

¹Городская клиническая
больница №57,
г. Москва

²Клинический
онкологический
диспансер №1,
г. Краснодар

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ЛЕЧЕНИИ КАСТРАЦИОННО- РЕЗИСТЕНТНОГО РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

И.Г. Русаков¹, А.А. Грицкевич²

*КРРПЖ – одно
из онкологических
заболеваний, тактика
лечения которых вызывает
большие разногласия среди
ученых и клиницистов
всего мира...
эффективность
большинства
традиционных
химиотерапевтических
агентов при КРРПЖ
крайне низка...
разработки в области
биологии КРРПЖ
в последние годы привели
к созданию новых, более
эффективных препаратов,
воздействующих
на молекулярные
механизмы роста
опухоли...*

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) сегодня считается одной из самых серьезных медицинских проблем мужского населения. В Европе РПЖ является наиболее распространенной злокачественной солидной опухолью, заболеваемость которой составляет 214 случаев на 100 000 мужчин, опережая рак легких и колоректальный рак [1]. К тому же, в настоящее время в Европе РПЖ занимает второе место среди основных причин смерти от рака мужчин [2].

В РФ за последнее десятилетие первичная заболеваемость РПЖ увеличилась в 2,2 раза: с 11,58 тыс. в 2000 г. до 26,26 тыс. в 2010 г. Показатели распространенности заболевания за этот же период увеличились в 2,8 раза. На фоне значительного снижения стандартизованных показателей смертности от всех злокачественных новообразований с 2000 по 2010 гг. показатели смертности от РПЖ увеличились с 8,23 до 11,61 на 100 тыс. населения (прирост на 41,39%) [3-7]. Эпидемиологическая ситуация осложняется также тем, что более половины впервые выявленных случаев РПЖ диагностируются уже на стадии местно-распространенного (III стадия) – 35,3% и метастатического (IV стадия) рака – 17,8% [5-7]. По данным выборочных эпидемиологических исследований, проведенных в отдельных регионах РФ, доля выявления РПЖ на III-IV стадии достигает 77,3% [6, 7]. В течение 2 лет у таких пациентов может развиться резистентность к гормональным методам медикаментозного воздействия, но уже в форме кастрационно-резистентного рака предстательной железы (КРРПЖ) [8-10].

В основе формирования КРРПЖ лежит нарушение регуляции андрогенных рецепторов (АР). Измененные АР редко встречаются в опухолях, не подвергавшихся лечению, что позволяет говорить о влиянии гормональной терапии на появление изменений в АР. Большинство мутаций АР вызывает активацию их функции. К изменению структуры и функциональной активности наиболее часто приводят генные мутации АР, чаще всего в 4-8-м экзонах гена, кодирующих лигандсвязывающий домен, что делает возможным активацию АР другими лигандами (метаболитами стероидогенеза). Также возможны гиперактивация АР за счет стимуляции вспомогательными факторами транскрипции АР и лиганднезависимая активация АР различными факторами роста и цитокинами. В 1-2% случаев причиной изменения структуры АР является амплификация гена АР. Следует обратить особое внимание на то, что при лигандзависимом механизме активации АР такие изменения могут способствовать активации АР минимальными количествами андрогенов, например, синтезированными самой опухолью. Таким образом, опухоль стимулирует свой рост по интракринному механизму. Интракринный синтез андрогенов продолжается даже при кастрационных уровнях тестостерона, поэтому крайне важным условием лечения КРРПЖ является подавление синтеза андрогенов до минимально возможного уровня [11-13].

Актуальность темы

КРРПЖ одна из немногих сложных онкологических патологий, тактика лечения которой вызывает большие разногласия среди ученых и клиницистов всего мира. Связано это с тем, что эффективность большинства традиционных химиотерапевтических агентов при лечении КРРПЖ крайне низкая. С учетом современных разработок в области биологии КРРПЖ в последние годы созданы новые

препараты, воздействующие на молекулярные механизмы роста опухоли. Эти препараты демонстрируют значительный терапевтический эффект, доказывают эффективность по увеличению общей выживаемости и повышению качества жизни пациентов, регрессии со стороны пораженных лимфатических узлов, стабилизации костных метастазов, снижению уровня ПСА. В связи с этим усилия исследователей всего мира сфокусированы на поиске наиболее эффективных лекарственных комбинаций, которые смогли бы улучшить результаты лечения этой очень тяжелой категории больных [14, 15].

