

Лечение гормонорезистентного рака предстательной железы. Результаты протокольного исследования TAX 327

О.Б.Карякин

ГУ МРНЦ РАМН, Обнинск

Стандартным методом лечения больных гормонорезистентным раком предстательной железы (ГРПЖ) является комбинация митоксантрона с преднизолоном. Проведенные исследования позволили установить, что средняя выживаемость после такой терапии составляет около 12 мес. У 30% больных удается уменьшить болевой синдром и улучшить качество жизни [1, 2]. Предклинические исследования показали синергический эффект при совместном использовании эстрацита и доцетаксела [3]. Исследования на животных продемонстрировали значительно больший противоопухолевый эффект доцетаксела по сравнению с митоксантроном [4].

I и II фазы клинических исследований показали отчетливую тенденцию к увеличению выживаемости при использовании комбинации доцетаксела и эстрацита. Среднее время до прогрессирования составило 5–6 мес, а средняя выживаемость — от 20 до 23 мес [5–7].

С учетом полученных данных проведены два исследования эффективности лечения больных ГРПЖ. Основу комбинации составил доцетаксел как один из наиболее эффективных препаратов при этом заболевании.

Протокол TAX 327 был запланирован как проспективное рандомизированное (1:1:1) исследование для определения роли доцетаксела в лечении ГРПЖ предстательной железы. Результаты исследования представлены на Американской ассоциации клинических опросов в 2004 г. [8].

Пациенты с метастатическим ГРПЖ: рандомизированы на группы в зависимости от вида лечения:

- 1-я группа — доцетаксел 75 мг/м^2 внутривенно, каждые 3 нед и преднизолон 5 мг перорально, 2 раза в день ($n=334$);
- 2-я группа — доцетаксел 30 мг/м^2 внутривенно, каждую неделю с недельным перерывом после 5 введений и преднизолон 5 мг перорально, 2 раза в сутки ($n=334$);
- 3-я группа (контроль) — митоксантрон 12 мг/м^2 внутривенно, каждые 3 нед и преднизолон 5 мг перорально, 2 раза в сутки ($n=337$).

Комбинация митоксантрон + преднизолон, служившая контролем, как уже отмечалось, уменьшает боль и улучшает качество жизни пациентов.

Запланированная длительность лечения в каждой группе больных — 30 нед. Стратификация пациентов проводилась по уровню боли, количеству принимаемых анальгетиков, статусу активности по Карновскому.

В период исследования пациенты, которым не выполнена орхэктомия, продолжали лечение аналогами LHRH-гормонов. Назначение эстрацита, антиандроенов, эстрогенов прекращали за 4–6 нед до начала исследования.

Основной целью исследования было изучение выживаемости больных ГРПЖ. Кроме того, оценивались уменьшение ПСА $\geq 50\%$, регрессия измеряемых образований, динамика болевого синдрома и качество жизни.

При включении в протокол учитывались следующие критерии:

- пациенты с метастатическим ГРПЖ, которым ранее проведены орхэктомия или лечение аналогами LHRH, с уровнем сывороточного тестостерона $< 50 \text{ нг/мл}$;
- пациенты с документированным прогрессированием заболевания на основании увеличения уровня ПСА и использования лучевых методов диагностики (увеличение измеряемых опухолевых образований);
- больные с адекватной почечной, печеночной функцией и функцией сердца до начала лечения;
- пациенты, не получавшие лечение химиопрепаратами за исключением эстрацита;
- пациенты, давшие письменное согласие на участие в исследовании.

Характеристика пациентов. С февраля 2000 г. по февраль 2003 г. в исследование включено 1006 пациентов, которые были разделены на три группы (см. выше). Основные характеристики пациентов в группах были одинаковыми. Средний возраст пациентов составил 68 лет. В большинстве наблюдений статус активности по Карновскому был 80% или более. Около половины пациентов имели исходный болевой индекс 2 или более. Большинство пациентов получали 2 или более видов гормонального лечения до начала исследования. Уровень ПСА превышал 20 нг/мл и в среднем составлял 114 нг/мл . Около 1/3 пациентов имели низкодифференцированный рак — индекс Глисона от 8

до 10. В основном у пациентов имелась IV клиническая стадия заболевания, поражение костей выявлено у 91,1%. Лечение закончили 46% больных 1-й группы, 35% — 2-й и 25% — 3-й группы. В период лечения митоксантроном большинство пациентов выбыло из исследования в связи с прогрессированием заболевания.

