андрогенная
блокада (медикаментозная
либо хирургическая)
пребывала в стагнации.
Последние годы
ознаменованы
значительным улучшением
понимания молекулярных
процессов, ведущих
к прогрессии РПЖ.
Появление новых
препаратов
не заставило
себя ждать...*

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) – наиболее распространенная форма злокачественного новообразования среди мужского населения. Так, в США в 2012 году по прогнозу NCI (National Institute of Cancer) будет выявлено 241,740 случаев РПЖ (29% от общего числа онкологических заболеваний, 1-е место) [1]. РПЖ станет причиной гибели около 28,170 мужчин, что соответствует 9% смертей от всех онкологических заболеваний (2-е место) [2]. В РФ в 2009 году выявлено 23,845 новых случаев РПЖ, среди них 53,4% III-IV стадии [1], которым показано проведение гормональной терапии. В настоящее время в США каждый третий больной РПЖ будет получать гормональную терапию в неoadъювантном/адъювантном режиме в качестве первичной терапии или вследствие неэффективности локальной терапии. Это ниже, чем распространённость гормональной терапии 5-10 лет назад, когда ее получали практически 50% пациентов [3].

Эффективность хирургической кастрации при распространенном РПЖ была продемонстрирована С. Huggins еще в 1941 году [4]. В течение более 50 лет метод являлся «золотым стандартом» андрогенной депривации, позволяющим быстро снижать уровень тестостерона до кастрационных значений (< 50 ng/ml) [5] (в EAU guidelines 2012 обсуждается вопрос о целесообразности снижения границы кастрационного уровня < 20 ng/ml). В 1982 г. А. Shally показал эффективность агонистов ЛГРГ как ингибиторов опухолевого роста у пациентов с РПЖ [6]. В 1982 г. метод был внедрен в клиническую практику и потеснил билатеральную орхэктомию [7, 8]. Одним из существенных недостатков агонистов ЛГРГ является следующее за их назначением пиковое повышение уровня тестостерона, что приводит к «отсроченной кастрации» и может быть причиной усиления болей в костях, компрессии спинного мозга, нарушений функции почек, гиперкоагуляции [9]. Один из возможных путей обойти этот «порочный круг» – комбинация агонистов ЛГРГ с антиандрогенами [10].

Суть андрогенной блокады заключается в том, что снижение уровня тестостерона препятствует феномену андроген-опосредованной устойчивости к апоптозу и, тем самым, тормозит рост опухолевых клеток [11].

В последние годы наметился значительный прогресс в области разработки новых препаратов для гормональной терапии РПЖ, которые активно внедряются в клиническую практику. В 2008 году FDA США одобрила применение антагониста ЛГРГ (Degarelix) у пациентов с распространенным РПЖ. В мае 2011 года в клиническую практику введен Абиратерон (Abiraterone acetate) – ингибитор биосинтеза андрогенов, действующий посредством подавления ферментного комплекса CYP17, необходимого для их образования. В начале сентября 2012 года FDA одобрила применение нового антагониста андрогенных рецепторов MDV3100 (Enzalutamide) в качестве второй линии гормональной терапии.

В настоящее время в phase II клинических исследований находится вакцина PROSTVAC [12]; еще в 2010 году для лечения метастатического кастрационно-резистентного РПЖ (КРРПЖ) FDA был одобрен Sipuleucel-T (Provenge) [13].

Одним из возможных методов гормональной терапии при распространенном РПЖ является интермиттирующая (прерывистая) андрогенная депривация (ИГТ). Прерывистый режим изначально был предложен с целью минимизации побочных эффектов андрогенной блокады (снижение либидо, ЭД, приливы, анемия,

метаболический синдром), а также вероятной отсрочки развития КРРПЖ. Имеет значение и теоретическое снижение затрат на лечение. В опубликованных рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) режим ИГТ продемонстрировал снижение частоты приливов и улучшение сексуальной функции в сравнении со стандартной ГТ без значимого различия в показателях качества жизни, сроков до развития КРРПЖ и общей выживаемости [14]. В настоящее время EAU guidelines предлагает более не считать ИГТ экспериментальной методикой и рекомендует его клиническое применение (уровень доказательности 2) [15].