Октреотид-депо

Одним из перспективных направлений в лечении КРРПЖ является назначение комбинированной терапии аналогами соматостатина (октреотид) и дексаметазоном. Соматостатин играет важную регуляторную роль в физиологическом контроле различных органов, в том числе простаты. Рецепторы соматостатина и его аналогов являются потенциальными мишенями при лечении рака предстательной железы. Аналоги соматостатина, такие как октреотид, ингибируют рост рака простаты в эксперименте, оказывая непрямой антигормональный (за счет обратной связи) и прямой антимитотический эффекты, связанные с ингибированием SSTR-2-5 типов [16, 17]. Потенциальный противоопухолевый эффект аналогов соматостатина может быть связан с торможением клеточного роста и ангиогенеза в опухоли, а также с увеличением интенсивности апоптоза опухолевых клеток. Ингибирующие эффекты на клеточном опухолевом уровне, возможно, основаны на прямом действии, зависящем от экспрессии опухолью рецепторов к соматостатину, и непрямом, имеющем значение в регуляции нормальных клеток, экспрессирующих рецепторы к соматостатину.

Прямое действие – ингибирование внутриклеточных тирозинкиназ за счет связывания с рецепторами SSTR-2 и SSTR-5 и снижения пролиферации опухолевых клеток.

Непрямое действие является результатом ингибирования секреции факторов роста, таких как инсулино-

подобный фактор роста 1 (IGF 1) и трансформирующий фактор роста (TGF). IGF 1 вырабатывается, главным образом, в печени и стромальных клетках простаты. До 90% IGF 1 в крови связано с протеином, связывающим инсулиноподобный фактор роста 3 типа (IGFBP-3). Свободный IGF 1, связываясь с соответствующими рецепторами, которые находятся на эпителиальных клетках простаты, стимулирует их рост и развитие. Под действием плазминогенного активатора класса урокиназ, который вырабатывается раковыми клетками простаты, а также под действием ПСА происходит расщепление IGFBP-3. Это снижает аффинность IGFBP-3 для связывания с IGF 1 и создает благоприятные условия для взаимодействия IGF 1 с соответствующим рецептором, что приводит к дальнейшей прогрессии заболевания (C.S. Mitsiades et al., 2001). Назначение аналогов соматостатина уменьшает синтез IGF 1, главным образом, в печени (D. Le Roith et al., 2001). Назначение дексаметазона уменьшает биодоступность IGF 1 в метастатические костные очаги (C. Reyes-Moreno et al., 1995; J. Boulanger et al., 1995).

Соматостатин – ингибирующий пептид с экзокринной, эндокринной, паракринной и аутокринной активностью (выделен в 1973 г.). Включает группы пептидов, содержащих 14 и 28 аминокислот. В настоящее время идентифицировано не менее 5 типов соматостатиновых рецепторов (SSTR 1-5), располагающихся на плазматической мембране клеток. Клетки ряда опухолей и их метастазы экспрессируют рецепторы соматостатина с высокой плотностью, существенно превышающей их плотность на клетках нормальных тканей. Наибольшая экспрессия соматостатиновых рецепторов (2 и 5 типов) наблюдается в нейроэндокринных клетках КРРПЖ. Нейроэндокринные клетки присутствуют в нормальной ткани предстательной железы и их находят на всех стадиях рака простаты (рис.1).

