

С. В. МИШУТИН, к.м.н., Т. Н. СКВОРЦОВА, И. Г. РУСАКОВ, д.м.н., профессор, ГБУЗ ГКБ №57, Москва

ТАКСАНЫ КАК ПЕРВАЯ И ВТОРАЯ ЛИНИИ ХИМИОТЕРАПИИ

МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Рак предстательной железы (РПЖ) является одним из наиболее распространенных онкологических заболеваний у мужчин. Ежегодно в мире регистрируют более 600 тыс. новых случаев, а в ряде стран, где его встречаемость наиболее высока (США, Канада, Северная Европа), он вышел на первое место в структуре онкологической заболеваемости мужского населения [1, 2].

Ключевые слова: онкология, рак предстательной железы, гормональная терапия, таксаны, кабазитаксел

В РФ в последнее десятилетие отмечается существенный рост заболеваемости РПЖ: если в 2000 г. было зарегистрировано 11 580 вновь выявленных больных, то в 2011 г. – 28 552. К сожалению, более чем у половины больных заболевание диагностируется в уже распространенных формах, в лечении которых основное место занимает гормонотерапия (ГТ) [3].

Путем блокады андрогенов удастся достичь стабилизации процесса более чем у 80% больных, но среднее время до прогрессирования после проведенной гормонотерапии при метастатической форме РПЖ составляет всего около 2 лет [4].

Несмотря на кастрационный уровень тестостерона, почти у 80% этих пациентов в течение 12–24 мес. наступает прогрессирование заболевания с констатацией кастратрефрактерной формы [5].

Группу этих мужчин характеризует отсутствие эффекта от стандартного гормонального лечения: рост ПСА на фоне кастрационного уровня тестостерона, прогрессирование со стороны пораженных лимфоузлов и/или костных и висцеральных метастазов. Средняя продолжительность их жизни без дополнительной терапии не превышает 6–12 мес. [6].

Современные химиотерапевтические ЛП демонстрируют свою эффективность в плане снижения уровня ПСА, регрессии со стороны локо-регионарного поражения и метастатических очагов, способствуют повышению качества жизни пациентов, увеличению времени до прогрессирования и росту общей выживаемости [7].

Золотым стандартом терапии до появления таксанов была утвержденная Американским комитетом по контролю за качеством лекарств и пищевых добавок (FDA) комбинация митоксантрона с преднизолоном, однако установлено, что эта схема обеспечивает лишь симптоматический эффект, практически не влияя на безрецидивную выживаемость и продолжительность жизни больных [8].

В 2008 г. было завершено рандомизированное исследование III фазы TAX 327, включавшее анализ терапии 1 006 пациентов, страдающих метастатическим ГРПЖ [9].

В этом крупном рандомизированном многоцентровом исследовании сравнивались 2 различных режима доцетаксела и комбинация митоксантрона и преднизолона.

■ Был сделан вывод о преимуществе 3-недельного режима введения доцетаксела перед схемой «митоксантрон плюс преднизон» с точки зрения увеличения выживаемости, снижения уровня ПСА, уменьшения болевых ощущений, повышения качества жизни

Все больные были рандомизированы в группы:

- 1) доцетаксел (Таксотер®) 30 мг/м² еженедельно 5 введений каждые 6 нед;
- 2) доцетаксел (Таксотер®) 75 мг/м² каждые 3 нед. и
- 3) митоксантрон 12 мг/м² каждые 3 нед.

Пациенты всех трех групп дополнительно получали преднизолон. Медиана продолжительности жизни составила 19,2 мес. в группе 3-недельного применения доцетаксела, 17,8 мес. – в группе еженедельного применения доцетаксела и 16,3 мес. – в группе применения митоксантрона. У 22% больных, получавших лечение доцетакселем каждые 3 нед., отметили существенное улучшение качества жизни, у 45% пациентов, получавших 3-недельный доцетаксел, отмечено снижение ПСА на 50%.

Побочные эффекты доцетаксела включали нейтропению III–IV степени, которая наблюдалась у 32% больных, получавших доцетаксел каждые 3 нед., и только у 1,5% больных, получавших этот препарат еженедельно. Среди других побочных эффектов встречались слабость, алопеция, диарея, нейропатия, периферические отеки, снижение половой функции.

Был сделан вывод о преимуществе 3-недельного режима введения доцетаксела перед схемой «митоксантрон плюс преднизон» с точки зрения увеличения выживаемости, снижения уровня ПСА, уменьшения болевых ощущений, повышения качества жизни [10].

Схожие результаты были получены в отечественном исследовании (TANDEM) с аналогичным дизайном [11].

■ Желание увеличить возможности современной химиотерапии путем комбинации ее с дополнительной ГТ способствовало организации исследования SWOG 9916 [12], результаты которого были опубликованы в 2004 г.

