

Современные возможности лечения висцеральных метастазов у больных метастатическим кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы

А.В. Говоров, Т.Н. Моисеенко

Кафедра урологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова МЗ РФ

Контакты: Александр Викторович Говоров alexgovorov@newmail.ru

Лекарственных препаратов, увеличивающих продолжительность жизни пациентов с метастатическим кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы (КРРПЖ), на сегодняшний день недостаточно. За последние 3 года на фармацевтическом рынке появилось несколько новых препаратов, направленных на лечение прогрессирующего РПЖ. Абиратерона ацетат является ингибитором биосинтеза андрогенов и применяется в том числе для увеличения продолжительности жизни пациентов с метастатическим КРРПЖ, прогрессирующим после химиотерапии. Результаты лечения метастатического КРРПЖ зависят от ряда факторов. Висцеральные метастазы относятся к факторам неблагоприятного прогноза течения заболевания. Нами проведен анализ результатов лечения больных КРРПЖ с висцеральными метастазами с использованием абиратерона ацетата.

Ключевые слова: кастрационно-рефрактерный рак предстательной железы, абиратерона ацетат, висцеральные метастазы

Current possibilities of treatment for visceral metastases in patients with metastatic castration-refractory prostate cancer

A.V. Govorov, T.N. Moiseenko

Department of Urology, Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov

Medications increasing the survival of patients with metastatic castration-refractory prostate cancer (CRPC) are lacking today. In the past 3 years, in the pharmaceutical market there have been a few novel drugs to treat progressive prostate cancer. Abiraterone acetate is an androgen synthesis inhibitor, which is also used to increase the survival of patients with metastatic CRPC that progresses after chemotherapy. The results of treatment for metastatic CRPC depend on a number of factors. Visceral metastases are poor predictors of the course of the disease. The results of abiraterone acetate treatment were analyzed in CRPC patients with visceral metastases.

Key words: castration-refractory prostate cancer, abiraterone acetate, visceral metastases

Висцеральные метастазы являются дополнительным фактором плохого прогноза у больных метастатическим кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы (КРРПЖ), а гормональное лечение у таких пациентов имеет низкую эффективность [1]. Так, например, в исследовании CALGB [2] у больных КРРПЖ с метастазами в печень общая выживаемость (ОВ) была достоверно меньше по сравнению с пациентами без метастатического поражения печени (14,4 и 22,6 мес соответственно, $p = 0,019$).

Известно, что биосинтез экстрагонадных андрогенов может способствовать прогрессии КРРПЖ. Абиратерона ацетат является селективным ингибитором биосинтеза андрогенов, блокирующим действие СYP17 и, таким образом, ингибирующим надпочечниковый и внутриопухолевый синтез андрогенов [3]. Кортикостероиды представляют собой важную составляющую лечения в комплексе с абиратерона ацетатом. Их применение направлено на уменьшение побочных эффектов ингибиторов надпочечникового синтеза андрогенов и химиотерапевтических препаратов, уменьшение выраженности клинических симптомов рака предстательной

железы (РПЖ) и повышение эффективности действия ингибиторов СYP 17 [4, 5]. В исследовании III фазы COU-AA-301 лечение абиратерона ацетатом в сочетании с преднизолоном привело к достоверному увеличению ОВ по сравнению с приемом плацебо (+4,6 мес, относительный риск (ОР) 0,74) у больных метастатическим КРРПЖ, ранее получавших доцетаксел [6]. На основании полученных данных абиратерона ацетат в сочетании с преднизолоном был зарегистрирован более чем в 60 странах для лечения метастатического КРРПЖ после химиотерапии доцетакселем. В 2012 г. показания для назначения абиратерона были расширены и в настоящее время включают также больных КРРПЖ с метастазами, не получавших ранее доцетаксел [7].

В ходе мультицентрового рандомизированного двойного слепого плацебо контролируемого исследования COU-AA-301 пациенты ($n = 1195$) были рандомизированы в соотношении 2:1 в группы применения преднизолона в дозе 5 мг 2 раза в сутки в сочетании с абиратероном ($n = 797$) или с плацебо ($n = 398$). У 67 % мужчин имелись радиологические признаки прогрессирования РПЖ до включения в исследова-

Таблица 1. Характеристики пациентов с висцеральными метастазами и без таковых, получавших различные виды лечения в ходе исследования COU-AA-301

Показатель	С висцеральными метастазами		Без висцеральных метастазов	
	AA + P (n = 253)	P (n = 99)	AA + P (n = 544)	P (n = 299)
Метастатическое поражение, %:				
кости	86	88	91	88
лимфатические узлы	49	44	44	41
печень	35	29	—	—
легкие	42	46	—	—
Статус 2 по шкале ECOG, %	12	16	9	10
Выраженный болевой синдром, %	49	51	43	43
Радиологическая прогрессия, %	78	69	67	69
ПСА, нг/мл (медиана)	153,3	178,5	123,8	129,2
Циркулирующие опухолевые клетки, медиана:	5	9	5	6
только легочные М+	3	7	—	—
только печеночные М+	13	10	—	—

Примечание. Здесь и в табл. 2–4: AA+P – абиратерона ацетат + преднизолон, P – плацебо + преднизолон. ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group. Статус 2 означает, что у пациента есть симптомы заболевания, но пациент проводит в постели < 50 % времени; М+ – метастазы.

