

***Хліманцов П.В., **Росіхін В.В.,*Іванова Н.В.,**

**КНП «МКЛ 31» ХМР, **Харківська медична академія післядипломної освіти*

НОВІ МОЖЛИВОСТІ ТАРГЕТНОЇ ТЕРАПІЇ РАКУ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ, РЕЗИСТЕНТНОГО ДО КАСТРАЦІЇ

Донедавна жоден з методів лікування не збільшував тривалість життя хворих на гормонорезистентний рак передміхурової залози (ГРРПЗ). Ситуація змінилася в 2005 р., коли були опубліковані результати двох рандомізованих досліджень, SWOG 9916 й TAX 327, у яких уперше було продемонстроване поліпшення показників загальної виживаності у хворих, що піддавалися хіміотерапія із приводу ГРРПЗ. Вже в травні 2005 р. терапія доцетакселом була схвалена FDA для застосування при метастатичному ГРРПЗ. Одним з варіантів лікування хворих ГРРПЗ може служити **2-га лінія гормонотерапії (ГТ)**, що в деяких випадках ГТ забезпечує позитивний ефект при прогресуванні захворювання після кастрації [1-4].

У декількох дослідженнях була зафіксована наявність ампліфікації й підвищеної експресії андрогенних рецепторів (АР) у тканині простати у хворих на РПЗ, резистентного до кастрації. Результати експериментів *in vitro* та *in vivo* свідчать про те, що підвищений рівень експресії АР приводить до трансформації кліток РПЗ із гормоночутливих у гормонорефрактерні. До препаратів цієї групи відносяться абіратерона ацетат та MDV3100. Результати досліджень підтверджують припущення про те, що РПЗ, резистентний до кастрації, залишається чутливим до впливу на АР і синтез андрогенів. Абіратерона ацетат блокує утворення тестостерону шляхом інгібування CYP17A1 - ферменту, також відомого як 17 α -гідроксилаза/17,20-ліаза. Цей

фермент бере участь в утворенні DHEA та андростендіона, які, своєю чергою, можуть перетворюватися в тестостерон. У дослідження III фази по оцінці ефективності абіратерона у пацієнтів, резистентних до доцетакселу, було включено 1195 хворих метастатичним ГРППЗ.

Пацієнти були рандомізовані на 2 групи. В 1-ій групі хворі одержували абіратерон у дозі 1000 мг/доба у комбінації із преднізоном 5 мг 2 рази/доба. Пацієнти 2-ї групи одержували комбінацію плацебо + преднізон. Відповідно до попередніх результатів, у групі терапії абіратероном удалося домогтися зниження ризику смерті на 35% (HR 0,67; 93% CI 0,54-0,77; $p < 0,0001$), а медіана виживаності виросла на 36%.

Медіана виживаності в групі терапії абіратероном склала 14,9 міс, а в групі плацебо - 10,8 міс. Медіана загальної виживаності - 15,9 міс у групі пацієнтів, що одержували абіратерона ацетат із преднізоном, проти 11,2 міс - у групі, що одержувала плацебо із преднізоном ($p < 0,001$). Різниця склала 4,7 міс. Також було виявлене збільшення показника часу до прогресування в групі терапії абіратероном (10,2 міс) у порівнянні із групою плацебо (6,6 міс). Частота об'єктивних відповідей, оцінюваних за критеріями RECIST, склала 14% у групі абіратерона та 2,8% у групі плацебо.

Небажані явища III/IV ступеня були відзначені в 55 % випадків у пацієнтів, що одержували абіратерон, і в 58% випадків у пацієнтів, що приймали плацебо. Абіратерона ацетат у 2011 р. був схвалений FDA для застосування у хворих метастатичним ГРППЗ, що одержували раніше доцетаксел, осені 2011 р. - у країнах Євросоюзу, у 2012р. - у РФ, Білорусі, Україні.

