

А.В. Кондрашина
**ПЕРВЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ АБИРАТЕРОНА АЦЕТАТА (ЗИТИГА)
У ПАЦИЕНТОВ С КАСТРАЦИОННО-РЕФРАКТЕРНЫМ РАКОМ
ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

*ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова» Минздрава России, г. Москва*

В среднем через 18-36 месяцев после начала гормональной терапии первой линии развивается кастрационная рефрактерность клеток рака предстательной железы. В основе кастрационной рефрактерности лежит значительное увеличение чувствительности опухолевых клеток к низким уровням тестостерона, вырабатываемого самими опухолевыми клетками. Длительное время лечение пациентов с кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы являлось исключительно симптоматическим, а качество жизни и общая выживаемость были невысокими. С 2004 г. для лечения кастрационно-рефрактерного рака предстательной железы начал применяться доцетаксел (Таксотер) в качестве химиотерапии первой линии, а с 2010 г. – кабазитаксел (Джевтана) как препарат второй линии химиотерапии. Официально в 2011 г. препарат второй линии гормональной терапии абиратерон ацетат (Зитига) рекомендован для применения у лиц с кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы. Механизм его действия обусловлен ингибированием фермента CYP17 и достижением уровней тестостерона ниже посткастрационных. В работе представлены обзор литературы, посвященный абиратерону ацетату, и первый опыт применения гормональной терапии второй линии, основанный на трех клинических наблюдениях.

Ключевые слова: кастрационно-рефрактерный рак предстательной железы, гормональная терапия второй линии, качество жизни.

A.V. Kondrashina
**THE FIRST EXPERIENCE OF APPLICATION OF ABIRATERONE ACETATE
(ZYTIGA) IN PATIENTS WITH CASTRATION RESISTANT PROSTATE CANCER**

On average, castration resistance of prostate cancer cells develops after beginning of the first-line hormonal therapy in 18-36 months. Castration resistance is based on significant increase in the sensitivity of tumor cells to low level of testosterone produced by tumor cells. For a long time the treatment of patients with castration resistant prostate cancer was just symptomatic and quality of life and overall survival were low. Since 2004 docetaxel (Taxoter) has been used to treat castration resistant prostate cancer as the first-line chemotherapy, and since 2010 – cabazitaxel (Dzhevtana) as the second-line chemotherapy. The second-line hormonal therapy (abiraterone acetate) was recommended for the patients with castration resistant prostate cancer in 2011. Zytiga inhibits enzyme CYP17 and helps to achieve testosterone levels lower than post-castration. This articles presents literature review about Zytiga and the first attempts of the second-line hormonal therapy usage based on three clinical observations.

Key words: castration resistant prostate cancer, second-line hormonal therapy, quality of life.

Рак предстательной железы остается важной проблемой в XXI веке. В России в 2011 году зарегистрировано 28552 новых случая рака предстательной железы. Годовой прирост заболеваемости находится на отметке 8,73%. Так, в 2011 году от рака предстательной железы в Российской Федерации умерло 10555 больных [1]. В 2012 году рак предстательной железы выявлен у 1,1 млн. мужчин, что составило 15% среди всех онкозаболеваний у мужчин. Удельный вес рака предстательной железы среди других онкологических заболеваний у мужчин в России составил 5,2% в 2010 году. В структуре онкологической заболеваемости в России рак предстательной железы находится на 2-м месте после рака легкого и 4-м месте – в структуре смертности [2]. У лиц моложе 40 лет рак предстательной железы диагностируется крайне редко и отличается неблагоприятным течением; основной контингент заболевших – это лица 50-70 лет. У мужчины старше 79 лет при морфологическом исследовании ткани предстательной железы обнаруживаются элементы аденокарциномы, однако часто такие находки носят характер «латентного рака» и не имеют клинического значения [3]. В 2010 году

у 34,9% пациентов выявлен местно-распространенный рак, у 18,5% – метастатический рак [4].

В 1941 году Ч. Хаггинс и К. Ходжес описали эффект от хирургической кастрации [5], а также терапии эстрогенами у больных метастатическим раком предстательной железы, впервые выявив зависимость клеток рака простаты от уровня тестостерона. С момента этого открытия гормональная терапия (ГТ) долгое время являлась единственным методом медикаментозного лечения больных распространенным раком предстательной железы [6]. В случае развития резистентности к ГТ показатель выживаемости снижается. Таким образом, необходимо дальнейшее изучение вариантов лечения распространенного рака предстательной железы.

