

Доцетаксел в лечении гормонорезистентного рака предстательной железы

Б.В. Бухаркин, С.А. Калинин

Отделение урологии НИИ КО ГУ РОИЦ им. Н.Н. Блохина РАМН

DOCETAXEL IN THE TREATMENT OF HORMONE-RESISTANT PROSTATE CANCER

B.V. Bukharkin, S.A. Kalinin

Department of Urology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences

Docetaxel is the most effective chemical agent used in the treatment of hormone-resistant prostate cancer (HRPC). Three different docetaxel-based combinations were tested. The study included 30 patients with HRPC: 10 patients received chemotherapy as intravenous docetaxel, 75 mg/m² once every 21 days with prednisolone, 10 mg/day (DP); other 10 patients had docetaxel, 75 mg/m², estramustin, 300 mg/m² daily, and prednisolone, 10 mg daily (DEP); 10 more patients received a combination of doxorubicin, 20 mg/m² on day 1 of weeks 1, 3, and 5, ketoconazole, 1200 mg/day on days 1–7 of weeks 1, 3, and 5, docetaxel, 20 mg/m² on day 1 of weeks 2, 4, and 6, estramustin, 420 mg/day on days 1–7 of weeks 2, 4, and 6, prednisolone, 10 mg daily (DEKP). The study revealed that all these three combinations have about the same efficacy; with their use, the clinical improvement rate was 70–80%. Thus, the use of docetaxel in different combinations is an effective treatment for HRPC.

Повышение эффективности лечения гормонорезистентного рака предстательной железы (ГР РПЖ) является одной из наиболее актуальных проблем современной онкоурологии. Средняя продолжительность жизни таких больных без лечения составляет от 6 до 12 мес. Основным методом лечения распространенного РПЖ является гормональная терапия, направленная на снижение воздействия андрогенов на ткань опухоли. К сожалению, положительный эффект гормонотерапии временный, и неизбежно развивается резистентность к гормональным препаратам, которая формируется, как правило, на заключительном этапе развития опухоли. Возможности хирургического лечения и лучевой терапии при большой распространенности опухоли ограничены.

На сегодняшний день ведущим методом лечения ГР РПЖ является химиотерапия. Чтобы замедлить процесс прогрессирования, в последние годы разработаны новые направления воздействия химиопрепаратов на молекулярные механизмы, основанные на более глубоком понимании биологии гормонорезистентного рака [1–3]. В качестве наиболее перспективных направлений лечения (мишеней) рассматриваются белки протоонкогены и антионкогены, положительно или отрицательно модулирующие апоптоз (*bcl-2*, *p53*); цитоплазматические микротрубочки, ядерный матрикс, белковые факторы роста, топоизомеразы, ингибиторы ангиогенеза [4–6].

Наиболее эффективным химиопрепаратом, применяемым для лечения ГР РПЖ, на современном этапе является доцетаксел. Это подтверждается результатами мультицентрового рандомизированного клинического исследования III фазы (TAX-327), в котором были изучены 1006 пациентов. Показано достоверное увеличение выживаемости при использовании комбинации доцетаксел 75 мг/м² + преднизолон 10 мг/сут

с 3-недельными интервалами между введениями доцетаксела (18,9 мес) по сравнению с комбинацией митоксантрон 12 мг/м² внутривенно 1 раз в 3 нед + преднизолон 10 мг/сут (16,5 мес) [7]. При этом положительный ответ (снижение уровня простатического специфического антигена — ПСА) составил 45% в группе, где применялась комбинация на основе доцетаксела, и лишь 32% при использовании схемы митоксантрон + преднизолон. Разница в уровне снижения болеей также была значительной — 35 и 22% соответственно.