■ После рандомизации на две группы мужчинам с кастрат-рефрактерным раком простаты было проведено лечение:

1-я группа – Таксотер® в дозе 60 мг/м² на 2-й день, эстрамустин – 280 мг перорально 3 раза в день с 1-го по 5-й день каждые 3 нед.;

2-я группа – митоксантрон в дозе 12 мг/м² каждые 3 нед. на фоне преднизолона – 5 мг 2 раза в сутки длительно.

В данном исследовании выявлено достоверное улучшение отдаленных результатов лечения у больных, получавших терапию Таксотером в комбинации с эстрамустином (продолжительность жизни – 17,5 мес. в 1-й группе и 15,6 мес. – во 2-й, $p = 0,02$; время до прогрессирования – 6,3 и 3,2 мес. соответственно, $p < 0,001$), однако повышение токсичности за счет включения в схему лечения эстрогена и необходимость понижения дозы цитостатика не позволили рекомендовать этот вариант для широкого клинического применения, хотя сочетание цитостатической с другим вариантом гормональной депривационной терапии признается большинством авторов целесообразным.

Нами проведено исследование, в которое было включено 60 пациентов с ГРПЖ. Были выделены 2 группы больных:

1-я группа ($n = 31$) – пациенты получали Таксотер® в дозе 75 мг/м² каждые 3 нед. + агонисты ЛГРГ;

2-я группа ($n = 29$) – пациенты получали монотерапию Таксотером в дозе 75 мг/м² каждые 3 нед. Уровень сывороточного тестостерона у всех этих больных до включения в исследование был значительно выше кастрационного, (1,7 нмоль/л) т.к. все они получали антиандрогены (бикалутамид) в высокой дозе не менее 3 мес. после регистрации кастратрезистентности, а после этого месяц проводили без гормональной терапии для регистрации синдрома отмены.

В обеих группах больные были приблизительно сопоставимы по возрасту, характеру предшествующего лечения и степени дифференцировки опухоли, по характеру костного метастазирования большая часть пациентов обеих групп соответствовала критериям Soloway 3–4.

Обеспечение высокого качества жизни пациентов с ГРПЖ является решающим фактором при выборе схемы лечения. Поэтому как составляющие качества жизни оценивались уровень болевого синдрома и статус активности. Уровень болевой градации оценивался по 4-балльной шкале ВОЗ, оценка общего состояния – по системе Карновского.

Применение Таксотера в сочетании с аЛГРГ позволило повысить показатель статуса активности у 5 (16,1%) пациентов 1-й группы и у 3 (10,3%) больных 2-й группы ($p = 0,06$). Уменьшить уровень болевого синдрома удалось у 41,9 и 37,9% ($p < 0,05$) больных соответственно. Все это свидетельствует о положительном влиянии терапии на качество жизни пациентов.

Положительный ответ на терапию в виде снижения ПСА более чем на 50% отмечен у равного количества больных –

по 11 в каждой группе, но если это снижение наступило в 1-й группе у большинства больных (10) после 2-го и 3-го курсов, то во 2-й группе у 6 пациентов этот эффект был отмечен только после 4-го и 5-го курсов доцетаксела.

Прогрессирование опухолевого процесса в виде появления дополнительных очагов через 6 мес. после начала химиотерапии отмечено у 9 пациентов 1-й и у 13 больных 2-й группы.

Средняя продолжительность жизни больных, которые не получали следующей линии терапии, составила 15,5 мес. в 1-й группе и 13,6 мес. – во 2-й.

В последние годы продолжались поиски модификации структуры производных таксанов, которые обладали бы дополнительным противоопухолевым эффектом после развития резистентности к известным препаратам. В результате небольшой модификации в структуре был создан новый препарат – кабазитаксел (Джевтана®), который преодолевает резистентность к клеточным культурам *in vivo* и *in vitro* и показал активность на моделях доцетаксел-чувствительных и доцетаксел-резистентных клеток.

Установлена его способность преодолевать гемато-энцефалический барьер и быть эффективным при поражении позвоночника и спинного мозга (противоопухолевая активность), отмечен хороший симптоматический эффект [13, 14].

Рандомизированное многоцентровое исследование 3-й фазы – Hormone-Refractory Metastatic Prostate Cancer Previously Treated with a Taxotere-containing Regimen (TROPIC), в котором проведено сравнение эффективности кабазитаксела с митоксантроном при метастатическом доцетаксел-резистентном РПЖ, показало, что применение кабазитаксела позволило существенно увеличить медиану общей выживаемости (15,1 мес. против 12,7 мес.), снизить риск смерти на 30% [15].

■ Применение кабазитаксела позволило существенно увеличить медиану общей выживаемости (15,1 мес. против 12,7 мес.), снизить риск смерти на 30%

Через 2 года от начала лечения кабазитакселом 28% пациентов были живы, тогда как в группе больных, получавших митоксантрон, к этому сроку остались в живых только 17% больных. Существенно удлинилась медиана времени без радиологического прогрессирования болезни – 8,8 мес. по сравнению с 5,4 мес. в контрольной группе ($p < 0,0001$) [15].

