

КАСТРАЦИОННО-РЕЗИСТЕНТНЫЙ РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. ВОЗМОЖНОСТИ СОВРЕМЕННОЙ ТЕРАПИИ

В.Н. Лесовой, Г.Г. Хареба, Д.В. Шукин, В.В. Ханжин

*Харьковский государственный медицинский университет
Областной медицинский клинический центр урологии и нефрологии им. В.И. Шановала*

Введение. Рак простаты является самым частым новообразованием у мужчин Северной Америки, Европы и некоторых регионов Африки. Ежегодно в мире регистрируют примерно 1,1 млн. новых случаев этого онкологического заболевания и более 300 тыс. летальных исходов от данной патологии [1]. В Европе в структуре смертности мужчин от злокачественных новообразований РПЖ занимает второе место после рака легкого (около 70 тыс. смертей в 2013 г.) [2].

У пациентов с впервые выявленным метастатическим РПЖ либо с рецидивом после проведенного радикального лечения традиционно используется гормональная терапия (ГТ), как наиболее эффективный метод паллиативного лечения. В конечном итоге на фоне ГТ заболевание прогрессирует, несмотря на снижение уровня тестостерона до посткастрационных значений (<50 нг/дл или $1,7$ нмоль/л) [3].

Кастрационно-резистентный РПЖ (КРРПЖ) — форма заболевания, характеризующаяся прогрессией опухоли (повышение уровня ПСА и/или радиологическая прогрессия) на фоне посткастрационного уровня тестостерона в сыворотке крови пациента [4]. Следует различать термины «кастрационно-резистентный» и «гормон-рефрактерный» РПЖ. Кастрационно-резистентный РПЖ — процесс, рефрактерный к кастрационной терапии, но сохраняющий чувствительность к гормонам и отвечающий на гормональную терапию 2-й линии. Определение «гормон-рефрактерный» рак используется для описания процесса, резистентного к воздействию гормонов и любым вариантам гормональной терапии.

Для КРРПЖ характерно быстрое прогрессирование заболевания. Медиана ожидаемой продолжительности жизни у пациентов с метастатическим КРРПЖ (мКРРПЖ) составляет менее 3 лет, а в случае неэффективности 2 линий терапии — менее 1 года [5]. Остановить стремительное прогрессирование заболевания, продлить жизнь пациента с максимально возможным качеством жизни — основная цель лечения. В настоящее время для этой популяции пациентов

существует необходимость значительного улучшения эффективности лечения.

Препараты для лечения КРРПЖ. Первоначально у пациентов с КРРПЖ изучался доцетаксел, цитотоксический препарат из группы ингибиторов микротрубочек. Было показано увеличение медианы общей выживаемости примерно на 3 месяца по сравнению с терапией митоксантроном и преднизолоном. В 2005 году на основе анализа результатов выживаемости, комбинация доцетаксел 75 мг/м² + преднизолон принята в качестве стандарта лечения КРРПЖ. После регистрации доцетаксела при мКРРПЖ для использования по данному показанию были одобрены еще 5 лекарственных препаратов: абиратерон, энзалутамид, кабазитаксел, сипулейцел-Т, альфарадин (радий-223).

Абиратерон — ингибитор фермента цитохрома P45017A1. Механизм его действия связан с ингибированием синтеза андрогенов за счет блокирования активности 2 ферментов в пути синтеза тестостерона в яичках, надпочечниках и в опухоли предстательной железы. Таким образом, абиратерон опосредованно воздействует на ось регуляции андрогенных рецепторов (АР) путем полной блокады синтеза тестостерона. Абиратерон в комбинации с преднизолоном сравнивали с монотерапией преднизолоном у пациентов с мКРРПЖ во 2-й линии после ранее проведенного лечения доцетакселом. Было показано статистически достоверное увеличение ОВ (медиана ОВ $14,8$ мес. против $10,9$ мес.) [6].

