

<sup>1</sup>РМАПО,  
<sup>2</sup>ГКБ им. С.П. Боткина,  
г. Москва

## НОВОЕ В ГОРМОНОТЕРАПИИ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Е.И. Велиев<sup>1</sup>, Е.А.Соколов<sup>1</sup>, Е.В.Ивкин<sup>2</sup>

*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 распространенность 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 (CISA) 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 КРПЖ, 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 КРПЖ (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 КРПЖ является разработка иммунопрепаратов, стимулирующих усиление иммунного ответа организма на опухолевые антигены.

Sipuleucel-T (Provenge) – активированная клеточная вакцина против РПЖ, состоящая из аутологичных мононуклеарных 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 КРПЖ проведено двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое исследование (IMPaCT). В исследование включено 512 больных КРПЖ (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 КРПЖ. Терапия сипулейцелом-Т достоверно улучшает общую выживаемость больных мета-