

Э.А. Стаховский, д.м.н., профессор, заведующий отделением онкоурологии Национального института рака, г. Киев

Гормонорезистентный рак предстательной железы

Рак предстательной железы (РПЖ) относится к числу наиболее распространенных злокачественных опухолей. Так, в структуре онкологической патологии, поражающей мужское население Украины, РПЖ занимает 4-е место в структуре заболеваемости и 3-е в структуре смертности, уступая только раку легкого, колоректальному раку, а также немеланомным опухолям кожи.

Характерной особенностью РПЖ является трудность его диагностики. У 60-80% пациентов данное заболевание распознают лишь при наличии отдаленных метастазов (Б.П. Матвеев, 2001); как следствие, ежегодно умирают около 40 тыс. больных РПЖ, причем смертность от этой патологии постоянно растет (М.И. Давыдов, Е.М. Аксель, 2007). Однако высокая распространенность и поздняя выявляемость РПЖ лишь отчасти могут объяснить значительное количество летальных исходов, регистрируемых у таких пациентов, — не менее важной причиной служит недостаточная эффективность применяемых методов лечения.

Физиологические основы

Краеугольный камень лечения РПЖ — гормональная абляция, т. е. устранение стимулирующего влияния тестостерона на пролиферацию опухолевых клеток в предстательной железе. Данный подход в 1941 г. впервые обосновали С. Huggins и С. Hodges, которые показали, что снижение выработки андрогенов способствует обратному развитию метастазов РПЖ. За это открытие С. Huggins в 1953 г. был удостоен Нобелевской премии (М. Wood, Р. Bunn, 1997).

Схематически регуляция синтеза андрогенов сводится к следующему (W. Kettyle, R. Arky, 2001). Иерархию репродуктивной оси «возглавляет» гипоталамический гонадотропин-рилизинг-гормон, или гонадолиберин. Попадая через гипоталамо-гипофизарную порталную систему в переднюю долю гипофиза, он стимулирует продукцию лютеинизирующего гормона (ЛГ). Напротив, эстрогены угнетают секрецию ЛГ, в том числе за счет снижения чувствительности гипофиза к влиянию гонадолиберина (М.И. Балаболкин и соавт., 2008). ЛГ необходим для образования тестостерона в клетках Лейдига. В коре надпочечников синтез андрогенов (дегидроэпиандростерона, андростендиона, тестостерона) стимулирует адренокортикотропный гормон (АКТГ). В большинстве андрогенчувствительных тканей тестостерон под действием α -редуктазы восстанавливается, превращаясь в более активную форму — дигидротестостерон (ДГТ).

ДГТ, выступая в роли лиганда, связывается с андрогеновыми рецепторами (АР) и обуславливает их превращение в ядерный транскрипционный фактор (В.П. Харченко, 2007). Последний представляет собой комплекс, состоящий из 2 фосфорилированных и связанных с ДГТ молекул АР, от которых отщепляется белок теплового шока. Транскрипционный фактор переносится в ядро клетки, где связывается со специфическими участками ДНК (генами), кодирующими информацию о структуре тех или иных протеинов. В результате происходит активация соответствующих генов и инициируется синтез белков, например ПСА. Важно, однако, отметить, что иногда трансформация АР

в транскрипционный фактор может происходить без связывания с ДГТ (лиганднезависимая активация) (С. Bevan, M. Parker, 1999).

В предстательной железе АР экспрессируются секреторными и тубулярными клетками. Секреторные клетки, составляющие основную массу паренхимы органа, под воздействием андрогенов дифференцируются и продуцируют все простатические протеины, в т. ч. простатический специфический антиген (ПСА) (А. Chuang et al., 2007). Из тубулярных клеток, которые, кроме ПСА, вырабатывают кислую фосфатазу, сформирована периферическая часть выводных протоков (R. Cohen et al., 2007). Секреторные клетки могут стать источником роста наиболее типичного РПЖ — ацинарной аденокарциномы. При малигнизации тубулярных клеток возникает тубулярная карцинома, однако на ее долю приходится не более 1% всех случаев РПЖ (А.К. Носов, Н.А. Воробьев, 2008).