Гормонотерапия второй линии

Известно, что около 90-95% всего тестостерона в мужском организме продуцируется яичками, оставшиеся 5-10% синтезируются надпочечниками [7]. Однако не стоит забывать об интракринном механизме синтеза тестостерона [8], заключающемся в синтезе тестостерона непосредственно клетками рака

предстательной железы. Различные схемы гормональной терапии, направленные на достижение кастрационных уровней тестостерона (менее 50 нг/дл или менее 1,7 нмоль/л), в первую очередь подавляют яички и надпочечники, не влияя на синтез тестостерона опухолью. В итоге это приводит к развитию кастрационной резистентности рака предстательной железы, в основе которой лежит существенное увеличение чувствительности андрогенных рецепторов в клетках опухоли. Таким образом, при достижении посткастрационных значений уровня тестостерона происходит рост опухоли за счет незначительного количества гормона, продуцируемого самой опухолью [9]. В синтезе же самих андрогенов важная роль отводится ферменту CYP17 (цитохром P450 17 α). Он катализирует превращение предшественников минералкортикоидов (например прегненолона) в дегидроэпиандростерон. Ингибирование данного фермента приводит к нарушениям синтеза тестостерона и реализации лечебного эффекта. Первым препаратом, ингибирующим CYP-ферменты, включая CYP17, и применявшимся для лечения рака предстательной железы, был кетоконазол. Однако он являлся достаточно слабым ингибитором и обладал выраженной токсичностью [10]. В институте исследований рака в Лондоне создали соединение – абиратерон, структурно похожее на прегненолон, но имеющее свойство необратимо связываться с CYP17. В сравнительных исследованиях *in vitro* действие абиратерона ацетата оказалось сильнее действия кетоконазола в 10-30 раз [11].

Клинические наблюдения

В клинике урологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова также проводится медикаментозное лечение кастрационно-рефрактерного рака предстательной железы препаратами второй линии гормональной терапии. Далее представлено три клинических наблюдения.

У пациента З., 69 лет, в 2009 г. выявлено повышение уровня простатического специфического антигена (ПСА) до 39,4 нг/мл, при биопсии выявлена умеренно-дифференцированная аденокарцинома (3+3=6 баллов) по Глиссону, при остеосцинтиграфии выявлено метастатическое поражение костей скелета. На фоне максимальной андрогенной блокады (МАБ) (Касодекс, Диферелин) ПСА снизился до 4 нг/мл. В июне 2013 г. диагностирована гормонорефрактерность, уровень ПСА составлял 11,4 нг/мл. Проведено 10 курсов препаратом Таксотер в дозе 160 мг, в марте 2014 г. уровень ПСА на этом фоне составил 0,095 нг/мл. Препарат отменен из-за ухудше-

ния субъективного состояния (слабость, боль в животе, нижних конечностях, в лабораторных анализах повышение уровня лейкоцитов до 11 тыс.). На фоне отсутствия противоопухолевой терапии на протяжении 7 месяцев уровень ПСА составил 60 нг/мл.

19.10.14 начата терапия препаратом Зитига 1 г совместно с препаратом Диферелин 11,25 мг, препаратом Преднизолон 10 мг. На фоне этой терапии ПСА 06.12.14 составил 18 нг/мл, 06.01.15 – 0,4 нг/мл. Субъективно отмечает улучшение самочувствия, в анальгетиках не нуждается, отека нижних конечностей не отмечает. Ведется дневник артериального давления, дополнительной гипотензивной терапии не требуется. В лабораторных показателях (общий анализ крови, биохимический анализ крови) отклонений от нормы не выявлено. На рис. 1 представлена динамика уровня ПСА с момента установления диагноза.

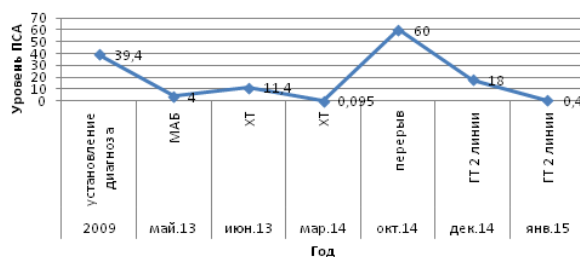


Рис. 1. Динамика уровня ПСА у пациента З.