В 1982 году F. Labrie предложил модифицированную схему гормональной терапии, названную им максимальной андрогенной блокадой (МАБ) [16]. Метаанализ эффективности МАБ в сравнении со стандартной ГТ (6871 пациент, 21 клиническое исследование) продемонстрировал незначительное (< 5%) преимущество в выживаемости [17], а EAU Guidelines 2012 оставляет вопрос о потенциальных преимуществах МАБ в сравнении с монотерапией открытым [15].

Антагонисты ЛГРГ

Как уже отмечалось, проблема агонистов ЛГРГ – временное повышение уровня тестостерона, даже при назначении в комбинации с антиандрогенами. Антагонисты ЛГРГ представляют собой класс препаратов, действующих немедленно и блокирующих рецепторы ЛГРГ в гипофизе, останавливая тем самым выработку лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) [18]. В отсутствие ЛГ уровень тестостерона быстро снижается без характерного для агонистов ЛГРГ подъема уровня тестостерона вследствие стимуляции гипоталамо-гипофизарно-гонадной цепи. Это позволяет отказаться от дополнительного назначения антиандрогенных препаратов. Дегареликс (Degarelix, Firmagon, Ferring Pharmaceuticals Inc) – это новый синтетический линейный декапептидный аналог эндогенного агониста ЛГРГ. Препарат обратимо связывается с рецепторами ЛГРГ, таким образом, снижая выработку гонадотропинов и, следовательно, тестостерона.

Инициальные исследования выявили оптимальную стартовую дозу в 240 мг - данный режим приводил к кастрационным уровням тестостерона более чем у 96% пациентов в течение 3-х дней [18]. Клиническое исследование phase III с целью оценки эффективности Дегареликса в сравнении с агонистом ЛГРГ (Лейпрорелин) включало 610 пациентов со всеми стадиями РПЖ, подходящих для гормональной терапии, которые были рандомизированы в группу, получавшую Дегареликс в начальной дозе 240 мг п/к с последующей ежемесячной поддерживающей дозой в 80 или 160 мг; и группу, получавшую Лейпрорелин-депо ежемесячно в дозировке 7,5 мг п/к. В группе, получавшей Дегареликс, уровни ЛГ и ФСГ быстро снизились и находились в супрессированном состоянии до конца исследования, в отличие от группы, получавшей Лейпрорелин [19]. Параллельно со сниже-

нием уровня тестостерона уровень PSA в группе, получавшей Дегареликс, был статистически значимо ниже на 7, 14, 28 день в сравнении с группой, получавшей Лейпрорелин [19]. К первому году разница в общей выживаемости между группами была статистически незначимой (2,6% против 4,6%) [19]. Базируясь на данном исследовании, в декабре 2008 года FDA одобрил применение Дегареликса у пациентов с распространенным РПЖ. Основным специфическим побочным эффектом Дегареликса была боль при введении (средней или легкой степени), отмеченная у 40% пациентов, преимущественно после первой инъекции [15].

Антагонисты ЛГРГ являются перспективной группой препаратов, однако требуются дальнейшие клинические исследования для подтверждения имеющихся данных об их большей эффективности в сравнении с Лейпрорелином. Также необходимо отметить, что на данный момент антагонисты ЛГРГ доступны только в виде одномесячной формы-депо [15].

Абиратерона ацетат

Одним из перспективных препаратов является Абиратерона ацетат (АА) – пероральный селективный необратимый ингибитор цитохрома P450 (CYP17), играющего важную роль в продукции тестостерона. Обширные исследования I-II фаз у пациентов с КРРПЖ продемонстрировали широкую противоопухолевую активность при прогрессирующем заболевании, включая пациентов, ранее получавших кетоконазол и основанную на доцетакселе химиотерапию. В рандомизированное плацебо-контролируемое исследование 3 фазы COU-AA-301 было включено 1195 пациентов с метастатическим КРРПЖ, прогрессирующим после одного или двух курсов химиотерапии. Пациенты были рандомизированы в соотношении 2:1 в две группы: основная получала абиратерона ацетат в дозе 1000 мг в сутки в сочетании с 10 мг преднизолона; контрольная группа получала плацебо плюс ту же дозу преднизолона. Пациенты, получавшие абиратерон, имели на 35% меньший риск смерти и 36% увеличение средней выживаемости (14,8 мес. vs 10,9 мес.) в сравнении с плацебо [20]. Наиболее частыми побочными эффектами являлись гипокалиемия, отеки, артериальная гипертензия, аритмия, припухлость или дискомфорт в суставах, диарея. После публикации этих результатов абиратерон был одобрен FDA весной 2011 года. Второе исследование (COU-AA-302) было начато с целью оценки применения АА в комбинации с преднизолоном у пациентов с метастатическим КРРПЖ, которые ранее не получали химиотерапию. В 2012 году Независимый Комитет по Мониторингу Клинических Исследований (США) рекомендовал прекращение «слепого» исследования и перевод пациентов из контрольной группы в группу АА+преднизолон, опираясь на значительное улучшение показателей общей выживаемости (не достигнута vs 27,2 мес.), времени до прогрессии (не достигнута vs 8,3 мес.), а также достижение «вторичных целей»: увеличение интервала времени до начала использования опиоидных

