

Таутакс (доцетаксел) в лечении гормонорефрактерного рака предстательной железы

И.Г. Русаков¹, Б.В. Бухаркин², А.М. Атаев², Г.В. Верещагин¹

¹МНИОИ им. П.А. Герцена Росздрава; ²РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

TAUTAX (DOCETAXEL) IN THE TREATMENT OF HORMONE-REFRACTORY PROSTATE CANCER

I.G. Rusakov¹, B.V. Buharkin², A.M. Ataev², G.V. Vereshagin¹

¹Moscow research oncologic center named after P.A. Gercen, ²Russian oncologic center named after N.N. Blohin, Moscow

Purpose. Evaluate efficacy and portability of the combination of the drugs Tautax (docetaxel) with a dose of 75mg/m² 1 time per 21 days and prednisolone — 10 mg per 24 h in hormone-refractory prostate cancer (HRPC) patients.

Methods. Patients with verified HRPC were included in the study. Patients without being performed orchofuniclectomy were given LHRH analogues during the entire study. The treatment scheme was: tautax 75 mg/m² 1 time per 21 days as 1,5 h infusion + prednisolone — 10 mg per 24 h per os. Dexamethasone 8 mg was introduced intramuscularly as a premedication before tautax infusion prior to 12, 6 and 1 h. Patients with the revealed bone metastases were given zoledronic acid 4 mg 1 time per 28 days. The therapy has been being performed for 6 months or till disease progression revelation. In case of regression or stabilization of the disease, up to 10 chemotherapy courses were performed.

Results. 29 HRPC patients are examined. 178 chemotherapy courses are performed. Partial regression is noted in 8 (28%) patients, stabilization — in 9 (31%), progression — in 8 (28%) patients. PSA level decrease >50% has been observed in 19 (65,5%) patients. Improvement of the life quality was reached in 11 (38%) patients. The decrease in hyperfixation of radiopharmaceutical by osteoscintigraphy occurred in 14 (48%) patients.

Conclusion. Combination of Tautax and prednisolone is an effective treatment regimen of the HRPC patients.

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) — одна из наиболее часто встречающихся злокачественных опухолей. По заболеваемости в США и странах Западной Европы РПЖ занимает 1-е место и является второй по частоте причиной онкологической смертности среди мужчин [1]. В России в 2006 г. опухоли предстательной железы заняли 4-е (8,2%) место в структуре онкологической заболеваемости мужского населения после рака легкого, желудка и новообразований кожи. При этом по темпу прироста заболеваемости РПЖ значительно опережает опухоли других локализаций: за 1996–2006 гг. стандартизованный показатель заболеваемости возрос на 128,26% [2].

Локализованные (33,8%) формы РПЖ хорошо поддаются лечению путем хирургического вмешательства или лучевой терапии, однако при местнораспространенных (38,5%) и метастатических (23,2%) формах опухоли достичь хороших результатов при помощи методов локальной терапии не удается. В этих случаях основную роль играет гормональная терапия. Андроген-депривационное лечение эффективно для большинства больных, однако у всех пациентов рано или поздно развивается нечувствительность к проводимой терапии, у 15–20% больных имеется первичная гормонорезистентность [3].

До сравнительно недавнего времени гормонорезистентный РПЖ (ГРРПЖ) считался практиче-

ски нечувствительным к различным цитотоксическим агентам. Проводили поиск эффективных химиопрепаратов и их комбинации для лечения ГРРПЖ, однако эффективность их была невысока, а частота побочных эффектов не позволяла использовать высокотоксичные схемы лечения у пожилых и ослабленных больных, составляющих основной контингент пациентов с ГРРПЖ (табл. 1, 2) [4,5].

В 2004 г. на конференции ASCO были представлены результаты двух рандомизированных исследований III фазы по сравнению доцетаксела и стандартной химиотерапии. В одно из них (TAX 327) были включены 1006 больных, страдающих ГРРПЖ, которым было проведено следующее лечение: группа А — доцетаксел в дозе 75 мг/м² каждые 3 нед (10 курсов) на фоне преднизолона — 5 мг 2 раза в сутки длительно; группа В — доцетаксел 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; группа С — митоксантрон в дозе 12 мг/м² каждые 3 нед (10 курсов) на фоне преднизолона — 5 мг 2 раза в сутки длительно. Данное исследование показало, что назначение доцетаксела приводит к достоверному увеличению продолжительности жизни (18,3 мес — в группах А и В и 16,6 мес — в группе С), сопровождается более выраженным анальгезирующим эффектом (35, 31 и 22% соответственно), чаще приводит к снижению уровня простатспецифического антигена (ПСА) >50% (45, 48 и 32% соответствен-

но). Следует отметить, что 3-недельный режим введения доцетаксела оказался более эффективным по сравнению с его еженедельным применением (табл. 3) [6].