ние. При среднем сроке наблюдения 12,8 мес ОВ оказалась достоверно выше при приеме абиратерона по сравнению с плацебо (14,8 и 10,9 мес соответственно; ОР 0,65; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,54–0,77; $p < 0,001$). Целый ряд других параметров также свидетельствовал о преимуществах терапии абиратероном перед плацебо: время до повышения уровня общего простатспецифического антигена (ПСА) (10,2 и 6,6 мес соответственно, $p < 0,001$), выживаемость без признаков прогрессирования болезни (5,6 и 3,6 мес, $p < 0,001$), а также снижение значения ПСА на фоне лечения (29 % и 6 %, $p < 0,001$). Побочные эффекты, связанные с влиянием на выработку гормонов надпочечников (задержка жидкости в организме, гипертония, гипокалиемия), чаще отмечались при применении преднизолона с абиратероном, чем преднизолона с плацебо (55 % и 43 % соответственно, $p < 0,001$) [8].

В 2013 г. опубликованы данные эксплораторного анализа (post hoc) вышеуказанного исследования, целью которого было оценить эффективность лечения абиратерона ацетатом в сочетании с преднизолоном у подгруппы больных метастатическим КРРПЖ после химиотерапии доцетакселом при наличии висцеральных

метастазов (352 пациента с метастазами в печень или легкие; без включения больных с изолированным метастатическим поражением лимфатических узлов) [9].

Пациенты с висцеральными метастазами были в целом равномерно распределены в группы лечения, однако исходные характеристики заболевания оказались закономерно более неблагоприятными при наличии висцеральных поражений, особенно при печеночных метастазах (уровень общего ПСА крови, число циркулирующих опухолевых клеток и др.) (табл. 1).

При наличии висцеральных метастазов медиана продолжительности лечения составила 5,5 мес в группе получавших абиратерона ацетат с преднизолоном и 3,1 мес в группе применения плацебо с преднизолоном; у пациентов без висцеральных поражений – 8,2 и 3,7 мес соответственно. Улучшение ОВ при лечении абиратерона ацетатом и преднизолоном оказалось сопоставимым у больных с висцеральными метастазами (4,6 мес) и без таковых (4,8 мес). Терапия сочетанием абиратерона ацетата с преднизолоном привела к достоверному уменьшению риска радиологической прогрессии заболевания или смерти у пациентов с висцеральными поражениями или без них (на 42 % и 30 % соответственно) (табл. 2).

Таблица 2. Результаты лечения больных с висцеральными метастазами и без висцеральных метастазов

Показатель	С висцеральными метастазами, %		P	Без висцеральных метастазов, %		P
	AA + P (n = 253)	P (n = 99)		AA + P (n = 544)	P (n = 299)	
ОВ, медиана, мес (ОР; 95 % ДИ)	12,9	8,3	0,1022 (0,79)	17,1	12,3%	< 0,0001 (0,69)
Выживаемость без признаков радиологической прогрессии, медиана, мес (ОР; 95 % ДИ)	5,6	2,8	0,0002 (0,6)	5,9	5,1	< 0,0001 (0,68)
Значимое снижение уровня ПСА	28	7	< 0,0001	30	5	< 0,0001
Объективный ответ (ОР; 95 % ДИ)	11	0	0,0058	19	5	0,001 (3,51)

Таблица 3. Результаты лечения в зависимости от локализации висцеральных метастазов

Показатель	Изолированные легочные метастазы, %				Изолированные печеночные метастазы, %			
	AA + P (n = 105)		P (n = 45)		AA + P (n = 89)		P (n = 29)	
ОВ (для всех), медиана, мес	12				6,7			
ОВ (по группам), медиана, мес	13,9		7,9		7,3		4,0	
	Изолированные легочные метастазы				Изолированные печеночные метастазы			
	AA + P	P	ОР	p	AA + P	P	ОР	p
Исходно зафиксированные объективные признаки заболевания	n = 74	n = 27	–	–	n = 73	n = 23	–	–
Объективный ответ (ОР; 95% ДИ)	12,2	0	NE	0,057	4,1	0	NE	0,323

Примечание. NE – оценка не проводилась.