Токсичность. Как у леченных доцетакселом, так и у получавших митоксантрон в основном отмечалась гематологическая токсичность 3—4-й градации. Нейтропения 3—4-й степени чаще встречалась у больных 1-й группы. В то же время осложнения нейтропении были минимальными во всех трех группах. Негематологическая токсичность проявлялась алопцией, усталостью, тошнотой, диареей, нейросенсорными нарушениями, изменениями состояния ногтей, задержкой стула.

Остальные виды негематологической токсичности чаще отмечались также у пациентов 1-й группы, однако они не требовали прекращения исследования.

Выживаемость и качество жизни. Средний период наблюдения составил 20,7 мес. Результаты первичного анализа выживаемости продемонстрировали значительные преимущества комбинации доцетаксел + преднизолон с интервалом введения в 3 нед и комбинации доцетаксел + преднизолон с недельным интервалом (1-я и 2-я группы больных). Так, выживаемость в этих группах составила 18,2 мес по сравнению с 16,4 мес в контроле (митоксантрон + преднизолон; $p = 0,03$). Средняя выживаемость пациентов 1-й группы достигла 18,9 мес по сравнению с 16,4 мес в 3-й группе ($p = 0,009$), при этом риск смерти снизился на 24%. Также отмечена тенденция к улучшению выживаемости у больных 2-й группы по сравнению с контролем — соответственно 17,3 мес против 16,4 мес, хотя различия были незначительны ($p = 0,3$).

Другими объективными критериями эффективности лечения были оценка уровня боли, дина-

мика содержания ПСА, а также регрессия измеряемых образований. Исследование показало, что в обеих группах, в которых применялся доцетаксел, снижение уровня боли было более достоверным по сравнению с контролем ($p = 0,01$).

Также в обеих группах больных, получавших доцетаксел, зарегистрировано достоверное снижение уровня ПСА по сравнению с контролем (митоксантрон) — соответственно 45 и 48% против 32% ($p = 0,0005$).

Качество жизни пациенты оценивали по специальному опроснику: интенсивность боли, количество используемых анальгетиков, эмоциональное состояние.

Виды лечения с использованием доцетаксела имели преимущество по такому параметру, как качество жизни, по сравнению с комбинацией митоксантрон + преднизолон, хотя различия были статистически недостоверны.

Таким образом, комбинация доцетаксел + преднизолон с 3-недельным интервалом введения является лучшим режимом лечения в исследовании TAX 327. Выявлено значительное преимущество этой комбинации по сравнению с комбинацией митоксантрон + преднизолон у больных ГРПЖ.

Комбинация доцетаксел + преднизолон является безопасной и удовлетворительно переносится. Она значительно улучшает выживаемость (18,9 мес по сравнению с 16,4 мес при использовании митоксантрона), снижает риск смерти на 24% (95% ДИ — 0,62 — 0,94; $p = 0,009$), более выражено снижает уровень ПСА: 45% против 32% ($p = 0,0005$), значительно уменьшает болевой синдром: 35% против 22% ($p = 0,01$), улучшает качество жизни.

Американский комитет по контролю за качеством лекарств и пищевых добавок (FDA) утвердил это лечение в качестве стандартной терапии больных ГРПЖ. Это важный шаг к увеличению продолжительности и улучшению качества жизни у таких пациентов.

Литература

1. Eisenberger et al. Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. — 2004;23:2. Abstract 4.m
2. Kantoff P.W. et al. // J. Clin. Oncol. — 1999;17:2506-2513.
3. Kreis W. et al. // Br. J. Urol. — 1997;79:196-202.
4. Oudard S. et al. // J. Urol. — 2003;169:1729-1734.
5. Petrylak D. et al. // J. Clin. Oncol. — 1999;17:958-967.
6. Petrylak D. et al. Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. — 2000;19:334a. Abstract 1312.
7. Savarese D.M. et al. // J. Clin. Oncol. — 2001;19:2509-2516.
8. Tannock I. et al. // J. Clin. Oncol. — 1996;14:1756-1764.