В другом исследовании (SWOG 99–16) лечение проводили 770 больным ГРРПЖ по одной из схем: группа А — доцетаксел в дозе 70 мг/м² на 2-й день, эстрамустин — 280 мг перорально 2 раза в день с 1-го по 5-й день каждые 3 нед; группа В — митоксантрон в дозе 14 мг/м² каждые 3 нед на фоне преднизолона — 5 мг 2 раза в сутки длительно. Терапию продолжали до появления признаков прогрессирования или выраженной токсичности. В данном исследовании выявлено достоверное улучшение отдаленных результатов лечения у больных, получавших терапию доцетакселом в комбинации с эстрамустином (продолжительность жизни 18 мес в группе А и 15 мес в группе В; время до прогрессирования 6 и 3 мес соответственно, табл. 4) [7].

Оба вышеприведенных исследования убедительно свидетельствуют о преимуществе комбинаций на основе доцетаксела в качестве химиотерапии 1-й линии у больных ГРРПЖ.

Цели и задачи исследования

Целью нашего исследования являлась оценка эффективности и токсичности комбинации препаратов Таутакс® (доцетаксел — производства ООО «ЛЭНС-Фарм», дочерней компании ОАО «Верофарм») 75мг/м² 1 раз в 21 день — и преднизолон в дозе 10 мг/сут у больных ГРРПЖ. Также исследовали уменьшение болевого синдрома, изменение уровня ПСА, качества жизни пациентов, частоту ответа у больных с измеряемыми проявлениями заболевания, наличие побочных эффектов при применении препарата.

Критерии включения и исключения

В исследование были включены пациенты с подтвержденным ГРРПЖ. Гормон-нечувствительность рака регистрировали в случае выявления прогрессирования заболевания на фоне адекватно проводимой андроген-депривационной

Таблица 1. Эффективность монокимиотерапии в лечении диссеминированного РПЖ (Н. Rubben, 1997)

Химиопрепарат	Число больных	Общий ответ		Авторы
		абс.	%	
Цисплатин (Cisplatin)	54	24	44	Merrin (1979)
	25	4	16	Yagoda и соавт. (1979)
	21	4	19	Rossof и соавт. (1979)
	17	0	—	Qazi и соавт. (1983)
	29	3	10	Moore и соавт. (1986)
Циклофосфамид (Cyclophosphamid)	57	8	14	Carter и соавт. (1975)
	25	21	84	Torti и соавт. (1983)
Доксорубин (Doxorubin)	51	7	14	Blum (1975)
	39	3	8	Scher и соавт. (1984)
Этопозид (Etoposide)	5	2	40	Nissen и соавт. (1984)
	36	5	14	Walther и соавт. (1986)
	7	1	14	Ansfield и соавт. (1962)
5-Фторурацил (5-Fluorouracil)	4	1	25	Weiss и соавт. (1961)
	6	3	50	Hall et Good (1962)
Ломустин (Lomustine)	19	2	11	Carter и соавт. (1975)
Мелфалан (Melphalan)	15	1	7	Houghton и соавт. (1977)
Митрамицин (Mithramycin)	36	2	6	Carter и соавт. (1975)
	6	2	33	Kofman и соавт. (1963)
Митомицин-С (Mitomycin-C)	4	0	—	Humphrey и соавт. (1961)
	31	9	29	Jones и соавт. (1986)
Митоксантрон (Mitoxantrone)	25	15	60	Otto и соавт. (1996)
Винбластин (Vinblastine)	39	8	21	Dexeus и соавт. (1985)
Винкристин (Vincristine)	22	2	9	Carter и соавт. (1975)
Виндезин (Vindesine)	27	16	59	Jones и соавт. (1983)

терапии кастрационного уровня тестостерона (менее 50 нг/дл).

Критерии включения (при прогрессировании заболевания)

1. Повышение уровня ПСА при 3 последовательных измерениях с интервалом между ними не менее 2 нед суммарно на 25% и более. Если при 3-м измерении уровень ПСА оказывался ниже, чем при 2-м, то для подтверждения прогрессирования должно было наблюдаться повышение уровня ПСА при 4-м измерении.