Нейроэндокринные клетки не пролиферируют, не содержат андрогенных рецепторов, ПСА-негативны, сек-



Рис.1. Нейроэндокринные клетки

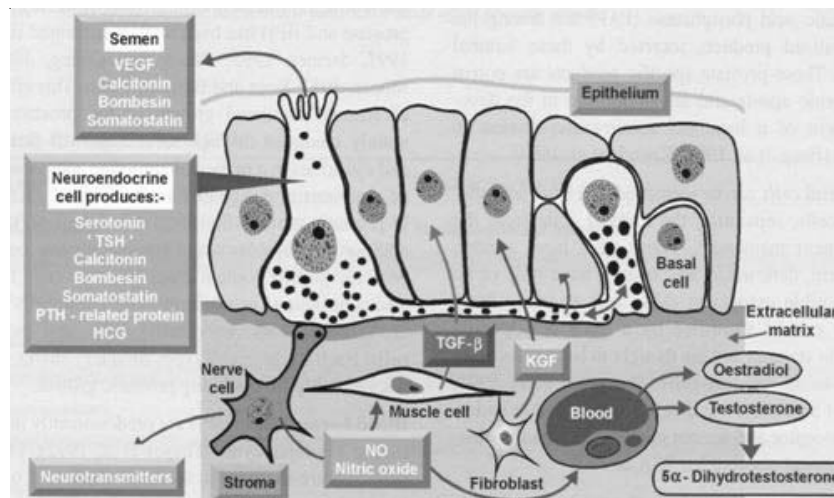


Рис.2. Хромогранин-А – основной маркер нейроэндокринной трансформации опухоли (определяется в крови и ткани простаты)

ретируют множество нейропептидов, таких как хромогранин-А (рис.2).

В настоящее время проведен ряд клинических исследований, показывающих эффективность и безопасность применения аналогов соматостатина с дексаметазоном, на фоне медикаментозной кастрации аналогами ГнРГ у больных с КРПГЖ.

Koutsilieris M. et al. (2001) в исследовании с участием 11 больных КРПГЖ оценивали эффективность комбинированной терапии трипторелином (3,75 мг), дексаметазоном и ланреотидом (30 мг). У 8 из 11 (72,7%) пациентов было зарегистрировано уменьшение ПСА на 50% и более. Все пациенты отметили ослабление интенсивности болевого синдрома и улучшение соматического статуса. Общая выживаемость составила 18 месяцев, общая средняя продолжительность времени до прогрессирования была равна 7 месяцам.

Koutsilieris M. et al. (2004) в исследовании с участием 38 больных кастрационно-резистентным РПЖ оценивали эффективность комбинированной терапии аналогом ГнРГ, дексаметазоном и депо октреотидом (20 мг). У 23 из 38 больных (60,5%) отмечен клинический ответ (снижение ПСА на 50% и более); стабилизация (прекращение роста ПСА) и прогрессия болезни (рост ПСА) отмечены у 9 (21%) и 7 (18,4%) соответственно. У 47,7% пациентов с клиническим ответом не зарегистрировано снижения ПСА до нормального уровня. Средняя продолжительность времени до достижения ПСА исходного уровня составило 12 месяцев, средняя продолжительность времени до прогрессирования была равна 7 месяцам, общая выживаемость составила 18 месяцев [18].

Dimopoulos M.A. et al. (2004) в рандомизированном исследовании с участием 40 больных кастрационно-резистентным раком предстательной железы сравнивали эффективность полихимиотерапии (эстрамустин, этопозид) с комбинированной терапией диферелином (3,75 мг), аналогом соматостатина ланреотидом (30 мг) и дексаметазоном. Снижение ПСА на 50% и более зарегистри-

ровано у 45% и 44% пациентов соответственно ($p > 0,05$). Частичный клинический ответ на лечение имел место в 29% и 30% соответственно ($p > 0,05$). Не отмечено значимых различий в изменениях соматического статуса и интенсивности болевого синдрома. С достоверно более высокой частотой в группе, получавшей химиотерапию, отмечались проявления гематологической токсичности (80% больных). Нарушение толерантности к глюкозе чаще развивалось среди пациентов, получавших гормонотерапию (22% больных). Общая выживаемость в первой группе составила 18,8 месяца, во второй – 18 месяцев ($p > 0,05$). Общая средняя продолжительность времени до прогрессирования была равна 6 и 4 месяцам соответственно, а среди пациентов, у которых на фоне лечения отмечено снижение ПСА, – 8 и 7,7 месяцам соответственно ($p > 0,05$). Авторы полагают, что новый вид комбинированного лечения с включением аналога ГнРГ, аналога соматостатина и дексаметазона имеет эффективность, аналогичную таковой при стандартной химиотерапии, но значительно лучше переносится [19].

