

УДК 616.65-006:615.277

З.Т. ИЛЬЯНОВА

Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии, г. Алматы, Казахстан

МЕТАСТАТИЧЕСКИЙ КАСТРАЦИОННО-РЕЗИСТЕНТНЫЙ РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА АБИРАТЕРОН (случай из практики)



Рак предстательной железы (РПЖ) на сегодняшний день занимает одно из ведущих мест в структуре онкологической заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований у мужчин в развитых странах, в том числе и в Казахстане. В структуре онкопатологии среди мужчин в Республике Казахстан за 2014 г. РПЖ занимает 4 ранговое место и составляет (8,3%). Несмотря на хорошие результаты применения радикальных методов лечения, у 30–40% пациентов диагностируют признаки прогрессирования заболевания в течение первого года. Метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы (мКРРПЖ) является наиболее сложной и тяжелой формой рака предстательной железы (РПЖ). Больным с данным заболеванием ранее в лучшем случае назначалась гормонотерапия второй линии, а чаще проводилось симптоматическое лечение. Появление новых гормональных препаратов дает пациентам с мКРРПЖ реальный шанс значительно продлить и улучшить качество жизни. К таким препаратам относится абиратерона ацетат, который селективно ингибирует фермент СУР17, блокируя синтез андрогенов на всех уровнях, тем самым снижая концентрацию андрогенов. Абиратерона ацетат представляется перспективным средством для лечения данного тяжелого контингента пациентов [1, 2].

Ключевые слова: рак предстательной железы, ПСА, абиратерона ацетат Абиратерон, гормональная терапия.

Метастатический кастрат-резистентный рак предстательной железы (мКРРПЖ) является наиболее сложным и тяжелым состоянием не только в онкоурологии, но и в онкологии вообще. Известно, что 10-15 лет назад пациенты с неэффективной андрогенной абляцией не получали никакой противоопухолевой терапии. Больным назначалась в лучшем случае гормонотерапия второй линии, которая была малоэффективна, а обычно проводилось симптоматическое лечение. В настоящее время спектр лекарственных препаратов широк. Появились современные высокоэффективные цитостатики, вакцины, иммунопрепараты, ингибиторы синтеза андрогенов. Некоторые медикаменты из перечисленных групп уже широко вошли в лечебную практику, часть препаратов используется только в клинических исследованиях. Известно, что при наступлении кастрат-резистентной фазы рака простаты с метастатическим процессом, длительность жизни измеряется месяцами и очень редко годами и то только в случаях правильного подбора схемы лечения. Таким образом, можно сказать, что основной задачей в лечении больных мКРРПЖ является правильный и своевременный подбор противоопухолевой терапии.

В рамках 37-го конгресса Европейского общества медицинской онкологии (ESMO), который состоялся в Вене, были представлены новые данные о действии препарата Абиратерона ацетат.

По итогам запланированного промежуточного анализа результатов рандомизированного, плацебо-контролируемого

исследования III фазы COU-AA-302, по применению абиратерона ацетата и преднизона в сравнении с плацебо и преднизоном, были получены дополнительные данные. Исследование COU-AA-302 являлось рандомизированным, двойным слепым плацебо-контролируемым международным исследованием III фазы, в которое были включены 1088 мужчин с мКРРПЖ, ранее не получавшие химиотерапию и случайным образом распределенные по группам, принимавших по 1000 миллиграмм (мг) Абиратерон перорально один раз в день и 5 мг преднизона два раза в день (n=546; группа получавших Абиратерон) или плацебо и 5 мг преднизона два раза в день (n=542; контрольная группа). Первичными конечными точками данного исследования являются выживаемость без прогрессирования (ВБП) и общая выживаемость (ОВ) – соответствующие данные были представлены в 2012 году [3, 4].

Так же, согласно опубликованным Johann S. de Bono результатам исследования, общая выживаемость была выше в группе абиратерона ацетата, чем в группе плацебо с преднизоном, значения составили 14,8 мес. и 10,9 мес. соответственно [5].

В связи с вышеизложенным, целью настоящей публикации является освещение опыта применения препарата Абиратерон при метастатическом кастрационно-резистентном раке предстательной железы.