В зависимости от уровня воздействия на репродуктивную ось выделяют следующие виды кастрации (А. Sagalowsky, J. Wilson, 2005):

- снижение синтеза гипоталамо-гипофизарных гормонов, регулирующих образование андрогенов в периферических тканях, в частности гонадолиберина — с помощью его фармакологических аналогов, например лейпрорелина и бусерелина; ЛГ и АКТГ — посредством гипофизэктомии либо применения эстрогенов;
- снижение продукции андрогенов периферическими тканями, т. е. яичками и корой надпочечников (хирургическое удаление — двусторонняя орхиэктомия и/или адреналэктомия; медикаментозное подавление — аминоглутетимид, кетоконазол);
- блокада АР в предстательной железе (ципротерон, флутамид, бикалутамид).

Механизмы гормонорезистентности

Среди препаратов, применяемых для медикаментозной кастрации, наибольшее распространение получили лекарственные вещества, блокирующие АР. Их называют антиандрогенными средствами и относят к гормонотерапии первой линии. Необходимость в ее проведении возникает у 80% пациентов с впервые выявленным РПЖ, подавляющее большинство которых оказывается чувствительным к этому виду лечения. Так, по данным визуализирующих методов, гормонотерапия первой линии вызывает регресс метастазов в 80-85% случаев (объективный ответ), причем уровень ПСА снижается у 95% пациентов (биохимический ответ) (Р. Schellhammer, 1996). Тем не менее у значительной части пациентов чувствительность к блокаторам АР отсутствует. В таких случаях в отечественной практике устанавливают наличие одной из следующих форм РПЖ: андрогеннезависимой, для которой характерно отсутствие чувствительности

к антиандрогенной терапии при сохранении ответа на гормональные средства второй линии; гормонорезистентной (гормонорефрактерной), при которой теряется чувствительность ко всем видам кастрации.

В зависимости от сроков возникновения следует различать первичную и вторичную гормонорезистентность (А. К. Носов, Н. А. Воробьев, 2008). Первичную гормонорезистентность обычно констатируют в 2 случаях: при изначально отсутствию клинического эффекта; если клинический эффект, полученный в начале гормонотерапии, спустя несколько месяцев сменяется прогрессированием РПЖ.

Изначальное отсутствие чувствительности к андрогенам свойственно опухолям, которые состоят из клеток, не экспрессирующих АР. Их пролиферация и дифференцировка не зависят от андрогенов, а эмбриогенез отличается от такового секреторных и тубулярных клеток. К первично гормонорезистентному относят РПЖ, который образован базальными, нейроэндокринными и уротелиальными клетками. Суммарная частота таких форм не превышает 5%, однако для них характерны крайне низкая степень дифференцировки, позднее распознавание и высокая летальность.

В подавляющем большинстве случаев гормонорезистентность является вторичной, т. е. развивается у больных ацинарным или тубулярным РПЖ на фоне эффективной в течение длительного времени гормональной терапии первой линии. Вторичная гормонорезистентность возникает практически у всех больных, получающих блокаторы АР, срок ее формирования составляет около 3 лет. В частности, при РПЖ гормонотерапия обеспечивает безрецидивную выживаемость от 1 до 2 лет, а общую — от 2 до 3 лет (В. Hellerstedt, K. Pienta, 2002).