В другом исследовании, в которое были включены 770 больных ГР РПЖ, сравнивались комбинация доцетаксел 60 мг/м² 1 раз в 3 нед + эстрамустин в дозе 280 мг/м² в 1–5-й день + преднизолон 10 мг ежедневно и комбинация митоксантрон + преднизолон [8]. При этом было выявлено увеличение медианы выживаемости в группе получавших доцетаксел с эстрамустином (18 мес) по сравнению с группой, где применялась комбинация митоксантрона и преднизолона (15 мес). Ответ по измеряемым проявлениям заболевания составил 17% в группе доцетаксела и 10% — в группе митоксантрона. При сравнительном анализе результатов этих исследований было выявлено, что наибольшая выживаемость (18,9 мес) наблюдалась при использовании комбинации доцетаксела в дозе 75 мг/м² внутривенно 1 раз в 3 нед в сочетании с ежедневным приемом 10 мг преднизолона. Именно эта комбинация в настоящее время является общепризнанным стандартом лечения ГР РПЖ.

При анализе данных литературы наше внимание привлекло использование комбинации, которую американские исследователи в альтернирующем (чередующемся) режиме использовали у 46 больных ГР РПЖ: доксорубин 20 мг/м² и кетоконазол по 1200 мг в день — в 1, 3 и 5-ю недели, винбластин 5 мг/м² и эстрамустин по 420 мг в день — во 2, 4 и 5-ю

недели [9]. При этом эффект по измеряемым метастазам наблюдался у 75% больных, частота снижения уровня ПСА более чем на 50% составила 67%. Проявления гематологической токсичности на фоне такого лечения встречались относительно редко.

Материалы и методы

На базе отделения урологии ГУ НИИ КО РОНЦ РАМН проведено изучение трех различных комбинаций, основанных на использовании доцетаксела. При этом использовали единые критерии оценки эффективности и токсичности исследуемых комбинаций. В наше исследование включены 30 больных, страдающих ГР РПЖ, которые получали лечение в период с 2001 по 2005 г. Критериями эффективности лечения ГР РПЖ были: регрессия метастазов; снижение уровня ПСА на 50% и более; улучшение качества жизни. Оценка токсичности каждой из исследуемых комбинаций проводилась в соответствии с рекомендациями ВОЗ и NCIC-CTG на протяжении всех лечебных курсов.

Первую группу составили 10 больных (возраст 53—70 лет, в среднем 61,6 года) ГР РПЖ, которым противоопухолевое лечение по схеме доцетаксел 75 мг/м² внутривенно 1 раз в 21-й день, преднизолон по 10 мг в день длительно (DP) проведено в качестве 1-й линии химиотерапии. Предшествующее гормональное лечение у всех пациентов состояло из максимальной андрогенной блокады (МАБ), причем у 7 (70%) из них лечение начинали с хирургической кастрации в объеме двусторонней орхидэктомии или энуклеации яичек, а у 3 (30%) проводили медикаментозную кастрацию золадексом. Минимальная длительность проводимого гормонального лечения составила 5 мес, максимальная — 72 мес. Медиана времени от установления диагноза до развития гормонорезистентности равнялась 25,1 мес. Разброс концентраций тестостерона до начала химиотерапии был в пределах 0,2—1,3 нмоль/л, в среднем 0,73 нмоль/л. Исходный уровень ПСА у всех больных превышал норму и составлял 24,7—2540 нг/мл (в среднем 656 нг/мл). Все больные этой группы имели распространенный опухолевый процесс с поражением костей. У 9 (90%) пациентов с метастазами в костях был сопутствующий болевой синдром. У 4 (40%) пациентов имелись также метастазы в лимфатических узлах. Качество жизни больных до начала химиотерапии оценено по шкале ВОЗ, и его распределение было следующим: ВОЗ-0 — 1 (10%) больной, ВОЗ-1 — 4 (40%), ВОЗ-2 — 5 (50%) больных.

Вторую группу составили также 10 больных (возраст 55—79 лет, в среднем 63,8 года) ГР РПЖ. Было проведено изучение комбинации доцетаксел 75 мг/м², эстрамустин 300 мг/м² ежедневно длительно, преднизолон 10 мг ежедневно длительно (DEP). Большинство больных — 7 (70%) получали химиотерапию в данном режиме в качестве 2-й линии химио-