Краткая информация о препарате

Абиратерон ацетат – пероральный селективный необ-

Контакты: Ильянова Зарина Тимуровна, врач отделения химиотерапии Казахского научно-исследовательского института онкологии и радиологии, г. Алматы, Казахстан. Тел.: +7 701 723 75 27, e-mail: zarinka.zi@mail.ru.

Contacts: Zarina Timurovna Ilyanova, Physician of the Chemotherapy Department of the Kazakh Research Institute of Oncology and Radiology, Almaty c., Kazakhstan. Ph.: + 7 701 723 75 27, e-mail: zarinka.zi@mail.ru

Таблица 1 – Данные по эффективности в группе абиратерона ацетата в сравнении с контрольной группой

Показатель	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%

ратимый ингибитор цитохрома Р450 (СУР17), играющего важную роль в продукции тестостерона. Абиратерон ацетат метаболизируется с высвобождением абиратерона (рис. 1), блокирующего выработку тестостерона в яичках и надпочечниках путем ингибирования фермента СУР17. В отсутствие циркулирующего тестостерона подавляется рост опухоли предстательной железы. Ген СУР17 у человека расположен в хромосомном локусе 10q24.3 и кодирует фермент СУР17, расположенный в эндоплазматическом ретикулуме клеток Лейдига в яичках, в *theca interna* яичников и в *zona fasciculata*, а также в *zona reticularis* надпочечников. Этот фермент играет ключевую роль в выработке андрогенов и эстрогенов в надпочечниках и опухолевой ткани, катализируя две независимо регулируемые реакции взаимного превращения стероидов:

- 17 α -гидроксилирование С21-стероидов, что является критическим этапом выработки кортизола.
- Расщепление С17,20-связей в С21-стероидах, что является ключевым этапом последующего биосинтеза андрогенов.

Абиратерона ацетат является селективным стероидным ингибитором СУР17, тем самым приводя к подавлению выработки андрогенов во всех обладающих эндокринной активностью органах (включая яички, надпочечники и, согласно выдвинутой гипотезе, зоны выработки андрогенов в опухолевой ткани) [1, 6].

Пациент Ю., 1931 г.р., (85 лет), считает себя больным с 2004 г. Диагноз: Карцинома предстательной железы StII (T2N0M0).

Данному пациенту в 2004 г. была проведена трансуретральная резекция (ТУР), после которой пациент находился в ремиссии в течение 7 лет. В 2011 г., по данным УЗИ органов малого таза, отмечено прогрессирование процесса, повторно выполнена ТУР ДГПЖ (*доброкачественная гиперплазия предстательной железы*), назначен прием ГТ, препарата гозерелин, 10,8 мг до прогрессирования, в течение 3-х лет у пациента отмечалась ремиссия основного заболевания. В 2014 г. отмечено прогрессирование процесса, пациенту выполнено оперативное лечение в объеме: радикальная простатэктомия + гормонотерапия (ГТ) (гозерелин 10,8 мг) длительно.

В связи с повышением уровня ПСА до 58,37 нг/мл от 16.06.2015 г., пациент обследован:

КТ ОГК от 30.06.2015 г. – КТ картина хронического бронхолегочного процесса в стадии ремиссии. Эмфизема легких. Диффузные изменения миокарда.

МРТ ОБП от 01.07.2015 г. – Диффузные изменения паренхимы печени и поджелудочной железы. Хр. холецистит. Простая киста правой доли печени. Гипоплазия правой почки (сморщенная почка). Киста левой почки.

Сцинтиграфия костей скелета от 01.07.2015 г. – Очаги патологического костеобразования в Th4, Th5 позвонках.

Состояние данного пациента, по данным обследований, было расценено как прогрессирование на фоне проводимой ГТ.

Пациент переведен на препарат Абиратерон 1000 мг в сутки. Лечение начато с 03.07.2015 г., в сочетании с препаратом преднизолон 10 мг и бисфосфонат-терапией.

Динамика лечения оценивалась контролем уровня ПСА, представленным на рис. 1.

В связи с тем, что препарат Абиратерон блокирует фермент СУР17, предполагаемыми, ожидаемыми нежелательными явлениями (НЯ), связанными с повышением уровня минералокортикоидов, являются задержка жидкости, гипертензия и гипокалиемия, но у данного пациента они не наблюдались.