На ранних этапах изучения вторичной гормонорезистентности считалось, что ее основу составляет, главным образом, снижение плотности АР либо превалирование лиганднезависимой активации транскрипционного фактора. Действительно, ряд веществ (эпидермальный и инсулиноподобный факторы роста, интерлейкин-6, витамин D и др.) способны фосфорилировать АР в отсутствие ДГТ. Однако процесс транскрипции может активироваться вследствие дисбаланса его кофакторов (избыток коактиваторов и/или недостаток косупрессоров). Тем не менее значимость этих механизмов в развитии вторичной гормонорезистентности РПЖ абсолютизировать не следует. В частности, показано, что в клетках модели гормонорезистентного РПЖ экспрессия АР и их транскрипционная активность превышают таковые в клетках модели первичной опухоли в 4 и 30 раз соответственно (Z. Culig, 1999). Следовательно, ведущей причиной вторичной гормонорезистентности РПЖ является реактивация АР, развивающаяся



Э.А. Стаховский

на фоне их первичной медикаментозной блокады.

Хорошо изучены 2 механизма реактивации.

- Гиперэкспрессия АР вследствие повышения в ткани предстательной железы уровня ДГТ. Этот механизм реализуется на фоне избыточного внутритканевого синтеза андрогенов, что обусловлено остаточным образованием надпочечниковых андрогенов, конверсия которых в ДГТ на порядок выше, чем у тестостерона; повышенной функцией α -редуктазы. В результате концентрация простатического ДГТ может достигать почти 50% от исходной (Т. Nishiyama, 2004).

- Мутации АР, которые развиваются у каждого второго пациента со вторичной гормонорезистентностью РПЖ (С. Chen et al., 2004). Известно около 70 видов мутаций АР, большинство из которых затрагивает лигандсвязывающий домен. В результате теряется специфичность взаимодействия между АР и ДГТ, иными словами, АР начинает активироваться под влиянием разнообразных стероидных гормонов (эстрадиола, прогестерона, глюкокортикоидов) и даже антиандрогенов. Показано, что комбинированная антиандрогенная блокада вызывает ту или иную мутацию АР в 5-6 раз чаще, чем гормональная монотерапия (М. Taplin et al., 1999).

Кроме того, рассматриваются еще два гипотетических механизма вторичной гормонорезистентности РПЖ, которая трактуется как результат функциональной активности андрогеннезависимых клеток предстательной железы.

- Обусловленная гормональной абляцией селекцией новых, андрогеннечувствительных клонов опухолевых клеток. Данная концепция подразумевает наличие в предстательной железе стволовых клеток, высокоустойчивых к гормональной абляции, т. е. лишенных АР (D. Lawson, O. Witte, 2007). Однако реальность существования подобных стволовых клеток, роль которых отводят базальным клеткам, ставится под сомнение (N. Sharifi et al., 2007), поскольку противоречит хорошо обоснованному представлению о реактивации АР как основной причине вторичной гормонорезистентности РПЖ.

- Нейроэндокринная дифференцировка РПЖ, т. е. участие в опухолевом росте нейроэндокринных клеток, которые синтезируют биологически активные вещества, способные формировать гормонорезистентность посредством андрогеннезависимой активации АР (R. Jin et al., 2004); торможения апоптоза (Bcl-2, бомбезин, кальцитонин) (M. Salido, 2004); стимуляции ангиогенеза (эндотелиальный фактор роста) (M. Borre et al., 2000). В силу технических причин (особенностей взятия и обработки биоптата) доказать, что нейроэндокринная дифференцировка служит универсальным механизмом гормонорезистентности РПЖ, не представляется возможным (P. Abrahamsson, 1999).

Критерии гормонорезистентности

Европейская ассоциация урологии в последнем руководстве по диагностике и лечению РПЖ опубликовала обновленные критерии гормонорезистентности (N. Mottet et al., 2011). К ним отнесены следующие признаки прогрессирования РПЖ, которые наблюдаются у пациентов, получающих 1-ю линию гормонотерапии:

1. Кастрационный уровень тестостерона в сыворотке крови (<50 нг/дл, или <1,7 нмоль/л).

2. Повышение уровня ПСА в каждом из 3 измерений, последовательно проведенных с интервалом в 1 нед. При этом в 2 измерениях прирост должен составлять 50% от достигнутой ранее максимально низкой концентрации ПСА, а его абсолютное значение должно быть >2 нг/мл.