терапии на фоне прогрессирования после предыдущего лечения. Среднее время от развития гормонорезистентности до начала лечения по данной схеме составило 5,8 мес. К моменту развития гормональной резистентности двусторонняя орхидэктомия была выполнена 9 (90%) больным. Средний уровень сывроточного тестостерона при развитии гормонорезистентного состояния составлял 1,3 нмоль/л (от 0 до 4,5 нмоль/л). Длительность предшествовавшей гормональной терапии 1-й линии в среднем составила 36,6 мес (8—66 мес). Исходный уровень ПСА превышал норму у всех пациентов и варьировал в пределах 5,92—1132 нг/мл (в среднем — 352,2 нг/мл). 8 пациентов до начала химиотерапии предъявляли жалобы на боли в костях. Распределение больных в зависимости от исходного общего состояния по шкале ВОЗ было следующим: ВОЗ-0 — 3 (30%) больных, ВОЗ-1 — 2 (20%), ВОЗ-2 — 3 (30%), ВОЗ-3 — 2 (30%) больных.

Третья группа также состояла из 10 больных (возраст 62—73 года, в среднем 66,5 года) ГР РПЖ, которые в качестве 2-й линии химиотерапии получали комбинацию доксорубицин 20 мг/м² в 1-й день 1, 3, 5-й недель; кетоконазол 1200 мг/сут в 1—7-й день 1, 3, 5-й недель; доцетаксел 20 мг/м² в 1-й день 2, 4, 6-й недель; эстрамустин 420 мг/сут в 1—7-й день 2, 4, 6-й недель, преднизолон по 10 мг в день длительно (DEKAP). В эту группу вошли наиболее тяжелые и многолеченные больные ГР РПЖ, у которых болезнь прогрессировала после применения различных схем химиотерапии. Медиана времени от развития гормонорезистентности до начала лечения по этой схеме составила 7,7 мес. На этапе гормонального лечения всем больным проводили МАБ, включая хирургическую кастрацию. Средняя продолжительность времени до развития гормонорезистентного состояния была равна 36,1 мес (от 12 до 63 мес), концентрация сывроточного тестостерона — 0,95 нмоль/л (от 0 до 1,8 нмоль/л), уровень ПСА до начала лечения — 426,8 нг/мл (62—1244,2 нг/мл). Тяжесть состояния пациентов перед началом лечения по указанной схеме характеризует также то, что 8 (80%) из них получали обезболивающие препараты. При этом уровень качества жизни, оцененный по шкале ВОЗ, был следующим: ВОЗ-0 — 1 (10%) больной, ВОЗ-1 — 3 (30%), ВОЗ-2 — 5 (50%), ВОЗ-3 — 1 (10%) больной.

Результаты

Сравнительные данные об эффективности различных схем лечения представлены в таблице. При лечении по схеме DP медиана продолжительности ответа на химиотерапию составила 7 мес (4—10 мес). Снижение уровня ПСА по сравнению с исходным зарегистрировано у 6 (60%) пациентов, причем у 3 (30%) он снизился более чем на 50%. Качество жизни на фоне проведения химиотерапии улучшилось у 5 (50%) пациентов, у которых также уменьшились или исчезли боли.

*Сравнительная оценка эффективности доцетаксела
в различных комбинациях при лечении ГР РПЖ*

Эффект лечения	DP		DEP		ДЕКАР	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Частичная регрессия	2	20	4	40	3	30
Стабилизация	6	60	3	30	5	50
Клиническое улучшение	8	80	7	70	8	80
Прогрессирование	2	20	3	30	2	20

Побочные эффекты комбинации DP были незначительными и не являлись причиной отсрочки и прекращения лечения. Наиболее частыми были проявления негематологической токсичности (гепатотоксичность, тошнота), которые наблюдались у 3 (30%) больных.

В группе DEP частичная регрессия отмечена у 4 (40%) больных, стабилизация опухолевого процесса — у 3 (30%). У остальных 3 (30%) пациентов на фоне химиотерапии отмечено прогрессирование заболевания. У 70% больных получен ответ (частичная регрессия + стабилизация) на проведенное лечение продолжительностью 4,6 мес (см. таблицу). Снижение уровня ПСА на фоне химиотерапии наблюдалось у 6 (60%) пациентов, причем у 4 (40%) он снизился более чем на 50% от исходных значений. 4 (40%) пациента отметили улучшение качества жизни, у 3 (30%) — уменьшились или исчезли боли в костях. Побочные эффекты, связанные как с гематологической, так и с негематологической токсичностью, встречались приблизительно с одинаковой относительно низкой частотой. Довольно частыми (40%) были сосудистые осложнения в виде флебитов подкожных вен в местах внутривенных инъекций. Однако серьезные сосудистые осложнения в виде тромбоза глубоких вен, а также тромбоза эмболии нами не наблюдались.