В этом исследовании была отмечена достаточно высокая гематологическая токсичность препарата, проявляющаяся в виде развития фебрильных нейтропений (7,5%). Однако ряд исследований (например, German Compassionate Use Program – GUP) показал, что выполнение рекомендаций Американского общества клинической онкологии по профилактическому назначению стимуляторов лейкопоза обе-

спечивает более чем двукратное снижение вероятности развития этого осложнения [16].

Под нашим наблюдением с октября 2012 г. находились 18 больных, которые получили от шести до девяти курсов доцетаксела (11 – в условиях медикаментозной кастрации и 6 – без применения АД). У 17 из них было отмечено прогрессирование опухолевого процесса – появление новых костных очагов у 7 больных, у 2 выявлены и морфологически верифицированы подвздошные и парааортальные увеличенные лимфоузлы, у одного больного появились метастазы в легких, у остальных 7 больных – стойкое повышение ПСА на фоне терапии (более 6 мес.). У одного пациента поводом для прекращения лечения доцетакселом явилась выраженная полинейропатия после 7 курсов, хотя уровень ПСА оставался стабильным.

Восемь больных продолжают получать лечение кабазитакселом на фоне положительной динамики по ПСА в течение промежутка от 8 до 3 мес., у 5 пациентов наблюдалась стабилизация длительностью 4–6 мес., после чего отмечено прогрессирование, еще 5 пациентов были переведены на дру-

гие варианты лечения на фоне регистрации роста ПСА после трех курсов лечения Джевтаной.

Снижение уровня лейкоцитов отмечено у всех больных, получивших более двух курсов кабазитаксела, однако назначение стимуляторов лейкопоза уже при первых признаках лейкопении позволило избежать серьезных осложнений – лейкопении 3–4 ст. отмечена только у 5 больных без существенных последствий.

Случаев фебрильной нейтропении в наших наблюдениях не было. Ни у одного больного, получавшего кабазитаксел, лечение не было прекращено из-за токсических осложнений.

Таким образом, последовательное назначение таксанов – доцетаксел (Таксотер®) в первой линии и кабазитаксел (Джевтана®) во второй – позволяет увеличить продолжительность жизни больных с метастатическим РПЖ, повысить качество их жизни.

Цитостатическую терапию первой линии целесообразно проводить на фоне продолжения кастрационной терапии.



ЛИТЕРАТУРА

1. Jemal A, Siegel R, Ward E. et al. Cancer statistics. 2008. CA Cancer // J. Clin. 2008. № 58 (2). P. 71–96.
2. <http://www.seer.cancer.gov/statfacts/html/prost.html> (по данным 12 апреля 2011 г.).
3. Злокачественные новообразования в России в 2011 году // под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. 2013.
4. Prostate Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // Ann. Oncol. 2012.
5. Алексеев Б.Я., Андрианов А.Н. Возможности и механизмы действия гормональной терапии у больных кастрационно-резистентным раком предстательной железы // Онкоурология. 2013. №1. С. 34–43.
6. Kish J., Bukkapatnam R. et al. The treatment challenge of hormone-refractory prostate cancer // Cancer Care. 2001. №8 (6). P. 487–495.
7. Harris K.A., Reese D.M. Treatment options in hormone-refractory prostate cancer: current and future approaches // Drugs. 2001. №61. P. 2177–2192.
8. Kantoff P.W., Halabi S., Conaway M. et al. Hydrocortisone with or without mitoxantrone in men with hormone-refractory prostate cancer: results of the Cancer and Leukemia Group B 9182 study // J. Clin. Oncol. 1999. №17. P. 2506–2513.
9. Berthold D.R. et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study // J. Clin. Oncol. 2008. №10. 26 (2). P. 242–245.
10. Tannok I.F., de Wit R., Berry W.R. et al. Docetaxel plus prednisolone for advanced prostate cancer // N. Engl. J. Med. 2004. №351. P. 1502–1512.
11. Карякин О.Б. [и др.] Российский опыт применения Таксотера в терапии метастатического гормонорефрактерного рака предстательной железы: результаты описательного исследования TANDEM // Онкоурология. 2010. №4. С. 61–64.
12. Petrylak D.P. et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer // N. Engl. J. Med. 2004. №7; 351 (15). P. 1513–1520.
13. Paller Channing J., Antonarakis Emmanuel S. Cabazitaxel: a novel second-line treatment for metastatic castration-resistant prostate cancer // Drug. Des. Devel. Ther. 2011. №5. P. 117–124.
14. Wilkes G. Cabazitaxel, a taxane for men with hormone-refractory metastatic prostate cancer // Oncology (Williston Park). 2010. №24 (Suppl. 10). P. 46–48.
15. 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. 2010. №376 (9747). P. 1147–1154.
16. Heidenreich A., Scholz H., Rogenhofer S. et al. Cabazitaxel Plus Prednisone for Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Progressing After Docetaxel: Results from the German Compassionate-use Programme // European Urology. June 2013. Vol. 63. Is. 6. P. 977–982.