3. Прогрессирующий рост ПСА, несмотря на адекватную гормональную терапию. Увеличение уровня ПСА, отмечающееся почти у всех пациентов с распространенным РПЖ, используют в качестве сурrogатного маркера прогрессирования данной опухоли. Хотя строгих доказательств правомочности такого подхода пока недостаточно, он рекомендован для оценки гормонорезистентности вследствие большей, чем у костных и мягкотканых поражений, чувствительности.

4. Синдром отмены антиандрогенов, регистрирующийся после прекращения их приема через ≥ 4 нед (для флутамида) или ≥ 6 нед (для бикалутамида). Под синдромом отмены понимают клиническое и/или биохимическое (снижение ПСА) улучшение течения РПЖ после прекращения приема антиандрогенов (W. Kelly, H. Scher, 1993). Причиной синдрома отмены служит мутация AR, в результате которой антиандрогены становятся их агонистами (M. Tarlin et al., 1999). Данный синдром описан на фоне приема флутамида, бикалутамида, ципротерона, мегестрола (S. Huan et al., 1997; A. Sella et al., 1999). В среднем его длительность составляет около 4 мес (E. Small, S. Srinivas, 1995). Срок оценки, указанный в критериях, необходим для реализации синдрома отмены и определяется периодом полувыведения применяемого препарата.

5. Прогрессирование уже существующих или появление ≥ 2 новых костных (по данным остеосцинтиграфии) или мягкотканых (согласно RECIST – Критериям оценки эффективности терапии солидных опухолей) поражений при наличии лимфоузлов диаметром >2 см.

Ограниченная ценность поражения костей как признака, указывающего на прогрессирование РПЖ, связана с двумя обстоятельствами: феноменом «ухудшения костных сканов», который может возникать в начале гормональной терапии и обычно не связан с метастазированием опухоли; инертностью костных поражений, динамика которых «запаздывает» по отношению к другим объективным признакам эффективности лечения.

Напротив, поражения мягких тканей (т. е. метастатические висцеропатии) считаются абсолютно специфическим признаком гормонорезистентности. В то же время из-за относительно редкого метастазирования РПЖ во внутренние органы (10%) и нерегионарные лимфоузлы (20%) этот критерий недостаточно чувствителен (А.К. Носов, Н.А. Воробьев, 2008).

Клинические аспекты

Клиника гормонорезистентного РПЖ не имеет каких-либо специфических особенностей, хотя в целом у таких пациентов отмечаются признаки бесконтрольной опухолевой прогрессии как первичного, так и метастатических очагов.

Прогноз при гормонорезистентном РПЖ определяется наличием симптоматики, появлением метастазов, а также их выраженностью. Так, при бессимптомном течении РПЖ продолжительность жизни пациентов, у которых отсутствуют метастазы, составляет 24-27 мес. Метастазирование существенно ухудшает прогноз, причем независимо от манифестации клинических признаков: выживаемость больных с минимальными метастазами составляет около 16 мес, пациентов с распространенными метастазами – 9-12 мес.

Химиотерапия

Согласно определению гормонорезистентного РПЖ данная форма опухоли нечувствительна к любому виду гормональной абляции. Это объясняет постоянный интерес к применению у этой категории пациентов химиотерапии. Однако результативность последней в течение длительного времени оставалась низкой. В этом отношении показательны данные метаанализов, цель которых состояла в оценке эффективности химиотерапии по данным рандомизированных клинических исследований. В одном из них (M. Eisenberger et al., 1985) было показано, что объективный ответ на прием цитостатиков у 1464 больных, включенных в 17 исследований, наблюдался лишь в 4,5% случаев. В другом метаанализе (A. Yagoda, D. Petrylak, 1993), охватившем 26 исследований, объективный ответ регистрировали чаще (в 8,7% случаев), однако и у этих пациентов эффективность химиотерапии в целом оказалась низкой.