Применение данного препарата сопровождалось только незначительными НЯ, которые включали в себя: общую слабость, боль в костях, которые в свою очередь никоим образом не повлияли на общую переносимость и не потребовали коррекции лечения препаратом Абиратерон.

Известно, что подавление синтеза андрогенов до ми-

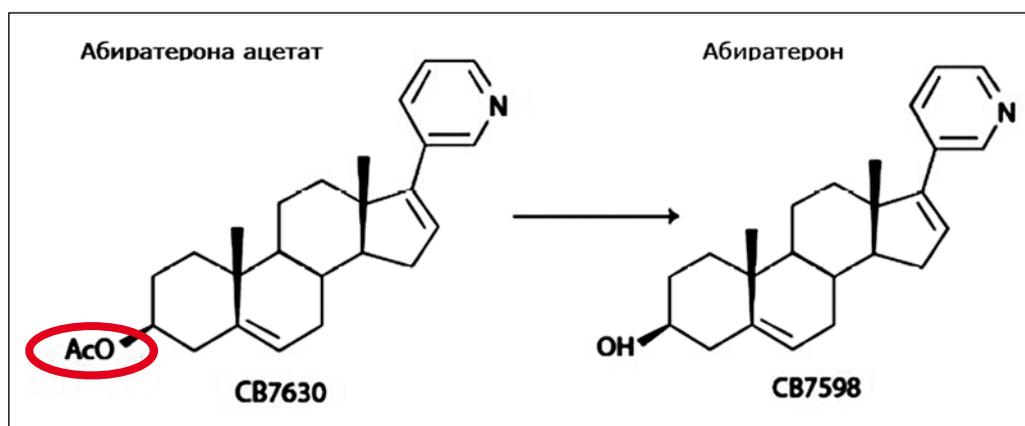


Рисунок 1 – Абиратерона ацетат (CB7630) и его основной метаболит абиратерон (CB7598)

нимального уровня является основным условием лечения КРРПЖ. Это отчетливо показано 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 отсутствием выбора адекватного противоопухолевого лечения. В такой ситуации больному назначалось симптоматическое лечение, которое не влияло на развитие опухолевого процесса.

ВЫВОДЫ

Таким образом, на примере данного клинического случая можно проследить эффективность препарата Абиратерон, при мКРРПЖ, по снижению уровня ПСА, безопасность его применения у лиц пожилого возраста, что также характеризуется хорошими показателями эффективности и контроля заболевания.

На сегодняшний день появление новых способов подавления синтеза андрогенов позволяет осуществлять направленное воздействие на различные звенья патогенеза развития опухоли при РПЖ, а у пациентов появилась возможность полноценного лечения. Ввиду своей высокой эффективности и хорошей переносимости препарат Абиратерон может рассматриваться в качестве терапии у пациентов с распространенным гормонорезистентным РПЖ.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Окончательная версия рукописи была одобрена автором. Автор не получал гонорар за статью.

Статья опубликована при поддержке ООО «Джонсон & Джонсон».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1 FDA approved an expanded indication for abiraterone acetate (Zytiga Tablets, Janssen Biotech, Inc.) in combination with prednisone for the treatment of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer // U.S. Food and Drug Administration. FDA News. December, 2012. <http://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm331628.htm>.

