

Таксотер® — новый стандарт лечения гормонорефрактерного рака предстательной железы

И.Г. Русаков, Б.Я. Алексеев, Г.В. Верещагин, А.А. Грицкевич

МНИОИ им. П.А. Герцена

TAXOTER AS A NEW STANDARD FOR TREATMENT OF HORMONE-REFRACTORY PROSTATE CANCER

I.G. Rusakov, B.Ya. Alekseyev, G.V. Vereshagina, A.A. Gritskevich

P.A. Gertzen Moscow Research Institute of Oncology

One of the options in the treatment of hormone-refractory prostate cancer is the administration of cytostatic agents. This article addresses the Taxoter — one of the cytostatic agents. Clinical studies discussed in the article have demonstrated the high activity and efficacy of the agent which allows using it in the treatment of hormone-refractory prostate cancer.

Рак предстательной железы (РПЖ) — одно из наиболее преобладающих злокачественных новообразований у мужчин среднего и пожилого возраста. Доля РПЖ в структуре заболеваемости мужского населения России неуклонно растет. В 1989 г. она составила 2,8%, в 2001 г. — 5,9%, в 2006 г. — 8,2 %, что определяет 4-е место в структуре онкологической заболеваемости мужского населения после рака легкого, желудка и новообразований кожи. По заболеваемости в США и странах Западной Европы РПЖ занимает 1-е место и является 2-й по частоте причинной онкологической смертности среди мужчин [1].

В настоящее время в лечении больных диссеминированным РПЖ основное место занимает гормонотерапия. С помощью блокады андрогенов удается достичь стабилизации заболевания более чем у 80% пациентов [2], но среднее время до прогрессирования после проведенной гормонотерапии у больных метастатической формой РПЖ составляет около 2 лет [3]. Несмотря на кастрационный уровень тестостерона, почти у 80% этих пациентов в течение 12—18 мес наступает прогрессирование заболевания уже в форме гормонорезистентного РПЖ (ГРПЖ). Средняя продолжительность жизни данной группы больных составляет около 6—12 мес [4]. Потеря зависимости опухолевых клеток от уровня тестостерона может иметь несколько механизмов: мутация андрогенных рецепторов, гиперэкспрессия их в результате амплификации генов, стимуляция рецепторов факторами роста и активаторами протеинкиназы. В связи с этим для лечения ГРПЖ применяют различные варианты терапии, направленные на патогенетические механизмы развития гормонорефрактерности: отмену или замену антиандрогенов, назначение препаратов, блокирующих синтез андрогенов надпочечников (кетоканазол, аминоглютамид), больших доз антиандрогенов (бикалутамид 150 мг), ингибиторов факторов роста и протеинкиназы, вакцин.

Другим направлением в лечении ГРПЖ является применение цитостатических препаратов. На основании данных проведенных исследований с применением как гормоно-, так и химиопрепаратов, а также их комбинаций в лечении ГРПЖ можно отметить, что по сравнению с режимами лечения, имевшими место в 80—90-е годы XX в., новые препараты выводят химиотерапию (ХТ) на одно из ведущих мест в лечении ГРПЖ. Современные лекарственные ХТ-препараты демонстрируют свою эффективность по снижению уровня простатспецифического антигена (ПСА), регрессии со стороны пораженных лимфатических узлов, повышению качества жизни пациентов. Несмотря на разнообразие проводимых клинических исследований, на сегодняшний день остается открытым вопрос о разработке наиболее эффективной схемы лекарственного лечения ГРПЖ на фоне постоянного роста числа пациентов с этим диагнозом.

ХТ-препараты в лечении ГРПЖ традиционно рассматривались как недостаточно эффективные или же не влияющие на течение заболевания. В 1985 г. М.А. Eisenberger и соавт. [5] провели обзор 17 рандомизированных клинических исследований, включающих 1464 пациента, пролеченных химиопрепаратами. Общая частота ответа среди этих больных составила 4,5%. Позже, в 1993 г., А. Yagoda и D. Petrylak [6] оценили эффективность 26 исследований, проведенных в период с 1987 по 1991 г. В данном обзоре общая частота ответа составила 8,7%. Последующие исследования с использованием новых химиопрепаратов показали, что их применение способствует повышению частоты ответа, является относительно безопасным и может стать в дальнейшем более эффективным.

Основной схемой терапии до публикации результатов рандомизированного исследования III фазы TAX 327 была утвержденная Американским комитетом по контролю за качеством лекарств и пи-

щевых добавок (FDA) комбинация митоксантрона с преднизолоном [7].