анальгетиков (25,2 мес. vs 16,8 мес.), времени до начала прогрессии PSA (11,1 мес. vs 5,6 мес.) [21]. Согласно NCCN Guidelines 2012 Абиратерона Ацетат – новый стандарт лечения пациентов с метастатическим КРРПЖ, ранее получавших химиотерапию доцетакселом (категория 1). Также АА получил категорию 2В для применения у пациентов с незначительной симптоматикой или ее отсутствием перед химиотерапией, или в случае невозможности применения доцетаксела.

MDV3100

Механизмы развития резистентности к первому поколению антиандрогенов до сих пор остаются плохо изученными. Существует мнение, что эти препараты обладают относительно низкой аффинностью к андрогенным рецепторам в сравнении с дегидротестостероном, и, таким образом, требуется «перенасыщение» ими организма для молекулярной эффективности [22]. MDV3100 (Enzalutamide) – это новая малая молекула, которая действует как оральный нестероидный андроген. Цель – преодоление резистентности, наблюдаемой при использовании привычных антиандрогенов (флутамид, бикалутамид). MDV3100 обладает намного большим сродством к андрогенным рецепторам в сравнении с бикалутамидом, а также предотвращает их транслокацию в ядро клетки и уменьшает рецепторную сигнализацию, таким образом уменьшая количество возможных андрогенных коактиваторов [23]. В клиническом исследовании, включавшем 5 американских центров/140 пациентов с прогрессирующим метастатическим КРРПЖ (эскалация дозы с 30 мг до 600 мг), MDV3100 показал > 50% снижение PSA у 56% пациентов, уменьшение первичного очага у 22%, стабилизацию костных метастазов у 56%, переход к менее агрессивному типу циркулирующих опухолевых клеток у 49% [24]. В двойном слепом, рандомизированном, плацебо-контролируемом клиническом исследовании phase III AFFIRM (1199 пациентов, 2:1 MDV3100 : плацебо, ≤ 2 терапии после доцетаксела) MDV3100 увеличил общую выживаемость на 4,8 мес. (18,4 мес. vs 13,6 мес.) с относительным снижением риска смерти 37%; средняя выживаемость без прогрессии 8,3 мес. vs 3,0 мес. [25]. В начале сентября 2012 года MDV3100 был одобрен FDA в качестве второй линии гормональной терапии РПЖ. В данный момент проходят крупные исследования (phase II, III) с целью оценки эффективности применения MDV3100 до химиотерапии.

Иммунотерапия

Одним из перспективных направлений в лечении КРРПЖ является разработка иммунопрепаратов, стимулирующих усиление иммунного ответа организма на опухолевые антигены.

Sipuleucel-T (Provenge) – активированная клеточная вакцина против РПЖ, состоящая из аутологических монулеулярных клеток, выделенных из периферической крови (PBMCs), а также антигенпрезентирующих клеток (APCs), активированных *ex vivo* рекомбинантным белком