2. Появление новых метастазов или увеличение имеющегося измеряемого очага поражения на 25% и более по крайней мере по одному диаметру. Имеется в виду поражение лимфоузлов, печени, легочной ткани.

3. Выявление костных метастазов либо новых очагов поражения костной ткани у больных

Таблица 2. Эффективность полихимиотерапии в лечении ГРПЖ (нерандомизированные исследования)

Вид лечения	Число больных	Общий ответ абс.	Общий ответ %	ПР* абс.	ПР* + ЧР** %	Авторы
Циклофосфан + доксорубин	20	8	40	3	15	Izbick и соавт. (1979)
	22	11	50	8	32	Ihde и соавт. (1980)
	19	5	26	0	—	Merrin и соавт. (1976)
	11	2	18	2	18	Lloyd и соавт. (1976)
	21	12	57	0	—	Soloway и соавт. (1979)
	35		46			Fischer и соавт. (1997)
Эстрамустин + 5-фторурацил	25	3	12	0	—	Kennealey и соавт. (1978)
Доксорубин + платидин	21	10	43	—	—	Citrin и соавт. (1982)
	17	9	53	9	53	Perloff и соавт. (1977)
Циклофосфан + доксорубин + платидин	17	12	71	7	41	Ihde и соавт. (1981)
Циклофосфан + платидин + преднизон	22	10	45	0	—	Berry & MacDonald (1982)
	62	3	48	—	—	Logothetis (1983)
Доксорубин + 5-фторурацил + митомин С	16	7	44	0	—	Kasimis и соавт. (1983)
	14	9	64	1	7	Hsu & Babaian (1983)
5-фторурацил + метотрексат + винкристин + Мефалон + преднизон	84	30	36	3	4	Paulson и соавт. (1979)
5-фторурацил + циклофосфан	50	34	68	14	28	Gratf и соавт. (1990)

*ПР — полная регрессия, **ЧР — частичная регрессия.

с ранее отмечавшимся костным метастазированием.

Больные, получавшие специфическое противоопухолевое лечение, должны были закончить его не менее чем за 4 нед до включения в исследование (гормонотерапия антиандрогенами, пероральной

ной лабораторией;

— АСТ и АЛТ $< 1,5 \times \text{ВГН}$;

— креатинин $< 1,5 \times \text{ВГН}$.

Критерии исключения

1. Предшествующая цитотоксическая химиотерапия (за исключением монотерапии оральной формой эстрамустина — см. критерии включения).

2. Предшествующая системная терапия изотопами (например, стронцием и самарием).

3. Предшествующие злокачественные опухоли, кроме адекватно леченного базально-клеточного и плоскоклеточного рака кожи или любого другого рака, при котором у пациента не менее 5 лет отсутствуют признаки заболевания.

4. Вовлечение в процесс вещества головного мозга и мозговых оболочек.

Таблица 3. Эффективность доцетаксела и митоксантрона у РПЖ (TAX 327)

Показатель	А	Г р у п п а В	А + В	С
Число больных	335	334	669	337
Продолжительность жизни, мес	18,9	17,4	18,3	16,6
Уменьшение болевого синдрома, % больных	35	31	33	22
Снижение ПСА $> 50\%$, % больных	45	48	47	32
Нейтропения III–IV степени, % больных	32,0	1,5	—	21,7
Инфекция, % больных	5,7	5,5	—	4,2
Слабость III–IV степени, % больных	4,5	5,5	—	5,1
Диарея III–IV степени, % больных	2,1	4,8	—	1,2



Достоинства ПОЗИЦИИ

- Соединяется с тубулином митотических микротрубочек в положительной позиции
- Уничтожает опухолевые клетки, нарушая процесс их деления в фазах G2 и M
- Эффективен при
 - раке молочной железы
 - опухолях головы и шеи
 - раке желудка и пищевода
 - раке легкого
 - гормонорефрактерном раке простаты

veropharm 
Таутакс

доцетаксел 20 мг
доцетаксел 80 мг

Таблица 4. Эффективность доцетаксела и митоксантрона у больных РПЖ (SWOG 99–16)

Показатель	Г р у п п а		
	А	В	Р
Число больных	334	332	
Продолжительность жизни, мес	18	15	0,008
Время до прогрессирования, мес	6	3	<0,0001

5. Симптоматическая периферическая нейропатия более II степени в соответствии с Общими критериями токсичности Национального института рака США (NCI).