Комбинация митоксантрон/преднизолон демонстрирует паллиативный и симптоматический эффект, снижение уровня ПСА более чем на 50% от исходного, повышает качество жизни больных, но не увеличивает выживаемость и продолжительность жизни [8]. Исходя из этого поиск и применение новых, более эффективных химиопрепаратов в лечении ГРПЖ — приоритетная задача онкологии.

Одним из таких препаратов является Таксотер® (производство компании «Санофи-Авентис Групп»), относящийся к группе таксанов. Эффект таксанов реализуется через полимеризацию тубулина в стабильные микротрубочки, что приводит к нарушению нормального процесса митоза [4]. В исследованиях выявлена способность таксанов к непосредственному фосфорилированию Bcl-2, что демонстрирует усиление апоптоза [7].

В 2004 г. было завершено рандомизированное исследование III фазы TAX 327, включающее анализ терапии 1006 пациентов, страдающих метастатическим ГРПЖ. Пациенты были рандомизированы на три группы в зависимости от вида лечения:

— 1-я группа — Таксотер® в дозе 75 мг/м² каждые 3 нед (10 курсов) на фоне преднизолона — 5 мг 2 раза в сутки длительно;

— 2-я группа — Таксотер® в дозе 30 мг/м² еженедельно 5 нед подряд с повтором на 7-й неделе (5 курсов) на фоне преднизолона — 5 мг 2 раза в сутки длительно;

— 3-я группа — митоксантрон в дозе 12 мг/м² каждые 3 нед (10 курсов) на фоне преднизолона — 5 мг 2 раза в сутки длительно.

Результаты показали, что назначение Таксотера® способствует достоверному увеличению продолжительности жизни (19,2 мес — в 1-й группе, $p=0,004$; 17,8 мес — во 2-й группе и 16,3 мес — в 3-й группе), сопровождается более выраженным анальгезирующим эффектом (35, 31 и 22% соответственно), чаще приводит к снижению уровня ПСА $\geq 50\%$ (45, 48 и 32%). Отмечено, что 3-недельный режим применения Таксотера® оказался более эффективным по сравнению с его еженедельным введением (табл. 1) [9, 10].

Преимущество 3-недельного режима использования Таксотера® по показателю общей выживаемости сохранялось во всех подгруппах и не зависело от возраста пациентов (<65, 65—74, ≥ 75), общего статуса (≥ 80 или 70 по шкале Карновского) и наличия или отсутствия болевого синдрома [11].

В 2004 г. на конференции ASCO были представлены результаты рандомизированного исследования III фазы SWOG 99-16: лечение проводили 770 больным метастатическим ГРПЖ по следующим схемам:

— 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 (табл. 2) 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, $p<0,001$) [12].

Основные преимущества применения Таксотера® при ГРПЖ:

- улучшение общей выживаемости;
- уменьшение размеров пораженных лимфоузлов;

Таблица 1. Эффективность применения Таксотера® и митоксантрона у больных ГРПЖ

Показатель	Группа		
	1-я	2-я	3-я
Число больных	335	334	337
Продолжительность жизни, мес [10]	19,2 $p=0,004$	17,8 $p=0,086$	16,3
Уменьшение болевого синдрома, %	35	31	22
Снижение ПСА $\geq 50\%$, %	45	48	32
Нейтропения III—IV степени, %	32,0	1,5	21,7
Инфекция, %	5,7	5,5	4,2
Слабость III—IV степени, %	4,5	5,5	5,1
Диарея III—IV степени, %	2,1	4,8	1,2

Таблица 2. Эффективность применения Таксотера® и митоксантрона у больных ГРПЖ

Показатель	1-я группа	2-я группа	<i>p</i>
Число больных	338	336	
Продолжительность жизни, мес	17,5	15,6	0,02
Время до прогрессирования, мес	6,3	3,2	<0,0001

- сокращение числа метастазов в мягких тканях и других органах;
- снижение уровня ПСА более чем на 50%;
- выраженный паллиативный эффект, проявляющийся в снижении боли, уменьшении приема анальгетиков, улучшении симптоматики и способствующий повышению качества жизни пациентов.

Таким образом, Таксотер®, по данным клинических исследований, является одним из самых активных химиопрепаратов, применяемых для лечения ГРПЖ. При этом наблюдается хорошая переносимость режима лечения, что позволяет проводить ХТ и у пожилых пациентов. Н. Wildiers и соавт. [13] показали, что фармакокинетика Таксотера® в группах пациентов старше и моложе 65 лет статистически не отличалась. Частота негематологических побочных эффектов в обеих группах была сходной, однако пожилые пациенты оказались более чувствительны к миелотоксическому эффекту Таксотера®, что выражалось в большей частоте развития нейтропении. Следовательно, возраст не является лимитирующим фактором при назначении ХТ, необходимо также учитывать физический статус пожилых пациентов и наличие сопутствующей патологии [14].