F. Di Siverio et al. (2003) в исследовании с участием 10 больных кастрационно-резистентным РПЖ оценивали эффективность комбинированной терапии аналогом ГнРГ, этинилэстрадиолом и ланреотидом (30 мг). У 9 из 10 больных (90%) отмечен объективный клинический ответ (снижение ПСА на 50% и более). У 3 (30%) пациентов зарегистрировано снижение ПСА до нормального уровня. Все пациенты отметили ослабление интенсивности болевого синдрома и улучшение соматического статуса [20].

C.S. Mitsiades et al. (2006) в рандомизированном исследовании с участием 38 больных кастрационно-резистентным метастатическим раком предстательной железы сравнивали эффективность зометы (группа I) с сочетанным применением депо октреотида (20 мг), дексаметазона и зометы (группа II). Все пациенты получали аналог ГнРГ. Клинический ответ на лечение (снижение ПСА на 50% и более) имел место у 13 из 20 больных (65%)

группы I. В группе II снижение ПСА не отмечено. Комбинированная терапия оказалась более эффективной [21].

Алексеев Б.Я., Русаков И.Г., Каприн А.Д., Аполихин О.И., Сивков А.В., Гафанов Р.А., Быстров С.В., Ощепков В.Н., Кешишев Н.Г. в 2010 году опубликовали исследование с участием 68 больных КРРПЖ. Оценивалась эффективность комбинации октреотида 20 мг с дексаметазоном у больных до 1-й линии химиотерапии (n=36) и больных, прогрессирующих после химиотерапии доцетакселом (n=30). Среднее количество курсов в 1-й группе – 6,8 (1-15); во 2-й группе – 5,9 (2-16). Снижение уровня ПСА >50% и >80% в 1-й группе составило соответственно 38,9% и 16,7%. Во 2-й группе 26,7% и 6,7% соответственно. Стабилизация уровня ПСА 41,7% и 53,3% соответственно в 1-й и 2-й группах лечения. Большой клинический эффект наблюдался у больных, ранее не получавших цитотоксическую терапию.

Ганов Д.И., Варламов С.А. в 2011 году опубликовали результаты терапии по аналогичной схеме 15 больным КРРПЖ. Снижение уровня ПСА отмечено в 60% случаев, стабилизация – 26,7%. Прогрессирование у 13,3% больных. Снижение градации боли отмечено у 80% больных. Общая средняя продолжительность времени до прогрессирования составила 8 мес. Следует отметить, что данный режим терапии отличают весьма удовлетворительная переносимость, отсутствие тяжелых токсических побочных эффектов. В связи с этим особенно оправдано применение данного режима у пожилых пациентов с отягощенным соматическим статусом.

Митоксантрон. Исследование CALGB 9182 1999 год

Основной схемой терапии, до публикации в 2004 г. результатов рандомизированного исследования III фазы TAX327 по сравнению доцетаксела и стандартной химиотерапии, являлась утвержденная FDA комбинация митоксантрона с преднизолоном [22].

Митоксантрон представляет собой синтетическое производное антрахинона. Механизм действия связывают с блокированием топоизомеразы II, оказывающей неспецифическое действие на клеточный цикл.

Комбинация митоксантрона с преднизолоном продемонстрировала паллиативный эффект. Было отмечено как улучшение качества жизни, так и снижение болей в ответ на лечение. Проведенное позже исследование, сравнивающее эффективность митоксантрона и преднизолона с монотерапией преднизолоном, используя основным критерием качество жизни пациентов, показало преимущество комбинированного лечения. Продолжительность улучшения качества жизни в группе митоксантрон/преднизолон составила 11-19 недель по сравнению с 3-7 в группе с преднизолоном [23].