Большие надежды возлагались на ингибитор топоизомеразы II митоксантрон, который применяется с середины 1990-х гг. Для лечения гормонорезистентного РПЖ применяли сочетание митоксантрона (14 мг/м²) и гидрокортизона (40 мг). Данная комбинация снижала уровень ПСА на >50% и улучшала качество жизни за счет симптоматического и паллиативного эффектов. Тем не менее митоксантрон не обеспечивал основного эффекта, ожидаемого от химиотерапии, – не улучшал общую выживаемость больных.

Прорывом в лечении гормонорезистентного РПЖ стало внедрение в клиническую практику доцетаксела (Таксотер®) – препарата группы таксанов. Данное средство было получено из алкалоида, который содержится в иглах европейского тиса. Доцетаксел способствует полимеризации тубулина, в результате чего образуются стабильные микротрубочки, не способные обеспечить нормальный митоз (C. Stein, 1999). Кроме того, фосфорилируя Bcl-2, доцетаксел стимулирует апоптоз опухолевых клеток (P. Kantoff et al., 1999).

Высокая клиническая эффективность доцетаксела была доказана в 2 крупных рандомизированных контролируемых исследованиях. Так, в испытании TAX 327 (n=1006) сопоставляли 3 варианта комбинированной терапии, каждый из которых предусматривал прием преднизолона в дозе 10 мг/сут: доцетаксел 75 мг/м² каждые 3 нед (10 курсов) – n=335; доцетаксел 30 мг/м² еженедельно 5 нед подряд с повтором на 7-й неделе (5 курсов) – n=334; митоксантрон 12 мг/м² каждые 3 нед (10 курсов) – n=337. В качестве премедикации больные из групп доцетаксела получали 8 мг дексаметазона – за 12, 3 и 1 ч до введения 75 мг/м² и за 1 ч до введения 30 мг/м².

Эффекты доцетаксела оказались дозозависимы и сводились к следующему:

– увеличению продолжительности жизни (19,2 мес в 1-й группе; 17,8 мес во 2-й; 16,3 мес в 3-й группе);

– выраженному уменьшению болевого синдрома (на 35% в 1-й группе; 31% – во 2-й; 22% – в 3-й группе);

– частому снижению уровня ПСА на $\geq 50\%$ (у 45% пациентов в 1-й группе; 48% – во 2-й; 32% – в 3-й группе).

Следует подчеркнуть, что способность доцетаксела увеличивать общую выживаемость была наиболее отчетливо выражена в группе 3-недельного режима применения препарата и не зависела от возраста, общего статуса (оцененного по шкале Карновски) и наличия болевого синдрома, при этом частота побочных реакций во всех 3 группах оказалась сопоставимой.

Испытание SWOG 99-16 включало 774 пациента с метастатическим гормонорезистентным РПЖ. Больные были рандомизированы на 2 группы: доцетаксел 60 мг/м² на 2-й день + эстрамустин 280 мг внутрь 3 р/сут с 1-го по 5-й день каждые 3 нед – n=338; митоксантрон 12 мг/м² каждые 3 нед + преднизолон 5 мг 2 р/сут длительно – n=336.

Было показано, что комбинация доцетаксела с эстрамустином улучшает выживаемость (17,5 мес в 1-й группе vs 15,6 мес во 2-й) и увеличивает время до наступления прогрессирования (6,3 мес в 1-й группе vs 3,2 мес во 2-й).

! В целом результаты рандомизированных клинических исследований свидетельствуют о том, что у больных гормонорезистентным РПЖ доцетаксел улучшает прогноз; замедляет прогрессирование процесса, способствуя уменьшению метастатического поражения лимфоузлов и мягких тканей; повышает качество жизни в основном за счет отчетливого анальгетического эффекта.

Преимуществом доцетаксела является его благоприятный профиль безопасности, причем пожилой возраст не является фактором риска возникновения побочных реакций (H. Wildiers et al., 2003). Следовательно, данный препарат можно назначать лицам старше 65 лет. У больных с сердечной недостаточностью потенциальную опасность может представлять синдром кумулятивной задержки жидкости, проявляющийся полостными и периферическими отеками. Однако для снижения риска его развития Европейская ассоциация по изучению и лечению рака рекомендует премедикацию дексаметазоном.