Показатели эффективности комбинации ДЕКАР впечатляют (см. таблицу). Средняя продолжительность ответа на лечение равна 6,3 мес. Снижение уровня ПСА на 50% и более выявлено у 60% пациентов со средней продолжительностью 6,8 мес. В целом снижение уровня ПСА наблюдалось у 9

(90%) больных, улучшение качества жизни — более чем у половины (60%) пациентов. Токсичность данной комбинации включала как гематологический, так и негематологический компоненты, но ни разу не явилась причиной отмены комбинации, хотя 2 случая кровотечений привели к временной приостановке лечения.

Обсуждение

Проведенная нами оценка трех схем химиотерапии ГР РПЖ показала, что возможности их достаточно велики. Однако каждая из этих комбинаций обладает определенной эффективностью и имеет свою токсичность.

Все три комбинации химиопрепаратов, основанные на доцетакселе, обладают приблизительно одинаковой эффективностью, однако наиболее продолжительным эффект был при использовании комбинации DP (7 мес).

Использование частоты регрессии опухолевого маркера как критерия эффективности лечения ГР РПЖ показало, что наиболее эффективной является схема ДЕКАР, где частота снижения уровня ПСА вдвое была наибольшей и составила 60%. При использовании этой же комбинации отмечено наиболее выраженное улучшение качества жизни (60%) и у 40% пациентов уменьшились или исчезли боли.

Выводы

Проведенное нами сравнение по различным критериям эффективности и токсичности изучаемых комбинаций показало, что наиболее эффективным лечение ГР РПЖ бывает в тех случаях, когда применяются комбинации на основе доцетаксела. Особенно следует отметить комбинацию ДЕКАР, применение которой позволяет использовать доцетаксел в качестве химиотерапии 2-й линии после неудачи лечения митоксантроном. Кроме того, следует отметить, что применение доцетаксела во всех комбинациях характеризуется относительно низкой степенью выраженности побочных явлений.

Литература

- Graft N., Shostac Y., Carey M. et al. A mechanism for hormone-independent prostate cancer through modulation of androgen receptor signaling by the HER-2/neu tyrosine kinase. *Nature Med* 1999;5(3):280—5.
- Green S., Furr B. Prospects for the treatment of endocrine-responsive tumors. *Endocr Relat Cancer* 1999;6(3):349—71.
- Lein M., Yung K., Dinh L.K. et al. Synthetic inhibitor of metalloproteinases (batimastat) reduces prostate cancer growth in an orthotopic rat model. *Prostate* 2000;43(2):77—82.
- Petrylak D.P. Chemotherapy for advanced hormone refractory prostate cancer. *Urology* 1999;54:30—5.
- Primo L.N., Meyers F.K. Treatment options in androgen-independent prostate cancer. *Cancer Invest* 1999;17(2):137—44.
- Rosenthal M.A. Advances in the management of prostate cancer. *Aust NZJ Med* 2000;30(5):593—9.
- Eisenberger M.A., De Wit R., Berry W. et al. A multicenter phase III comparison of docetaxel + prednisone and mitoxantrone + prednisone in patients with hormone-refractory prostate cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004;45:5 (abstr. 4).
- Petrylak D.P., Tangen C., Hussain M. et al. SWOG 99-16: Randomized phase III trial of docetaxel/estramustine versus mitoxantrone/prednisolone in men with androgen independent prostate cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004;45:5 (abstr. 3).
- Ellerhorst J.A., Tu S.M., Amato R.J. et al. Phase II trial of alternating weekly chemogormonal therapy for patients with androgen-independent prostate cancer. *Clin Cancer Res* 1997;3:2371—6.