Комбинация митоксантрон/преднизолон демонстрирует паллиативный, симптоматический эффект, снижение уровня ПСА более чем на 50% от исходного, повышает качество жизни больных, но не увеличивает выживаемость и продолжительность жизни (табл.1) [24].

Доцетаксел. Исследование TAX 327 2004 год

В настоящее время утвержденным режимом лечения является первичная химиотерапия на основе доцетаксела, относящегося к группе таксанов. Эффект таксанов реализуется через полимеризацию тубулина в стабильные микротрубочки, что ведет к нарушению нормального процесса митоза [25]. Исследования показали способность таксанов к непосредственному фосфорилированию bcl-2, что демонстрирует усиление апоптоза [26].

В 2004 году была завершена III фаза рандомизированного исследования (TAX 327), включающая анализ терапии 1006 пациентов, страдающих КРРПЖ. В исследовании было включено несколько групп: 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 –

Таблица 1. Общая характеристика рассмотренных исследований с Митоксантроном

Исследование	Режим	Количество пациентов	Паллиативный результат	Выживаемость, мес.	Среднее время до прогрессии	50% снижение ПСА
Tannok 1996	Митоксантрон 12 мг/м ² ч/з 3 нед. + Преднизолон 10 мг/сут.	80	Паллиативный ответ с химиотерапией (29% против 12%, P=.01)	НД	НД	33%
	Преднизолон 10 мг/сут.	81		НД	НД	22%
Kantoff 1999	Митоксантрон 14 мг/м ² ч/з 3 нед. + Гидрокортизон 40 мг/сут.	119	Снижение силы боли с химиотерапией (P=.03)	12,3	3,7	37,5
	Гидрокортизон 40 мг/сут.	123		12,6	2,3 (P=.02)	21,5 (P=.008)

Примечание: НД – нет данных.

Таблица 2.

Общая характеристика рассмотренных исследований монотерапии Доцетакселом

Исследование	Режим	Количество пациентов	Измеряемый ответ опухоли, %	Снижение ПСА% 50% 80%	ОВ
Picus + Shultz 1999	Доцетаксел 75 мг/м ² каждые 3 недели	35	7/25(28)	16/35(45) 7/35(20)	20 мес.
Berry 1999	Доцетаксел 36 мг/м ² Каждую неделю×6 перерыв 2 недели	61	2/6(33)	24/59(41) 16/59(27)	9,4 мес.
Friedland 1999	Доцетаксел 75 мг/м ² каждые 3 недели	16	1/6(17)	6/16(38) НД	НД
Kubler et al. 2003	Доцетаксел 75 мг/м ² каждые 3 недели	19	НД	11/19(58) 5/19(26)	НД
Ferreiro et al. 2003	Доцетаксел 40 мг/м ² каждую неделю×6 перерыв 2 недели	73	НД	41/64(68,3) 31/64(51,6)	16,2 мес.

Примечание: НД – нет данных.

доцетаксел в дозе 30 мг/м² еженедельно 5 нед. подряд с повтором на 7-й неделе (5 курсов) на фоне преднизолона 5 мг в 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. Результаты показали, 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 ПСА > 50% (45, 48 и 32% соответственно). Отмечено, что 3-недельный режим введения доцетаксела оказался более эффективным по сравнению с его еженедельным введением (табл.2) [27].

Таксаны, по данным клинических исследований, являются самым активным классом химиопрепаратов в настоящее время, при этом наблюдается хорошая переносимость режима лечения.

Из побочных явлений, вызываемых таксанами, следует отметить нейтропению, алопецию, желудочно-кишечную 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 (ЕОRTC) для снижения вероятности развития задержки жидкости рекомендует проведение 3-дневного курса премедикации кортикостероидами (Дексаметазон 8 мг два раза в сутки), начиная за день до введения доцетаксела [28].