Энзалутамид — таргетный блокатор АР, направлен на ингибирование все основные этапы пути передачи сигнала АР в опухолевой клетке, включая конкурентное связывание с АР, ингибирование ядерной транслокации АР из цитоплазмы в ядро, а также последующее связывание в ядре АР с ДНК, которое предупреждает модуляцию экспрессии генов. Использование энзалутамида, в отличие от всех остальных препаратов, применяемых при мКРРПЖ, не требует сопутствующего применения стероидов. Результаты исследования энзалутамида во 2-й линии после терапии доцетакселом по сравнению с

плацебо показали статистически достоверное увеличение ОВ у пациентов с мКРРПЖ (медиана ОВ 18,4 мес. против 13,6 мес.) [7].

Кабазитаксел — ингибитор микротрубочек следующего поколения после доцетаксела, который в комбинации с преднизолоном сравнивали с митоксантроном и преднизолоном у пациентов с мКРРПЖ во 2-й линии после проведенного лечения доцетакселем. Было показано статистически достоверное увеличение ОВ (15,1 мес. против 12,7 мес.). Также положительные результаты были получены по радиологической выживаемости без прогрессирования и время до ПСА-прогрессирования. Самыми частыми клинически значимыми нежелательными явлениями III и IV степеней тяжести в группе кабазитаксела были нейтропения и диарея [8]. Применение кабазитаксела при мКРРПЖ ограничено только 2-й линией (после неэффективности доцетаксела), так как сравнительное исследование с доцетакселем в 1-й линии терапии не выявило различий в эффективности между препаратами (медиана ОВ 25,2 мес. против 24,3 мес. (исследование FIRSTANA) [9]. При этом кабазитаксел является самым токсичным из всего спектра одобренных препаратов.

Сипулейцел-Т (Provenge®) — активная аутологичная клеточная вакцина, показал увеличение медианы общей выживаемости (ОВ) на 4,1 мес. В настоящее время сипулейцел-Т — единственный одобренный вариант иммунотерапии при РПЖ (в пределах США) у пациентов с бессимптомным или малосимптомным заболеванием [10].

Радий-223. Для больных КРРПЖ с множественными симптомными метастазами в кости скелета существует радиофармацевтический препарат дихлорид радия-223 (Альфарадин), таргетно воздействующий на костную ткань. Встраиваясь в зоны повышенной активности остеокластов (опухолевый очаг) подобно кальцию, Ra-223 способствует поломкам в структуре ДНК опухолевых клеток, приводя к выраженному местному цитотоксическому эффекту на метастатические очаги. Таким образом, радий-223 способствует не только элиминации опухоли, но и восстановлению и сохранению нормальной костной структуры, предотвращая развитие костных осложнений [11]. Радий-223 вводится внутривенно из расчета массы тела пациента с интервалом каждые 4 нед. Полный курс составляет 6 введений. При исследованиях, медиана ОВ больных составила 14,9 при терапии радием-223 и 11,3 мес. при применении плацебо. В отличие от стронция-89 и самария-153, Ra-223 является

излучателем альфа-частиц у которых дистанция распространения в тканях меньше, чем у бета-частиц. Период полураспада Ra-223 — 11,4 дня. Большая линейная энергия в сочетании с меньшей проникающей способностью альфа-излучения обуславливает локальную противоопухолевую эффективность, но щадящее воздействие на костный мозг [12]. Стронций-89 и самарий-153, напротив, ассоциированы с выраженной гематологической токсичностью.

Выбор метода лечения КРРПЖ. Наличие ряда препаратов предполагает их последовательное применение. Проведение нескольких линий терапии позволяет замедлить прогрессирование заболевания и достичь максимального преимущества в выживаемости. Все из перечисленных выше препаратов, кроме кабазитаксела, разрешены для применения в 1-й линии терапии мКРРПЖ [13]. Проспективные исследования по сравнению этих препаратов не проводились, поэтому четкие рекомендации по последовательной терапии мКРРПЖ в стандартах ведущих мировых онкологических организаций отсутствуют [14].

В настоящее время последовательность лечения главным образом определяется выбором врача. При выборе препарата для лечения необходимо учитывать общее состояние здоровья пациента, характер сопутствующих заболеваний, симптомы заболевания, степень распространенности опухолевого процесса, предпочтения пациента, доступность препарата и предшествующее лечение кастрационно-чувствительного метастатического рака предстательной железы [15].