У пациента А., 74 лет, в апреле 2010 г. выявлено повышение уровня ПСА до 26 нг/мл, при биопсии обнаружена мелкоацинарная аденокарцинома (3+4=7 баллов) по Глиссону. Начата гормональная терапия по схеме МАБ, в мае 2010 г. ПСА составил 0,37 нг/мл. В том же месяце выполнен сеанс ультразвуковой абляции простаты (HIFU), продолжена гормональная терапия. В 2012 г. наблюдался рост ПСА до 1,2 нг/мл, выявлены метастазы в кости и в лимфоузлы таза, схема гормональной терапии изменена (замена антиандрогенов, применение антиандрогенов в монорежиме). В сентябре 2013 г. уровень ПСА составил 160 нг/мл, диагностирована гормонорефрактерность. Проведено 6 курсов химиотерапии препаратом Таксотер, на фоне этого ПСА в декабре 2013 г. снизился до 58 нг/мл. В дальнейшем диагностирована неэффективность проводимой терапии, так как показатель ПСА в январе 2014 г. вырос до 110 нг/мл, увеличился паховый лимфоузел. Начата гормональная терапия второй линии препаратом Зитига 1,0 г. в сочетании с агонистами лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона (ЛГРГ) и Преднизолоном в дозировке 10 мг, на фоне этого в июне 2014 г. отмечено снижение уровня ПСА до 0,04 нг/мл. Субъективно больной отмечал улучшение са-

мочевыведения, в анальгетиках не нуждался, отека нижних конечностей не отмечал. В лабораторных показателях (общий анализ крови, биохимический анализ крови) отклонений от нормы не выявлено, больной трудоспособен. На рис. 2 представлена динамика уровня ПСА с момента установления диагноза.

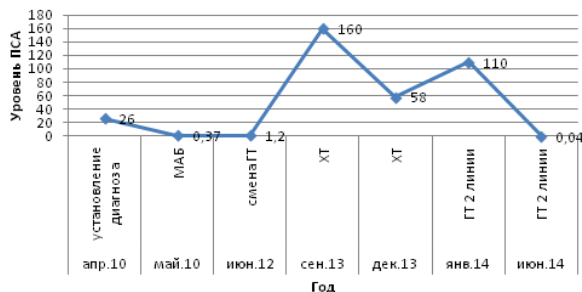


Рис. 2. Динамика уровня ПСА у пациента А.

У пациента С., 74 лет, в 1997 г. при УЗИ заподозрен рак предстательной железы, выявлено повышение уровня ПСА до 26 нг/мл, по данным биопсии выявлена аденокарцинома простаты (3+4=7 баллов) по Глиссону. Проводилась лучевая терапия, на фоне которой отмечено снижение уровня ПСА до 0,1 нг/мл. В дальнейшем пациент динамически наблюдался, в 2007 г. отмечено повышение ПСА до 218 нг/мл, выполнено комбинированное лечение – трансуретральная резекция (ТУР)+HIFU-терапия, по данным морфологического исследования выявлена низкодифференцированная аденокарцинома. В послеоперационном периоде проводилась гормональная терапия по схеме МАБ, на фоне этого отмечено снижение уровня ПСА до 0,8-0,9 нг/мл. В декабре 2014 г. отмечен рост ПСА до 3,16 нг/мл, диагностирована гормонорефрактерность. Начата гормональная терапия препаратом Зитига 1 г в сутки совместно с агонистами ЛРГР и преднизолоном в дозировке 10 мг/сут. На этом фоне отмечено снижение уровня

ПСА до 1,18 нг/мл. Больной чувствует себя удовлетворительно, результаты клинического и биохимического анализов крови без отклонений от нормы. На рис. 3 представлена динамика уровня ПСА с момента установления диагноза.

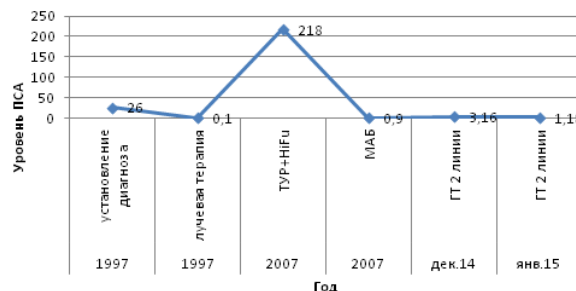


Рис. 3. Динамика уровня ПСА у пациента С.