(PA2024) [26]. PA2024 является активатором клеточного иммунного ответа и представляет собой комплекс антигенов предстательной железы и простатической кислой фосфатазы, конъюгированных с гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующим фактором. С целью подтверждения эффективности терапии вакциной сипулейцел-Т у больных метастатическим КРРПЖ проведено двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое исследование (ИМРАСТ). В исследование включено 512 больных КРРПЖ (США, Канада) с ожидаемой продолжительностью жизни >6 мес, уровнем ПСА >5 нг/мл, кастрационным уровнем тестостерона (<50 нг/дл), отсутствием или слабовыраженными симптомами заболевания [27]. Критерии исключения – статус по шкале ECOG >2, наличие висцеральных метастазов, патологических переломов, компрессии спинного мозга, а также проведение терапии глюкокортикостероидами (ГКС), лучевого, хирургического лечения или системной медикаментозной терапии основного заболевания, за исключением хирургической или медикаментозной кастрации ранее 28 дней до скрининга. Больных рандомизировали 2:1 на терапию сипулейцелом-Т или плацебо каждые 2 нед; в общей сложности каждому больному выполнили 3 инфузии исследуемого препарата или плацебо. Первостепенная задача – оценка общей выживаемости. Медиана периода наблюдения составила 34,1 мес. За это время в группе больных, получавших терапию сипулейцелом-Т, в общей сложности умерло 210 (61,6%) больных, в группе плацебо – 121 (70,8%) пациент, что свидетельствовало о снижении риска смерти на 22% в группе вакцинотерапии по сравнению с плацебо. Кроме того, риск смерти от РПЖ в группе вакцинотерапии был также ниже на 23% [27]. Медиана выживаемости в группе терапии сипулейцелом-Т составила 25,8 мес., что было на 4,1 мес. больше, чем в группе плацебо (21,7 мес.) [27]. Снижение уровня ПСА на 50% от исходного отмечено у 2,6% больных в группе вакцинотерапии и у 1,3% в группе плацебо. В случае прогрессирования заболевания дальнейшее лечение продолжено с применением доцетаксела в группе вакцинотерапии у 81,8% больных и у 73,1% больных в группе плацебо. Медиана времени до начала терапии доцетакселом составила 12,3 мес в группе вакцинотерапии и 13,9 мес. – в контрольной группе. У больных, получавших терапию доцетакселом на фоне проводимой иммунотерапии, отмечено достоверное преимущество в виде увеличения общей выживаемости на 25% [27] по сравнению с контрольной группой. Терапия сипулейцелом-Т хорошо переносилась больными. Наиболее часто наблюдаемыми побочными эффектами терапии в группе сипулейцела-Т явились повышение температуры тела (51,2%), гриппоподобный синдром (22,5%), головная боль (10,7%), миалгия (9,8%), гипертонзия (7,4%). Чаще всего данные симптомы возникали в течение 1-го дня после выполненной инфузии препарата [27].

В 2010 году провенж был одобрен FDA для лечения метастатического КРРПЖ. Терапия сипулейцелом-Т достоверно улучшает общую выживаемость больных мета-

статическим гормонрезистентным РПЖ по сравнению с плацебо, однако не приводит к увеличению времени до прогрессирования заболевания [28].

В течение первого года только 2000 мужчин получили лечение. Полный курс терапии стоит около 90 000\$. Производственный процесс занимает 4 дня: на первый день производится забор крови пациента и лейкофорез с целью выделения клеток антиген-носителей; на 2-й или 3-й день эти клетки культивируются совместно с рекомбинантным протеином, содержащим ЩФ; на 3-4 день пациенту вводится препарат. Применение вакцины у больных кастрационно-рефрактерным РПЖ может рассматриваться как вариант тактики лечения перед применением доцетаксела, который позволяет увеличить продолжительность жизни больных [26].

Еще одна вакцина – PROSTVAC, таргетная к PSA, в phase II рандомизированного клинического исследования показала улучшение общей выживаемости у пациентов с метастатическим КРРПЖ с наличием минимальной симптоматики по сравнению с плацебо (25,1 vs 16,6 мес.) [29].

Заключение

Несмотря на существенный прогресс в раннем выявлении РПЖ, а также улучшение хирургической и радиотерапевтической техник лечения локализованного заболевания, метастатический РПЖ остается неизлечимым.