6. Выраженные изменения в лабораторных анализах на момент включения или за 30 дней до включения в данную программу.

7. Другие тяжелые заболевания или патологические состояния.

7.1. Сердечная недостаточность, в том числе контролируемая, с признаками застоя. Анамнестические указания или выявленные при сборе анамнеза симптомы перенесенного инфаркта миокарда, стенокардии, тромбоза глубоких вен в течение 1 года до включения в исследование, неконтролируемой артериальной гипертензии или неконтролируемой аритмии.

7.2. Активная неконтролируемая инфекция.

7.3. Пептическая язва, некомпенсированный сахарный диабет или другие противопоказания к использованию кортикостероидов.

7.4. Аутоиммунные заболевания (системная волчанка, склеродермия, ревматоидный полиартрит).

8. Одновременное лечение другими экспериментальными препаратами. Участие в других клинических исследованиях каких-либо новых препаратов в течение 30 дней перед началом настоящего исследования.

9. Одновременное лечение другими противоопухолевыми препаратами (кроме агонистов ЛГРГ).

10. Одновременное лечение системными кортикостероидами, назначаемыми по причинам, не предусмотренным протоколом.

Лечение

Лечение проводили по схеме: Таутакс в дозе 75 мг/м² 1 раз в 21 день в виде 1,5-часовой инфузии + преднизолон — 10 мг/сут перорально. В качестве премедикации перед инфузией Таутакса за 12, 6 и 1 ч вводили дексаметазон в дозе 8 мг внутримышечно.

Пациенты с выявленными костными метастазами получали терапию золендроновой кислотой — 4 мг 1 раз в 28 дней.

В случае развития нейтропении III степени токсичности NCI применяли Г-КСФ.

При возникновении токсических реакций больным проводили соответствующую симптоматическую терапию до купирования появившихся признаков и симптомов (антиэметики — при тошноте и рвоте, антидиарейные препараты — при диарее, антибактериальные противовоспалительные и антигистаминные препараты — при лихорадке, обусловленной проводимым лечением).

Продолжительность лечения составляла 6 курсов или более — до выявления прогрессии заболевания. В случае регрессии или стабилизации заболевания проводили до 10 курсов химиотерапии.

Оценка эффективности

Эффективность оценивали по общепринятым критериям: снижение уровня ПСА на 50% и более, уменьшение размеров измеряемых очагов более чем на 25% по критериям RECIST, снижение интенсивности накопления радиофармпрепарата при остеосцинтиграфии по M.S. Soloway, увеличение индекса Карновского на 20% и более.

Результаты

За период с апреля 2006 по февраль 2008 г. в отделениях онкоурологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН и МНИОИ им. П.А. Герцена были обследованы 29 больных ГРРПЖ. Проведено 178 курсов химиотерапии. Средний возраст больных — 69±8,6 (45–79) года. Всем пациентам в качестве первоначального лечения проводили андрогенную депривацию (хирургическая или медикаментозная в сроки от 12 до 38 мес). Средний уровень ПСА составлял 89,7±45 (12–345) нг/мл. Среднее значение индекса Карновского до лечения — 68,5±12 (55–90)%.

Частичную регрессию наблюдали у 8 (28%) больных, стабилизацию — у 9 (31%). Прогрессирование выявлено у 8 (28%) пациентов. Снижение уровня ПСА >50% отмечено у 19 (65,5%) больных.

Улучшение качества жизни было достигнуто у 11 (38%) пациентов. Снижение гиперфиксации радиофармпрепарата при остеосцинтиграфии происходило у 14 (48%) больных. Нейтропения III степени была выявлена у 8 (27,5%) пациентов. У 2 больных наблюдали местно выраженную аллергическую реакцию в месте введения препарата. У 1 больного отмечено головокружение после первого введения (далее не повторялось). Другие виды токсичности не выявлены.

Выводы

Комбинация препаратов Таутакс® (доцетаксел) — 75 мг/м² 1 раз в 21 день и преднизолон в дозе 10 мг/сут является эффективной схемой лечения больных ГРРПЖ с контролируемой токсичностью и побочными эффектами.