Выводы

Длительное время после установления факта развития кастрационной рефрактерности основной тактикой лечения являлось назначение симптоматической терапии, направленной на уменьшение симптомов заболевания и не влияющей на течение и прогрессирование онкологического процесса. В настоящий момент активно проводятся исследования гормональной терапии второй линии, направленной на подавление уровня тестостерона ниже посткастрационных значений за счет ингибирования фермента CYP17, играющего ключевую роль в синтезе андрогенов на начальном этапе стероидогенеза. Разумеется, абиратерон ацетат не излечивает от рака предстательной железы, однако он увеличивает время до прогрессирования заболевания и общую выживаемость, уменьшает болевой синдром. Наш опыт применения данного препарата показывает, что абиратерон выражено снижает уровень ПСА, субъективно уменьшает болевой синдром, а также обладает хорошей переносимостью.

Сведения об авторе статьи:

Кондрашина Анна Викторовна – аспирант кафедры урологии ГБОУ ВПО Первый МГМУ им И.М. Сеченова Минздрава России. Адрес: 119991, г. Москва, ул. Б. Пироговская, 2, стр. 1. E-mail: Kondrashina.ann@yandex.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных раком предстательной железы / Б.Я. Алексеев [и др.]. – М., 2013. – С. 26-42.
2. Пищевые антиоксиданты и фитостероиды в профилактике рака простаты: результаты последних исследований / Ю.Г. Аляев [и др.] // Consilium medicum. – 2009. – № 7. – С. 63-65.
3. Воробьев, Н.А. Практические рекомендации по лечению злокачественных опухолей Общества онкологов-химиотерапевтов / Н.А. Воробьев, Д.А. Носов, И.Г. Русаков. – М., 2013. – С. 264-270.
4. Состояние онкологической помощи населению России в 2010 году / под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М., 2011. – 188 с.
5. Huggins, C. The effects of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate / C. Huggins, C.V. Hodges // Cancer Res. – 1941. – № 1. – С. 292-297.
6. Mcleod D.G. Hormonal therapy: historical perspective to future directions / D.G. Mcleod // Urology. – 2003. – Vol. 61. – P. 3-7.
7. Рапопорт, Л.М. Применение Бусерелина-депо – агониста гонадотропин-рилизинг гормонов в лечении рака простаты / Л.М. Рапопорт, Ю.Л. Демидко // Андрология и генитальная хирургия. – 2014. – № 3. – С. 74-79.
8. ZYTIGA® Inhibits Androgen Production at 3 Sources – Including the Tumor Itself// URL: <http://www.zytiga.com/about-zytiga/how-zytiga-works>.
9. European Medicines Agency Review of Abiraterone for the Treatment of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer in Adult Men After Docetaxel Chemotherapy and in Chemotherapy-Naïve Disease: Summary of the Scientific Assessment of the Committee for Medicinal Products for Human / I. Gravanis [et al.] // Use.Oncologist. – Sep. 2013. – Vol. 8(9). – P. 1032-1042.

10. Stein, M.N. Abiraterone in Prostate Cancer: a new angle to an old problem / M.N. Stein, S. Goodin, R. S. DiPaola // Clin Cancer Res. – Apr. 1, 2012. – Vol. 18(7). – P. 1848-1854.
11. Androgen synthesis inhibitors in the treatment of castration-resistant prostate cancer / M. N. Stein [et al.]// Asian J Androl. – 2014 May-Jun. – Vol.16(3). P. 387-400.

УДК 616.65-089.87:616.381-072.1-056.25
© Коллектив авторов, 2015

А.Д. Кочкин¹, Ф.А. Севрюков¹, Э.А. Галлямов², С.В. Попов³,
А.Б. Пучкин¹, Д.А. Сорокин¹, И.В. Карпухин¹, Д.В. Семенычев¹,
А.В. Кнутов¹, В.П. Сергеев⁴, А.Б. Новиков², А.Е. Санжаров⁵, И.Н. Орлов³, К.С. Преснов⁶
**ЛАПАРОСКОПИЧЕСКАЯ ВНЕБРЮШИННАЯ РАДИКАЛЬНАЯ
ПРОСТАТЭКТОМИЯ ПОСЛЕ ТРАНСУРЕТРАЛЬНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ
У ПАЦИЕНТОВ С ИЗБЫТОЧНЫМ ВЕСОМ**

¹Урологический центр Горьковской железной дороги НУЗ «ДКБ на ст. Горький
ОАО «РЖД», г. Нижний Новгород