Згідно з даними, опублікованим у Клінічних рекомендаціях EAU, проміжні результати досліджень дозволяють віднести абіратерон до групи препаратів, з якими зв'язують майбутні успіхи терапії хворих ГРППЗ (EAU, Guidelines, 2011). MDV3100 є новим антагоністом AR. Він має в 5 разів більшу спорідненість до AR, чим бікалутамід. Він порушує процес транслокації AR у ядро та

перешкоджає зв'язуванню AP із ДНК і з протеїнами-коактиваторами. Дослідження препарату в цей час активне триває. Відповідно до первісних результатів, на 12-ий тиждень лікування відзначене зниження рівня простатичного специфічного антигену (ПСА) на > 50% в 49 % пацієнтів у порівнянні з рівнем ПСА до початку терапії.

Необхідним фактором росту та метастазування клітки служить забезпечення її киснем і живильними речовинами, що можливо завдяки **неоангіогенезу**. Одним з медіаторів неоангіогенеза є судинний ендотеліальний фактор росту (VEGF). До теперішнього часу відомо кілька лікарських препаратів - інгібіторів VEGF. Всі вони перебувають у стадії клінічних випробувань. Одним з таких препаратів є бевацизумаб - людське моноклональне антитіло, що блокує VEGF-A та приводить до порушення передачі сигналу рецептором ендотеліального фактора росту та порушенню ангіогенеза. Основними ускладненнями терапії є гіпертензія, тромбоемболія, кровотеча, протеїнурія. У клінічному дослідженні II фази, проведеному Групою по вивченню раку та лейкемії (CALGB), вивчається ефективність комбінації бевацизумаб + доцетаксел + естрамустин у хворих метастатичним ГРППЗ.

Відповідно до попередніх результатів зниження рівня ПСА відзначене у 81 % пацієнтів, середній час до прогресування склало 9 міс, а медіана виживаності - 21 міс. Іншим препаратом, що впливає на VEGF, є афліберцепт (VEGF-Trap). Він являє собою білок, що складається із частин рецепторів VEGFR-1 та VEGFR-2, з'єднаних з Fc-фрагментом людського IgG1. Афліберцепт взаємодіє з VEGF, діючи як пастка, і запобігати його зв'язуванню з рецепторами на поверхні кліток.

Іншим сучасним напрямком у терапії злоякісних пухлин є **імунотерапія**, спрямована на реалізацію протипухлинної відповіді шляхом імунізації організму пацієнта пухлино специфічними антигенами. Вакцина Sipuleucel-T, створена на основі дендритних кліток, покликана стимулювати Т-клітинний імунітет проти кислій простатичної фосфатази. У дослідженні III фази (IMPACT), що включає

500 хворих, медіана тривалості життя хворих у групі вакцинотерапії була на 4,1 міс більше в порівнянні з контрольною групою та склала 25,8 й 21,7 міс відповідно. Трирічна виживаність виявилася вище в групі вакцинотерапії та склала 34% у порівнянні з 11 % у контрольній групі.

Отримані дані підтверджують гіпотезу про можливу стимуляцію імунної системи з метою одержання протипухлинної відповіді. Іншим підходом в імунотерапії онкологічних захворювань є блокування CTLA-4 (цитотоксичний асоційований з Т-лімфоцитами антиген-4), що може сприяти активації та проліферації пухлино специфічних Т-клітин, стимулюючи при цьому також й аутоімунні реакції як побічний ефект. Іпілімумаб - людське моноклональне антитіло, що блокує активність CTLA-4. Опубліковано результати дослідження 1 фази по оцінці ефективності застосування іпілімумаба в комбінації із променевою терапією у хворих метастатичним ГРРПЗ. В 21 % хворих було відзначене зниження рівня ПСА > 50% у порівнянні з вихідним рівнем. В 1-го пацієнта з вимірюваною зоною захворювання була зафіксована повна відповідь.