Побочные эффекты, вызванные применением Таксотера®, хорошо изучены, они предсказуемы и управляемы. Среди них следует отметить нейтропению, алопецию, гастроинтестинальную токсичность и реакции гиперчувствительности, дерматотоксичность, включающую повышенную сухость кожи и изменения ногтей, синдром кумулятивной задержки жидкости (периферические

отеки, плевральный выпот, асцит). Европейская организация по исследованию и лечению рака (ЕОРТС) для снижения вероятности развития задержки жидкости рекомендует проведение 3-дневного курса премедикации кортикостероидами (дексаметазон — 8 мг 2 раза в сутки), начиная за день до введения доцетаксела [15].

Таксотер® демонстрирует преимущество перед другими лекарственными средствами, что делает его препаратом, рекомендуемым для лечения ГРПЖ [16].

В последнее время наблюдаются тенденции к проведению комбинированной терапии при лечении ГРПЖ. Основные комбинации — сочетания химиопрепаратов с гормоноцитостатиками и глюкокортикоидами.

Ни в одном из исследований пока не было зафиксировано значительного увеличения продолжительности жизни больных. Поиски наиболее эффективной схемы лечения продолжаются.

Сегодня проводятся исследования по использованию агентов новых направлений борьбы с ГРПЖ: таргетная терапия (бевацизумаб, гефитиниб), применение атрасентана (ингибитора рецепторов эндотелина), вакцин (G-VAX). Проводятся исследования комбинаций доцетаксела с таргетными агентами, теоретически способными увеличить эффективность таксана.

В заключение следует отметить, что, несмотря на разнообразие проводимых исследований, для лечения постоянно растущего числа пациентов с ГРПЖ необходимы разработка и адаптация новых стратегий, ведущей из которых остается лекарственная терапия.

Литература

1. Чиссов В.И. Онкологическая заболеваемость и смертность. М.; 2008.
2. Garnick M.B. Prostate cancer: screening, diagnosis, and management. *Ann Intern Med* 1993;118:804—18.
3. Abrahamson P.-A. Revolutions in the management of hormone-refractory prostate cancer. *Eur Urol Suppl* 2003;2:1—2.
4. Stein C.A. Mechanisms of action of taxanes in prostate cancer. *Semin Oncol* 1999;26:3—7.
5. Eisenberger M.A., Simon R., O'Dwyer P.J. et al. A reevaluation of non-hormonal cytotoxic chemotherapy in the treatment of prostatic carcinoma. *J Clin Oncol* 1985;3:827—41.
6. Yagoda A., Petrylak D. Cytotoxic chemotherapy for advanced hormone-resistant prostate cancer. *Cancer* 1993;71:1098—109.
7. 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;17:2506—13.
8. Kish J., Bukkapatnam R. et al. The treatment challenge of hormone-refractory prostate cancer. *Cancer Care* 2001;8(6):487—95.
9. Tannock I.F., deWit R., Berry W.J. et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1502—12.
10. Berthold D., Pond G. et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 Study. *J Clin Oncol* 2008;26(2):242—5.
11. De Wit R., Eisenberger M.A., Tannock I.F. et al. A multicenter Phase III comparison of docetaxel prednisone (P) and mitoxantrone (MTZ) P in patients with androgen-independent prostate cancer (AIPC): secondary analysis of survival in patient subgroups. *Ann Oncol* 2004;15(Suppl. 3):abstr 4.
12. Petrylak D.P., Tangen C.M., Hussain M.H. et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1515—20.
13. Wildiers H., Highley M.S., de Bruijn E.A., van Oosterom A.T. Pharmacology of anticancer drugs in the elderly population. *Clin Pharmacokinet* 2003;42:1213—42.
14. Anderson J., Van Poppel H., Bellmunt J. Chemotherapy for older patients with prostate cancer. *BJU Int* 2007;99(2):269—73.
15. Piccart M.J., Klijn J., Paridaens R. et al. Steroids to reduce the severity and delay the onset of docetaxel induced fluid retention. *Eur J Cancer* 1995;31A:575(Suppl 5, abstr 347).
16. Heidenreich A., Schrader A.J. The treatment of hormone-refractory prostate cancer. *EAU Update Series* 2003;1:40—50.