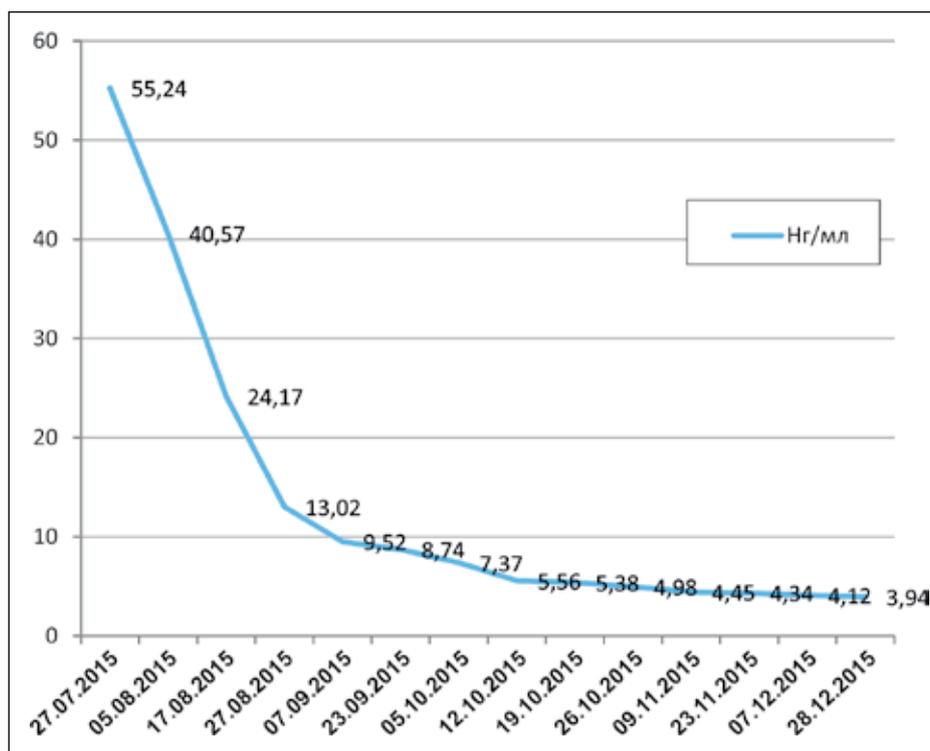


Рисунок 1 – График снижения уровня ПСА

2 Siegel R., Naishadham D., Jemal A. Cancer Statistics // CA Cancer Journal for Clinicians. – 2012. – Vol. 62 (1). – P. 10–29

3 Charles J.R. A 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 (mCRPC) // Journal of Clinical Oncology. ASCO Annual Meeting Abstracts. – 2012. – Vol. 30 (18)

4 Велиев Е.И., Соколов Е.А., Ивкин Е.В. Новое в гормонотерапии рака предстательной железы // Практическая онкология. – 2012. – Т. 13, №3. – P. 151–155

5 Rathkopf D.E., Smith M.R., de Bono J.S., Logothetis C.J., Shore N.D. et al. Updated interim efficacy analysis and long-term safety of abiraterone acetate in metastatic castration-resistant prostate cancer patients without prior chemotherapy (COU-AA-302) // Eur Urol. – 2014. – Vol. 66, No 5. – P. 815-825

6 de Bono J.S., Logothetis C.J., Fizazi K. et al. Abiraterone acetate (AA) plus low dose prednisone (P) improves overall survival (OS) in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer who have progressed after docetaxel-based chemotherapy (chemo): results of COU-AA-301, a randomized double-blind placebo-controlled phase 3 study // Ann Oncol. – 2010. – Vol. 21. (Suppl):LBA5. abstract.

REFERENCES

1 FDA approved an expanded indication for abiraterone acetate (Zytiga Tablets, Janssen Biotech, Inc.) in combination with prednisone for the treatment of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. U.S. Food and Drug

Administration. FDA News. December, 2012. Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/Approved-Drugs/ucm331628.htm>.

2 Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer Statistics. *CA Cancer Journal for Clinicians*. 2012;62(1):10–29

3 Charles JR. A 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 (mCRPC). *Journal of Clinical Oncology. ASCO Annual Meeting Abstracts*. 2012;30:18

4 Veliev EI, Sokolov EA, Ivkin EV. New hormone therapy in cancer prostate. *Prakticheskaya onkologiya=Practical oncology*. 2012;13(3):151–5 (In Russ.)

5 Rathkopf DE, Smith MR, de Bono JS, Logothetis CJ, Shore ND, de Souza P, Fizazi K, Mulders PF, Mainwaring P, Hainsworth JD, Beer TM, North S, Fradet Y, Van Poppel H, Carles J, Efstathiou E, Higano CS, Taplin ME, Griffin TW, Todd MB, Yu MK, Scher HI, Molina A, Ryan CJ, Saad F. Updated interim efficacy analysis and long-term safety of abiraterone acetate in metastatic castration-resistant prostate cancer patients without prior chemotherapy (COU-AA-302). *Eur Urol*. 2014;66(5):815–25

6 de Bono JS, Logothetis CJ, Fizazi K. et al. Abiraterone acetate (AA) plus low dose prednisone (P) improves overall survival (OS) in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer who have progressed after docetaxel-based chemotherapy (chemo): results of COU-AA-301, a randomized double-blind placebo-controlled phase 3 study. *Ann Oncol*. 2010; 21(Suppl):LBA5. abstract.