²ФБУ «Центральная клиническая больница гражданской авиации», г. Москва

³СПбГБУЗ «Клиническая больница Святителя Луки», г. Санкт-Петербург

⁴ГАУЗ «Московская городская онкологическая больница № 62», г. Москва

⁵МАУ «Городская клиническая больница № 40», г. Екатеринбург

⁶Медицинский центр Банка России, г. Москва

Рак простаты нередко является гистологической находкой после трансуретральных вмешательств по поводу доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ). Относительными противопоказаниями к лапароскопической внебрюшинной радикальной простатэктомии (ЛВРПЭ) считаются ожирение и трансуретральная резекция простаты (ТУР) в анамнезе. За прошедший год из 343 пациентов, подвергнутых различным трансуретральным операциям в связи с ДГПЖ, инцидентальный рак простаты верифицирован у 23 (6,71%) больных. В исследование были включены 11 больных ожирением с исходным уровнем ПСА не выше 6 нг/мл для проведения ЛВРПЭ после перенесенных биполярных трансуретральных резекций, вапорезекций (ТУВРБ) и энуклеаций (ТУЭБ) по поводу ДГПЖ объемом от 40 до 180 см³. Минимальный индекс массы тела составил 32 кг/м². Конверсий доступа не было. Максимальная продолжительность операции составила 5 часов. Интраоперационных осложнений не было. Потребности в гемотрансфузии и наркотических анальгетиках не возникло. Все пациенты выписаны с выздоровлением. При ретроспективном сравнении ЛВРПЭ с традиционной РПЭ, выполненной при тех же условиях, нами отмечен ряд преимуществ эндоскопического доступа. Последний обеспечивает лучшую визуализацию и прецизионную диссекцию, меньший объем кровопотери, быструю активизацию больных.

Ключевые слова: лапароскопическая простатэктомия после ТУР, ТУЭБ, ТУВРБ, ожирение.

A.D. Kochkin, F.A. Sevryukov, E.A. Gallyamov, S.V. Popov,
A.B. Puchkin, D.A. Sorokin, I.V. Karpukhin, D.V. Semenychev,
A.V. Knutov, V.P. Sergeev, A.B. Novikov, A.E. Sanzharov, I.N. Orlov, K.S. Presnov
**ENDOSCOPIC EXTRAPERITONEAL RADICAL PROSTATECTOMY
AFTER DIFFERENT TRANSURETHRAL PROCEDURES IN OBESE PATIENTS**

Prostate cancer is a common histological finding after transurethral interventions for benign prostate hyperplasia (BPH). The relative contraindications for the endoscopic extraperitoneal radical prostatectomy (EERP) are obesity and previous transurethral resection of the prostate. During the last year, 343 patients underwent various transurethral operations for BPH, of them incidental prostate cancer was verified in 23 (6.71%). The study included 11 patients with obesity and initial PSA level not more than 6 ng/ml. They underwent EERP after bipolar transurethral resections, vaporesctions and enucleations for BPH of 40 – 180 cm³ in volume. Minimum BMI was 32 kg/m². There were no access conversions. Max duration of the operation was 5 hours. There were no intraoperative complications, no need for hemotransfusion or narcotic analgesics. All the patients were dismissed with recovery. A retrospective comparison of EERP and a standard approach, showed some advantages of the endoscopic approach. The later showed better intraoperative visualization and the ability to dissect with precision, lower blood loss and quick activation of patients.

Key words: laparoscopic prostatectomy after TUR, TUEB, TUVRB, obesity.

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) – едва ли не самая распространенная урологическая патология у мужчин, причем наиболее эффективным методом лечения является оперативный. Эволюция минимально инвазивных методов хирургического лечения ДГПЖ привела к развитию технологии трансуретральной энуклеации простаты биполярной петлей (ТУЭБ), позволяющей удалить аденому объемом более 350см³, не прибегая к разрезам [1]. Эффек-

тивность и безопасность методики доказаны и позволили нашей клинике практически полностью отказаться от «открытых» традиционных вмешательств при ДГПЖ.

По данным О.И. Аполихина, в 2010г. рак предстательной железы составил 5,1% всех злокачественных новообразований всего населения России, занимая 6-е ранговое место в структуре онкозаболеваемости среди обоих полов [2]. Несмотря на рутинный предоперационный скрининг пациентов с целью исклю-