Новим підходом є **вплив на ген Bcl-2** (нова мішень терапії ГРРПЗ). Ген Bcl-2 сприяє пухлинній прогресії, інгібує апоптоз і тим самим підвищуючи виживаність пухлинних кліток. Експресія Bcl-2 виявлена в зразках тканини андроген-чутливого та андроген-резистентного РПЗ. У ході досліджень було показано, що підвищена експресія Bcl-2 асоціюється з розвитком андрогенної незалежності та стійкості до терапії. G3139 (облімерсен) - препарат, що блокує вироблення протеїну Bcl-2. У цей час проводиться рандомізоване клінічне дослідження II фази по вивченню ефективності застосування доцетаксела в порівнянні з комбінацією доцетаксел + облімерсен у хворих ГРРПЗ. Відповідно до попередніх результатів комбінація препаратів показала невелику ефективність на тлі високої токсичності.

Одним з можливих пояснень отриманих результатів може бути той факт, що сімейство Bcl-2 включає декілька видів родинних білків. Вплив на один зі членів даного сімейства може бути недостатнім. З цього погляду більш перспективним представляється AT-101 - інгібітор антиапоптозних протеїнів сімейства Bcl-2, одержаний при переробці насіння бавовни. У цей час проводиться клінічне дослідження II фази по оцінці ефективності застосування комбінації AT-101 + доцетаксел + преднізон у порівнянні з комбінацією доцетаксел + преднізон у хворих ГРРПЗ.

Потенційною мішенню для терапії хворих РПЗ можуть бути **білки теплового шоку - шаперони** - клас білків, головною функцією яких є відновлення правильної третинної структури ушкоджених білків, а також утворення й дисоціація білкових комплексів. Багато які шаперони є білками теплового шоку, тобто білками, експресія яких починається у відповідь на ріст температури або інші клітинні стреси.

Одним із шаперонів, що представляють інтерес, є кластерин. Його функції пов'язані з розщепленням клітинного "сміття" і регуляцією апоптоза. У доклінічних моделях РПЗ відзначений зв'язок кластерина з розвитком андроген-незалежної форми рака простати.

Препаратом, здатним знижувати експресію кластеринів, є OGX-01 (custirsen). У цей час проводиться клінічне дослідження з порівняння ефективності застосування доцетаксела та комбінації доцетаксел + OGX-01 у хворих метастатичним ГРРПЗ. Відповідно до попередніх результатів медіана загальної виживаності склала 16,9 міс у групі монотерапії доцетакселом та 27,5 міс у групі доцетаксел + OGX-01.

Важливим напрямком терапії РПЗ є **протидія метастазуванню та купірування симптоматики, що обумовлена метастатичною поразкою кістяка**. Бісфосфонати, що інгібують кісткову резорбцію шляхом придушення активності остеокластів, є загальноприйнятим стандартом у лікуванні кісткових метастазів РПЗ. Однак у цей час розробляються нові групи препаратів, метою

яких є пухлинні вогнища кісткової деструкції. Досліджуються та демонструють багатообіцяльні результати в терапії кісткових метастазів РПЗ наступні препарати: деносумаб, атразентан, ZD4054, дазатиніб і саракатиніб.

Аналіз вищевикладеного матеріалу дозволяє сподіватися, що подальше вивчення шляхів і механізмів трансдукції, пошук нових молекулярно-генетичних маркерів, що характеризують механізм розвитку пухлини, відкриють нові можливості для застосування таргетної терапії в лікуванні ГРРПЗ.

Література

1. Кондрашина А. В. Лечение кастрационно-рефрактерного рака предстательной железы. 14.01.23 урология. Автореф дисс. на соискание ученой степени канд. мед. наук, Москва., 2018, 21с.
2. Носов А.К., Воробьев Н.А. Гормонорезистентный рак предстательной железы // Практическая онкология. 2008. Т. 2. — С. 104-116.
3. Носов А.К, Воробьев Н.А., Гладков О.А., Королева И.А., Матвеев В.Б., Русаков И.Г. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака предстательной железы // Злокачественные опухоли. 2015. Т. № 4, спецвыпуск. —С. 291–300.
4. Петров С.Б. Воробьев Н.А. Новые лекарственные препараты в терапии рака предстательной железы, резистентного к кастрации // Совр. онкол. 2011. Т. 3. — С. 55-61.