Список литературы

1. *Jemal et al.* // CA Cancer J. Clin. – 2012.
2. *Русаков И.Г.* Заболеваемость РПЖ в России, Москва, 2011.
3. *Judd W. Moul, Adam S. Kibel, Mack Roach III, and Robert Dreicer.*
4. The effect of castration on advanced carcinoma of prostate gland // Arch. Surg. – 1941. – Huggins C.
5. *Oefelein M.G. et al.* Reassessment of definition of Castration // Urology. – 2000. – Vol.56(6).
6. Tumour growth inhibition in pts with prostatic carcinoma treated with luteinizing hormone releasing hormone agonists // Proc. Natl. Acad. Sci. – 1982.
7. *Аю Schally.* Tumour growth inhibition in patients with prostatic carcinoma treated with luteinizing hormone-releasing hormone agonists // Proc. Natl. Acad. Sci, 1982.
8. *Cassileth et al.* – 1992.
9. *Lan Thompson* // Rev. Urol. – 2001. – Vol.3. – S10-S14.
10. *John M. Fitzpatrick.* Department of Surgery, Mater Misericordiae Hospital, University College, Dublin, Ireland.
11. *Coffey R.N., Watson R.W., O'Neill A.J., McEleny K., Fitzpatrick J.M.* Androgen-mediated resistance to apoptosis // Prostate. – 2002. – Vol.53. – P.300-309.
12. *Kantoff* // J. Clin. Oncol. – 2010. – Vol.28. – P.1099.
13. *Kantoff* // NEJM. – 2010. – Vol.363. – P.411.
14. *da Silva et al.* // Europ. Urol. – 2009. – Vol.55. – P.1269-1277.
15. www.eau.org
16. Clin Invest Med. – 1982.
17. *Samson D. et al.* Systematic Review and meta-analysis of monotherapy compared with combined androgen blockade for patients with advanced prostate carcinoma // Cancer. – 2002. – Vol.95(2). – P.361-376.
18. *Robert Dreicer, Dean F. Bajorin, David G. McLeod, Daniel P. Petrylak and Judd W. Moul.*
19. *Klotz L., Boccon-Gibod L., Shore N. et al.* The efficacy and safety of degarelix: a 12-month, comparative, randomized, open-label, patients with prostate cancer // BJU. Int. – 2008. – Vol.102. – P.1531-1538.
20. *Attard G., Reid A.H., A'Hern R. et al.* Selective Inhibition of CYP17 with abiraterone acetate is highly active in the treatment of castration-resistant prostate cancer // J. Clin. Oncol. – 2009. – Vol.27. – P.3742-3748.
21. ASCO Annual Meeting // Charles J. Ryan. – 2012.
22. *Singh S.M., Gauthier S., Labrie F.* Androgen receptor antagonists (antiandrogens) structure-activity relationships // Curr. Med. Chem. – 2000. – Vol.7. – P.211-247.

Его начальная терапия основана на принципе, впервые обнаруженном Huggins & Hodges еще в 1941 году: депривация стимуляции роста опухолевых клеток путем значительного снижения уровня циркулирующих андрогенов. В течение многих лет стандартом лечения являлась хирургическая кастрация – прямолинейный лечебный метод со множеством нежелательных эффектов. Значимым скачком было внедрение медикаментозной кастрации путем использования агонистов ЛГРГ. Однако, в течение длительного срока (около 15 лет) андрогенная блокада (медикаментозная либо хирургическая) пребывала в стагнации. Последние годы ознаменованы значительным улучшением понимания молекулярных процессов, ведущих к прогрессии РПЖ. Появление новых препаратов не заставило себя ждать. Внедрение современных ингибиторов CYP17, второго поколения антиандрогенов (MDV3100), использование возможностей иммунотерапии несомненно улучшит выживаемость данной категории пациентов. В то же время остаётся много вопросов относительно режима и последовательности использования препаратов; для ответа на эти вопросы потребуются значительное число дополнительных исследований. В свою очередь, разработка дополнительных механизмов воздействия на андрогенные рецепторы остаётся одной из важнейших задач, решение которой позволит увеличить продолжительность жизни этой, безусловно, очень тяжелой группы пациентов.

23. *Tran C., Ouk S., Clegg N.J. et al.* Development of a second-generation antiandrogen for treatment of advanced prostate cancer // *Science*. – 2009. – Vol.324. – P.787-790.
24. *Howard I. Scher* // *Lancet*. – 2010. – Vol.375. – P.1437.
25. *Scher* // *J. Clin. Oncol.* – 2012. – Vol.30(5). – LBA1.
26. Sipulecnel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *Kantoff P.W., Higano C.S.* – 2011. – Vol.363(5). – P.411-422.
27. *Kantoff* // *NEJM*. – 2010. – Vol.363. – P.411
28. *Simon J. Hall* // *J. Urol.* – 2011. – Vol.186. – P.877.
29. *Kantoff* // *J. Clin. Oncol.* – 2010. – Vol.28. – P.1099.