Практические руководства в США и Европейском Союзе говорят, что целью терапии является обеспечение как можно более долгого максимально возможного уровня качества жизни [16]. В этих руководствах предлагается использовать новые гормональные препараты (абиратерон и энзалутамид) в качестве терапии 1-й линии у пациентов с бессимптомным или малосимптомным заболеванием. Вместе с тем пациенты с наличием выраженных симптомов, а также с заболеванием, устойчивым к гормональным препаратам, должны получать цитостатическую терапию. При этом нет данных, определяющих оптимальную последовательность лечения. Выбор между гормональной терапией и химиотерапией таксанами в качестве лечения 2-й линии остается неопределенным.

Несмотря на доказанную пользу в отношении выживаемости, общее использование химиотерапии на основе доцетаксела у пациентов с мКРРПЖ в странах с развитой экономикой

остається низким в зв'язі з проблемами переносимості, а також нежеланням пацієнтів приймати цитостатики при доступності нових гормональних препаратів. Результати проведених в Швеції і Великобританії досліджень показали, що лише около 20% пацієнтів, які померли від РПЖ, отримували доцетаксел. Доцетакселом лічилися більш молоді пацієнти з меншим количеством супутуючих захворювань [17]. В США частота лікування доцетакселом була на рівні около 40%, тоді як у похилих пацієнтів даний показник склав лише 16% [18].

Таким образом, якщо у пацієнта в анамнезі вже значиться застосування доцетаксела, вибір в 1-й лінії походження між абіратероном, ензалутамідом, кабазитакселом і радіем-223.

Виходячи з вище сказаного, ензалутамід і абіратерон мають дуже важливе значення в лікуванні КРРПЖ. Вибір між антиандрогенами нового покоління дуже актуальний. По даним W. Zhang і соавт., які провели системний огляд літератури і непряме порівняння абіратерона і ензалутаміда, останній має потенційне перевагу перед абіратероном за більшістю вторинних кінцевих точок дослідження [19]. Однак окрему кате-

горію представляють пацієнти з висцеральними метастазами. Більшість експертів висловилися на користь застосування абіратерона у всіх пацієнтів незалежно від лінії терапії при наявності висцеральних метастазів [20].

Висновки. В наші часи існує гостра необхідність в нових методах лікування КРРПЖ, оскільки наявні препарати не показують бажаної ефективності.

На даний момент виділяють наступні основні проблеми в лікуванні КРРПЖ:

- не визначена оптимальна послідовність застосування препаратів;
- немає даних по їх комбінованому застосуванню;
- немає проспективних досліджень порівняння препаратів;
- існують серйозні проблеми з переносимістю лікування;
- особисті уподобання лікаря, пацієнта і питання вартості лікування сильно впливають на рішення про майбутню терапію;
- зазвичай, недоступні індивідуальні маркери прогнозу захворювання;
- існують проблеми з діагностикою виду резистентності (первинна, перехрестна або набута).

Список литературы

1. Ferlay J., Soerjomataram I., Ervik M. et al. GLOBOCAN 2012 v1.0. Cancer incidence and mortality worldwide: IARC Cancer Base No. 11. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2013. Available at: <http://globocan.iarc.fr>.
2. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 2016;66(1):7–30. DOI: 10.3322/caac.21332. PMID: 26742998.
3. Kirby M., Hirst C., Crawford E.D. Characterising the castration-resistant prostate cancer population: a systematic review. *Int J Clin Pract* 2011;65(11):1180–92. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2011.02799.x. PMID: 21995694.
4. Scher H.I., Morris M.J., Stadler W.M. et al. Trial design and objectives for castration-resistant prostate cancer: updated recommendations from the prostate cancer clinical trials working group 3. *J Clin Oncol* 2016;34(12):1402–18. DOI: 10.1200/JCO.2015.64.2702. PMID: 26903579.
5. Roviello G., Petrioli R., Laera L., Francini E. The third line of treatment for metastatic prostate cancer patients: options or strategy? *Crit Rev Oncol Hematol* 2015;95(3): 265–71. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2015.04.010. PMID: 26052050.
6. Ryan C.J., Smith M.R., Fizazi K. et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol*.
7. Scher H.I., Fizazi K., Saad F. et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012;367(13):1187–97. DOI: 10.1056/NEJMoa1207506. PMID: 22894553.
8. 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 randomised open-label trial. *Lancet Oncol* 2010;376(9747):1147–54. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61389-X. PMID: 20888992.
9. Oudard S., Fizazi K., Sengeluv L. et al. Cabazitaxel versus docetaxel as first-line therapy for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a randomized phase III trial – FIRSTANA. *J Clin Oncol* 2017;35(28):3189–97. DOI: 10.1200/JCO.2016.72.1068. PMID: 28753384.