Руководство по диагностике и лечению РПЖ Европейской ассоциации урологов (2011) рекомендует назначать доцетаксел следующим категориям пациентов с гормонорезистентным РПЖ: верифицированный метастатический процесс – доцетаксел в дозе 75 мг/м² каждые 3 недели; манифестные костные метастазы – доцетаксел в комбинации с преднизолоном или гидрокортизоном.

К настоящему времени известны результаты клинического исследования III фазы TROPIC, включавшего 755 больных с гормонорезистентным РПЖ, у которых оценивали клиническую эффективность нового препарата из группы таксанов – кабазитаксела. У всех пациентов отмечали прогрессирование опухолевого процесса либо на фоне введения доцетаксела, либо спустя некоторое время после завершения химиотерапии. Больных рандомизировали на 2 группы: кабазитаксел + преднизон; митоксантрон + преднизон. В группе кабазитаксела зарегистрировано увеличение как общей выживаемости (15,1 vs 12,7 мес; p<0,0001), так и времени до прогрессирования опухоли (2,8 vs 1,4 мес; p<0,0001). В то же время токсичность кабазитаксела оказалась более выраженной. Так, тяжелые гематологические и негематологические побочные эффекты регистрировали чаще в группе кабазитаксела (68,2 и 57,4% vs 47,3 и 39,8% соответственно; p<0,0002).

НОВОСТИ

В США смертность от рака продолжает снижаться

По прогнозам Американского общества рака (ACS), в 2011 г. в США будет диагностировано 1 596 670 новых случаев злокачественных опухолей и зарегистрировано 571 950 смертельных исходов, вызванных этой патологией.

У мужчин за период с 2001 по 2007 год смертность от рака снижалась на 1,9% в год, у женщин с 2002 по 2007 год – на 1,5%. Устойчивое снижение смертности, по словам специалистов, означает, что в живых остались 898 тыс. человек, которые могли умереть от рака за последние 17 лет.

Интересно, что американцы, не имеющие высшего образования, умирают от рака в 2,6 раз чаще, чем лица с высшим образованием. А так как среди первых больше курильщиков, преимущественное количество смертей приходится на рак легкого. Так, среди мужчин со средним или неполным средним образованием курят 31%, среди окончивших колледж – 12%, а среди имеющих высшее образование и научные степени – лишь 5%.

С 1998 г. смертность от всех видов рака снизилась среди представительниц обоих полов и всех этнических групп. Исключение составили женщины коренного населения США (эскимосы, алеуты и индейцы).

Наибольшее снижение смертности с 1998 г. отмечалось у мужчин-афроамериканцев и латиноамериканцев – на 2,6 и 2,5% в год соответственно.

Количество новых случаев рака легкого у женщин уменьшилось после стабильного подъема с 1930 г. Это произошло почти через 10 лет после аналогичного снижения у мужчин и объясняется тем, что привычка к табакокурению у женщин США появилась значительно позднее, чем у мужчин.

Тем не менее рак легкого остается главной причиной смертности от рака у населения обоих полов в США. В 2011 г. из всех смертей от рака у женщин 26% будет приходиться на рак легкого.

На втором месте по онкологической смертности у женщин находится рак молочной железы, а у мужчин – рак предстательной железы. Третье место у обоих полов занимает рак толстой кишки. На эти четыре вида злокачественных новообразований приходится почти половина всех смертей от рака у мужчин и женщин.

Заболеваемость и смертность от рака значительно отличаются в зависимости от этнической принадлежности. Так, у мужчин-афроамериканцев на 14% выше частота выявления новых случаев и на 33% выше смертность от рака, чем у мужчин европейской расы, тогда как у афроамериканок частота выявления новых случаев на 6% ниже, а смертность – на 17% выше, чем у женщин европейской расы.