Литература

1. Bamias A. et al. Obesity and prostate cancer: epidemiology and clinical implications. Eur Urol 2007;52:331–43.
2. Чиссов В.И. Онкологическая заболеваемость и смертность. М.; 2008.
3. Гарин А.М. 2-я линия эндокринной терапии и химиотерапия генерализованного рака предстательной железы. Материалы Европейской школы онкологов. ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина. М.; 1997.
4. Eisenberger M.A., Simon R., O'Dwyer P.J. et al. A reevaluation of nonhormonal cytotoxic chemotherapy in the treatment of prostatic carcinoma. J Clin Oncol 1985;3:827–41.
5. Yagoda A., Petrylak D. Cytotoxic chemotherapy for advanced hormone-resistant prostate cancer. Cancer 1993;71:1098–109.
6. Tannock I.F., deWit R., Berry W.J. et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. et al. N Engl J Med 2004;351:1502–12.
7. 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.

Сравнение бикалутамида 150 мг в сочетании со стандартным лечением и только стандартных методов лечения при раннем раке предстательной железы

D.G. McLeod, P. Iversen, W.A. See, T. Morris, J. Armstrong, M.P. Wirth

Статья впервые опубликована в BJU 2005 — 97, 247–254

Цель: в рамках программы «Ранний рак простаты» (Early Prostate Cancer, EPC) оценить эффективность и переносимость бикалутамида в дозе 150 мг/сут в сочетании со стандартными методами лечения при локализованном и местно-распространенном неметастатическом раке предстательной железы.

Больные и методы: программа EPC состоит из трех рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследований, дизайн которых разработан с учетом необходимости проведения комбинированного анализа. В исследование включено 8113 мужчин, получавших стандартные виды лечения по поводу локализованного (T1–2N0/Nx) или местно-распространенного (T3–4, любая N или любая T, N+) рака предстательной железы, рандомизированных на терапию бикалутамидом (150 мг/сут, перорально) или плацебо (перорально).

Критериями оценки первостепенной значимости в исследовании являлись выживаемость без признаков прогрессирования и общая выживаемость.

Результаты: большая программа EPC направлена на выявление категории больных, которые имеют преимущества при назначении ранней адъювантной антиандрогенной терапии. Стандартные виды лечения при локализованном и местно-распространенном раке предстательной железы включают лучевую терапию, радикальную простатэктомию или динамическое наблюдение [1].

При медиане наблюдения 7,4 года дополнительное назначение бикалутамида после стандартного лечения не приводило к увеличению выживаемости без признаков прогрессирования при локализованном раке предстательной железы. Отмечена тенденция (относительный риск — ОР — 1,16; 95% ДИ 0,99–1,37; $p=0,07$) к снижению выживаемости у пациентов, находившихся только под динамическим наблюдением.

Однако при местно-распространенном раке простаты бикалутамид достоверно увеличивал выживаемость без признаков прогрессирования, независимо от основного вида стандартного лечения. Бикалутамид достоверно увеличивал общую выживаемость у пациентов, получавших лучевую терапию (ОР 0,65; 95% ДИ 0,44–0,95; $p=0,03$), что было обусловлено более низким риском смерти от рака предстательной железы.

Назначение бикалутамида больным локализованными формами заболевания в качестве альтернативы динамическому наблюдению приводило к появлению тенденции к увеличению общей выживаемости (ОР 0,81; 95% ДИ 0,66–1,01; $p=0,06$). В подгруппе пациентов, подвергнутых радикальной простатэктомии, различий в выживаемости между когортами не отмечено.

Важным открытием программы EPC является достоверное увеличение общей выживаемости облученных больных местно-распространенным раком предстательной железы, получавших бикалутамид 150 мг за счет снижения риска смерти от прогрессирования опухолевого процесса до 35%. Это первое исследование, позволившее добиться увеличения общей выживаемости за счет некастрационной гормонотерапии при назначении ее в адъювантном режиме при раке предстательной железы.

Увеличение общей выживаемости у больных местно-распространенным раком предстательной

железы, получавших лучевую терапию, за счет назначения адъювантного лечения бикалутамидом (снижение риска смерти до 35%) соответствует результатам, полученным в исследованиях RTOG 85-31, в котором адъювантная терапия гозерелином после облучения снижала риск смерти до 23% (ОР 0,77; $p=0,001$) [2], и EORTC 22863, в котором адъювантная терапия гозерелином увеличивала выживаемость на 2,5 года по сравнению с изолированной лучевой терапией, при этом риск смерти у пациентов, получавших золадекс, был почти на 50% меньше (HR=0,51) [3] (см. таблицу). При этом медианы сро-