Таким образом, основными обнадеживающими результатами применения доцетаксела при КРРПЖ являются:

- уменьшение размеров пораженных лимфоузлов, метастазов в мягких тканях и других органах;
- снижение уровня ПСА более чем на 50%;
- паллиативный эффект, включающий снижение боли, уменьшение приема анальгетиков, улучшение симптоматики, что влечет за собой повышение качества жизни пациентов.

Имеющиеся данные по доцетакселу демонстрируют его преимущество перед другими лекарственными средствами, что делает доцетаксел препаратом первой линии химиотерапии, рекомендуемым для лечения КРРПЖ [29].

Доцетаксел + Эстрамустин. Исследование SWOG 99-16 2004 год

В последнее время в терапии КРРПЖ наблюдаются тенденции к проведению комбинированной терапии. Основными комбинациями являются сочетания химиопрепаратов с гормоноцитостатиками и глюкокортикоидами.

В обзоре восемнадцати клинических исследований фазы II, проведенных среди пациентов с КРРПЖ, леченных эстрамустином, был отмечен объективный ответ порядка 19% [30]. Результаты проведенных *in vitro* и *in vivo* исследований показывают синергизм между эстрамустином и следующими препаратами: винбластин, этопозид, паклитаксел, доцетаксел [29]. Комбинации эстрамустина с нетаксановыми препаратами дают снижение уровня ПСА в 45-58%, клинический ответ – у 26-45% больных.

Исследуется возможность применения эстрамустина в комбинации с таксанами [31]. В 2004 г. на конференции ASCO были представлены результаты рандомизированного исследования III фазы (SWOG 99-16): лечение проводили 770 больным КРРПЖ по схемам: 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 недели; группа В – митоксантрон в дозе 14 мг/м² каждые 3 недели на фоне преднизолона – 5 мг 2 раза в сутки длительно. 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) [32]. Действительно, таксаны представляют собой наиболее эффективную группу лекарственных препаратов, используемых в комбинации с эстрамустином [33].

К сожалению, возможности использования этих режимов терапии ограничены ввиду того, что через 6-8 месяцев у большинства пациентов развивается рецидив заболевания. Исследование биологии КРРПЖ привело к разработке целого ряда препаратов, эффективных у пациентов с прогрессией заболевания после первичной химиотерапии на основе доцетаксела. На сегодняшний момент из появившихся в арсенале онкоурологов лекарственных средств в РФ зарегистрированы два препарата: пероральный ингибитор биосинтеза андрогенов – абиратерона ацетат, и противоопухолевый химиотерапевтический препарат из группы таксанов – кабазитаксел [34].

Лечение пациентов с прогрессирующим КРРПЖ после первичной химиотерапии на основе доцетаксела

Митоксантрон

Результаты многочисленных клинических испытаний показывают, что использование комбинации препаратов с разными механизмами действия, как правило, усиливает лечебный эффект. Но только митоксантрон был одобрен в качестве препарата, обеспечивающего паллиативное действие в случае прогрессирования заболевания после первичной химиотерапии на основе доцетаксела [35-48]. Механизм противоопухолевого действия окончательно не выяснен, однако предварительные данные указывают, что препарат встраивается между основаниями молекулы ДНК, блокируя процессы репликации и транскрипции; кроме того, митоксантрон блокирует топоизомеразу II, оказывает неспецифическое действие на клеточный цикл [49].

Использование митоксантрона во 2-й линии терапии основано на доказательствах его эффективности по отношению к частоте развития болевого синдрома и уровню качества жизни пациентов при терапии 1-й линии [50, 51]. При этом даже в терапии 1-й линии митоксантрон не обеспечивает увеличения общей выживаемости [50, 51]. Однако, несмотря на отсутствие влияния на продолжительность жизни пациентов, на сегодняшний момент в стандартах оказания медицинской помощи пациентам с РПЖ митоксантрон является единственной альтернативой повторному назначению доцетаксела в терапии 2-й линии. Активное изучение более эффективных альтернатив привело к тому, что в качестве возможных вариантов проведения 2-й линии терапии у пациентов с КРРПЖ Европейской Ассоциацией Урологов рекомендуется целый ряд препаратов; в их числе уже зарегистрированные в РФ кабазитаксел и абиратерона ацетат [36]. Выводы о клинической эффективности и безопасности применения митоксантрона, абиратерона ацетата и кабазитаксела у пациентов с КРРПЖ с прогрессированием после первичной химиотерапии на основе доцетаксела были сделаны на основе анализа результатов рандомизированных клинических испытаний [52-57].