Таблица 4. Побочные эффекты лечения

Показатель	Пациенты с висцеральными метастазами, %		Пациенты без висцеральных метастазов, %	
	AA + P	P	AA + P	P
Побочные эффекты III–IV степени	62	65	60	60
Отдельно оцененные побочные эффекты	С висцеральными метастазами/только поражение печени, %		Без висцеральных метастазов/только поражение печени, %	
	AA + P (n = 88)	P (n = 28)	AA + P (n = 703)	P (n = 366)
Задержка жидкости/отеки	36,4	28,6	32,6	23,5
Повышение уровня печеночных ферментов	19,3	14,3	10,2	8,5
Нарушения работы сердца	15,9	7,1	15,9	12
Гипокалиемия	15,9	7,1	18,3	9,3
Гипертензия	3,4	0	12,1	8,7

Независимо от наличия висцеральных метастазов частота объективного ответа на лечение оказалась достоверно выше в группе получавших абиратерона ацетат с преднизолоном по сравнению группой применения плацебо. ОВ также была продолжительнее в обеих группах пациентов, лечившихся абиратероном с преднизолоном. Вместе с тем у больных с изолированным метастатическим поражением печени отмечена меньшая медиана ОВ по сравнению с пациентами с легочными метастазами. Частота объективного ответа была также достоверно хуже при наличии метастазов в печень в сравнении с пациентами с метастазами в легкие (табл. 3).

При оценке безопасности и переносимости терапии абиратерона ацетатом с преднизолоном побочные эффекты лечения III–IV степени тяжести достоверно не отличались у больных с висцеральными метастазами и у пациентов без них. Побочные эффекты, связанные с применением абиратерона ацетата (например, гипертензия, гипокалиемия, изменения печеночных тестов), закономерно отмечались чаще в группе пациентов, получавших исследуемый препарат (табл. 4).

Заключение

У больных метастатическим КРРПЖ висцеральные метастазы являются одним из наиболее неблагоприятных факторов прогноза течения заболевания. Лечение сочетанием абиратерона ацетата с преднизолоном одинаково улучшает ОВ пациентов при наличии как висцеральных, так и невисцеральных метастазов. Абиратерона ацетат обладает выраженной противоопухолевой активностью, обеспечивающей статистически достоверное улучшение частоты объективного ответа, ПСА-ответа и выживаемости без признаков радиологической прогрессии у больных КРРПЖ с висцеральными метастазами, ранее получавших лечение доцетакселом [8–11]. Полученные данные позволяют считать терапию абиратерона ацетатом в сочетании с преднизолоном эффективной у больных метастатическим КРРПЖ, включая особую категорию пациентов с метастазами в печень. Безопасность и переносимость лечения абиратероном с преднизолоном при наличии висцеральных поражений сходны с таковыми при описанном ранее лечении группы больных КРРПЖ с метастазами.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Armstrong A.J., Garrett-Mayer E., de Wit R. et al. Prediction of survival following first-line chemotherapy in men with castration-resistant metastatic prostate cancer. *Clinical Cancer Research* 2010;16:203–11.
2. Kelly W.K., Halabi S., Carducci M. et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial comparing docetaxel and prednisone with or without bevacizumab in men with metastatic castration-resistant prostate cancer: CALGB 90401. *J Clin Oncol* 2012;30(13):1534–40.
3. O'Donnell A., Judson I., Dowsett M. et al. Hormonal impact of the 17alpha-hydroxylase/C (17,20)-lyase inhibitor abiraterone acetate (CB7630) in patients with prostate cancer. *Br J Cancer* 2004;90(12):2317–25.
4. Dorff T.B., Crawford E.D. Management and challenges of corticosteroid therapy in men with metastatic castrate-resistant prostate cancer. *Ann Oncol* 2013;24(1):31–8.
5. Keizman D., Huang P., Carducci M.A., Eisenberger M.A. Contemporary experience with ketoconazole in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: clinical factors associated with PSA response and disease progression. *Prostate* 2012;72(4):461–7.
6. Fizazi K., Scher H.I., Molina A. et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2012;13(10):983–92.
7. Ryan C.J., Smith M.R., de Bono J.S. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med* 2012;368:138–48.
8. De Bono J.S., Logothetis C.J., Molina A. et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *NEJM* 2011;364:1995–2005.
9. Suttman H., Mulders P., Molina A. et al. *Eur Urol* 2013; Suppl: abstr.105.
10. Schweizer M.T., Antonarakis E.S. Abiraterone and other novel androgen-directed strategies for the treatment of prostate cancer: a new era of hormonal therapies is born. *Ther Adv Urol* 2012;4(4):167–78.
11. Huang X., Chau C.H., Figg W.D. Challenges to improved therapeutics for metastatic castrate resistant prostate cancer: from recent successes and failures. *J Hematol Oncol* 2012;5:35.