10. Kantoff P.W., Higano C.S., Shore N.D. et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2010;363(5):411–22. DOI: 10.1056/NEJMoa1001294. PMID: 20818862.
11. Suominen M.I., Fagerlund K.M., Rissanen J.P. et al. Radium-223 inhibits osseous prostate cancer growth by dual targeting of cancer cells and bone microenvironment in mouse models. *Clin Cancer Res* 2017;23(15):4335–46. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-2955. PMID: 28364014.
12. Henriksen G., Fisher D.R., Roeske J.C. et al. Targeting of osseous sites with alphaemitting 223Ra: comparison with the betaemitter 89Sr in mice. *J Nucl Med*. 2003;44(2):252–9. PMID: 12571218.
13. Mottet N., van den Bergh R.C.N., Briers E. EAU–ESTRO–ESUR–SIOG Guidelines on Prostate Cancer. *European Association of Urology* 2017. P. 145.
14. Маркова А.С., Мамвеев В.Б., Назранов Б.М. Последовательная терапия метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы: новые возможности. *Онкоурология*. 2018;14(3):120–127.
15. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines)/Prostate cancer/version 4.2018. August 15, 2018.
16. Heidenreich A., Bastian P.J., Bellmunt J. et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part II: treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2014;65(2):467–79. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.11.002. PMID: 24321502.
17. Lissbrant I.F., Garmo H., Widmark A., Stattin P. Population-based study on use of chemotherapy in men with castration resistant prostate cancer. *Acta Oncol* 2013;52(8):1593–601. DOI: 10.3109/0284186X.2013.770164. PMID: 23427879.
18. Lafeuille M.H., Gravel J., Grittner A. et al. Real-world corticosteroid utilization patterns in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer in 2 large US administrative claims disease. *Am Health Drug Benefits* 2013;6:307–16.
19. Zhang W., Wu T.U., Chen Q. et al. Indirect comparison between abiraterone acetate and enzalutamide for the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review. *Asian J Androl* 2017;19(2):196–202. DOI: 10.4103/1008-682X.178483. PMID: 27212123.
20. Gillessen S., Omlin A., Attard G. et al. Management of patients with advanced prostate cancer: recommendations of the St Gallen Advanced Prostate Cancer Consensus Conference (APCCC) 2015. *Ann Oncol* 2015;26(8):1589–604. DOI: 10.1093/annonc/mdv257. PMID: 26041764.

К ВОПРОСУ КЛИНИКИ, ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ГИНЕКОМАСТИИ У ПОДРОСТКОВ И МОЛОДЫХ МУЖЧИН

И.М. Русинко

КУ «Днепро́вская городская больница №12» ДГС

Гинекомастия — видимое на глаз или пальпируемое увеличение молочных желез у мальчиков и мужчин, вызванное гиперплазией (разрастанием) преимущественно железистой и стромальной ткани — впервые описана в 1771 году Lenehin. Название происходит от латинских слов *gynē* — женщина и *mastos* — грудь.

Гинекомастия может быть физиологической и патологической, двусторонней (симметричной или асимметричной) и односторонней.

На развитие и функцию молочных желез оказывают влияние андрогены, эстрогены, соматотропный гормон, пролактин (ПРЛ), гонадо-

тропные гормоны гипофиза. Физиологическая гинекомастия наблюдается у новорожденных и у здоровых мальчиков в пубертатном периоде.

Гинекомастия новорожденных объясняется действием материнских и плацентарных эстрогенов и исчезает через несколько недель.

Пубертатная гинекомастия развивается у 50–70% мальчиков в период полового созревания и обычно проходит через 1–2 года.

Патологическая гинекомастия может быть обусловлена нарушениями синтеза, секреции или действия мужских половых гормонов, избыточной секрецией женских половых гормонов и воздействием лекарственных средств.