Кабазитаксел. Исследование TROPIC 2010 год

Поскольку наилучшие результаты при цитотоксическом лечении КРРПЖ были получены при использовании таксанов, проводились исследования по линии усовершенствования и оптимизации химических агентов этой группы химиопрепаратов. Был синтезирован препарат новой генерации таксанов – кабазитаксел.

Кабазитаксел – это противоопухолевый препарат, действующий за счет нарушения сети микротрубочек в клетках. Кабазитаксел связывается с тубулином и обеспечивает сборку тубулина в микротрубочки, одновременно подавляя их распад. Это приводит к стабилизации микротрубочек. Кабазитаксел показал широкий спектр противоопухолевой активности в отношении солидных опухолей поздних стадий у мышей. Препарат эффективен при лечении опухолей, нечувствительных к доцетакселу.

Новые результаты исследования III фазы TROPIC препарата кабазитаксел в комбинации с преднизолоном по сравнению с митоксантроном в комбинации с преднизолоном в лечении КРРПЖ, после терапии доцетакселом, были представлены во время симпозиума по заболеваниям мочеполовой системы в рамках конгресса Американского общества клинических онкологов (ASCO) 2010 г. Данное многоцентровое рандомизированное регистрационное исследование III фазы проводилось с участием 755 пациентов с КРРПЖ, у которых было выявлено прогрессирование заболевания после химиотерапии на основе доцетаксела.

Пациентов рандомизированно распределяли в группы получавших кабазитаксел в комбинации с преднизолоном/преднизолоном или митоксантрон с преднизолоном/преднизолоном (378 и 377 пациентов соответственно) в течение максимум 10 циклов. Основным критерием оценки эффективности была общая выживаемость. Дополнительными критериями оценки эффективности были выживаемость без прогрессирования, уровень ответа со стороны опухоли, прогрессирование опухоли, ответ со стороны простатспецифического антигена (ПСА), прогрессирование ПСА, уменьшение болевого синдрома и прогрессирование боли. Прогрессирование болезни определяли как прогрессирование опухоли, прогрессирование ПСА или прогрессирование болевого синдрома. Другими дополнительными критериями оценки в исследовании были общая безопасность кабазитаксела в комбинации с преднизолоном, фармакокинетика кабазитаксела и его метаболита в данной популяции пациентов, а также воздействие преднизона на фармакокинетику кабазитаксела.

Результаты исследования TROPIC показали, что комбинация кабазитаксела с преднизолоном приводила к снижению риска летального исхода на 30% [OR=0,70 (95% ДИ: 0,59-0,83); P<0,0001], медиана общей выживаемости составила 15,1 месяцев по сравнению с 12,7 месяцами в группе пациентов, получавших комбинированную терапию препаратом митоксантрон. Кроме того, у пациен-

Таблица 3.