Т Ұ Ж Ы Р Ы М

З.Т. ИЛЬЯНОВА

Қазақ онкология және радиология ғылыми-зерттеу институты, Алматы қ., Қазақстан

МЕТАСТАТИКАЛЫҚ КАСТРАТ-РЕЗИСТЕНТТІ ЕРКЕК БЕЗІНІҢ ҚАТЕРЛІ ІСІГІ (МКРЕБҚІ). АБИРАТЕРОН ПРЕПАРАТЫНЫҢ ҚОЛДАНУ ТӘЖІРИБЕСІ

Андроген синтезін өте төменгі деңгейге азайту МКРЕБҚІ емдеудегі негізгі шарт болып табылатыны белгілі. Бұл көптеген клиникалық зерттеуге дейінгі және клиникалық зерттеулерде өте айқын көрсетілген. Мұның алдында таксандармен

химиотерапия алған еркек безінің қатерлі ісігі сатысындағы ауруларды емдеу өте қиындық тудыратыны құпия емес. Соңғы уақытқа дейін онколог дәрігер дәлме-дәл ісікке қарсы емдеу тәсіліне таңдау жасай алмайтындығымен күресіп келген. Мұндай жағдайда ауруға тек симптоматикалық емдеу тәсілі тағайындалған. Бұл ісіктің әрі қарай дамуына әсерін тигізбеген. Осылайша, егде жастағы МКРЕБҚІ науқастарда «Абиратерон» дәрі-дәрмегінің тиімділігін, қауіпсіздігін, ПСА деңгейін төмендетуін осы клиникалық жағдай мысалында бақылауға болады. Сондай-ақ тиімділігі мен ауруды бақылау кезінде жақсы көрсеткіштермен сипатталады. Осы күні андроген синтезін басудың жаңа тәсілдерінің пайда болуы еркек безінің қатерлі ісігі кезінде ісік дамуының әр ошағына бағытталған тиімді әсер беруін жүзеге асыруға мүмкіндік береді және науқастарда толық емделу мүмкіндігі пайда болды.

Негізгі сөздер: еркек безінің қатерлі ісігі, ПСА, абиратерон ацетаты Абиратерон, гормоналды терапия.

SUMMARY

Z.T. ILYANOVA

Kazakh Research Institute of Oncology & Radiology, Almaty c., Kazakhstan

METASTATIC CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER. CLINICAL EXAMPLES OF ABIRATERON USING

It is known that the synthesis of androgen suppression to the lowest level is the main condition for treatment of castration-resistant prostate cancer. This is clearly shown in numerous preclinical and clinical studies. It is no secret that the treatment of patients with this stage of prostate cancer, previously treated with taxane chemotherapy, causing great difficulties, and to the point, until recently oncologist have faced with the lack of an adequate choice of cancer treatment. In this situation, the patient was prescribed symptomatic treatment, which did not affect the development of cancer.

Thus, the example of this clinical case shows the efficiency of the drug Abiraterone for metastatic castration-resistant prostate cancer, reduction of PSA levels, safety of its use in the elderly. Good performance and disease control indicators also characterize it.

Today, the emergence of new methods of androgen synthesis suppression allows directly exposure on various links of the tumors pathogenesis in prostate cancer, and a patient has an opportunity of proper treatment. Due of its high efficacy and good tolerability the drug Abiraterone can be considered as a therapy for patients with advanced hormone-resistant PCa.

Key words: prostate cancer, PSA, abiraterone acetate Abirateron, hormone therapy.

Для ссылки: Ильянова З.Т. Метастический кастрационно-резистентный рак предстательной железы. Опыт применения препарата Абиратерон // *Medicine (Almaty)*. – 2016. – No 3(165). – P. 16-19

Статья поступила в редакцию 14.03.2016 г.

Статья принята в печать 18.03.2016 г.