Общая характеристика рассмотренных исследований

Исследование	Выборка	Препарат	Препарат сравнения	Характеристика пациентов, критерии включения/исключения
Абиратерона ацетат во 2-й линии терапии				
COU-AA-301 2011 [34] Дизайн: РКИ	1195, много-центровая	Абиратерона ацетат 1 г в день (4 таблетки) и преднизолон 5 мг 2 раза в день, цикл 28 дней (n=797)	Плацебо (4 таблетки) и преднизолон 5 мг 2 раза в день, цикл 28 дней (n=398)	Средний возраст 69 лет 89% пациентов имели балл по шкале ECOG от 0 до 1 89% пациентов имели метастазы в костной ткани 70% пациентов прошли 1 режим предшествующей химиотерапии, а 30% - 2 режима
Митоксантрон и кабазитаксел во 2-й линии терапии				
TROPIC 2010 [39] Дизайн: РКИ	755, много-центровая	Митоксантрон 12 мг/м ² в/в в течение 15-30 мин в первый день 21-дневного цикла и преднизолон 10 мг в день (n=377)	Кабазитаксел 25 мг/м ² в/в в течение 1 часа в первый день 21-дневного цикла и преднизолон 10 мг в день (n=378)	Средний возраст 67,5 лет 92% пациентов имели балл по шкале ECOG от 0 до 1 83% пациентов имели метастазы в костной ткани 85% пациентов прошли 1 режим предшествующей химиотерапии доцетакселом, а 13% - 2 режима

Примечание: Для обзора были отобраны клинические исследования, удовлетворяющие следующим критериям: наличие у исследования дизайна РКИ; препараты применяли во 2-й линии химиотерапии у пациентов с КРРПЖ с прогрессированием во время или после терапии доцетакселом; для оценки эффективности использовали показатель общей выживаемости или время до маркерного прогрессирования (повышения уровня ПСА в крови); для оценки безопасности определяли частоту возникновения побочных эффектов ≥ 3 степени тяжести.

тов, получавших кабазитаксел в рамках комбинированной терапии, был значительно выше уровень ответа со стороны опухоли по оценке исследователя (14,4% [95% ДИ: 9,6-19,3; $P < 0,001$]), по сравнению с пациентами, получавшими комбинированную терапию на основе митоксантрона (4,4% [95% ДИ: 1,6-7,2; $P < 0,001$]) (табл.3).

В исследовании TROPIC наиболее частыми ($\geq 10\%$) нежелательными явлениями 1-4 степени были анемия, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, диарея, слабость, тошнота, рвота, запоры, астения, боль в животе, гематурия, боль в спине, анорексия, периферическая нейропатия, гипертермия, одышка, диспепсия, кашель, артралгия и алопеция. Самыми частыми ($\geq 5\%$) нежелательными явлениями 3-4 степени у пациентов, получавших кабазитаксел, были нейтропения, лейкопения, анемия, фебрильная нейтропения, диарея, слабость и астения. Прекращение терапии в связи с развитием нежелательных явлений произошло у 18% пациентов, получавших кабазитаксел, и у 8% больных, получавших митоксантрон. Самыми распространенными нежелательными явлениями, приводившими к необходимости прекращения лечения в группе получавших препарат кабазитаксел, были нейтропения и почечная недостаточность. Летальные исходы по любой причине, за исключением прогрессирования болезни, в течение 30 дней с момента приема последней дозы исследуемого препарата, отмечены у 18 (5%) пациентов из группы получавших кабазитаксел и у 3 пациентов (менее 1%) получавших митоксантрон. Самыми распространенными нежелательными

явлениями, приведшими к летальному исходу, были инфекции (n=5) и почечная недостаточность (n=4). Один летальный исход произошел вследствие обезвоживания и нарушения электролитного баланса, связанного с диареей [57, 59].

Абиратерона ацетат. Исследование (COU-AA-301) 2011 год

Известно, что биосинтез экстрагонадных андрогенов может способствовать прогрессии кастрационно-рефрактерного рака предстательной железы. В Европе и США для лечения пациентов с метастатическим КРРПЖ после химиотерапии в 2011 году зарегистрирован препарат нового класса абиратерона ацетат, который показал эффективность в исследованиях I-III фаз. В настоящем исследовании проведена оценка влияния абиратерона ацетата (селективного ингибитора биосинтеза андрогенов, блокирующего цитохром P450) на общую выживаемость больных метастатическим КРРПЖ, ранее получавших химиотерапию доцетакселом. Являясь специфическим ингибитором CYP17 (P450c17) 17-альфа-гидроксилазы/17,20-лиазы, абиратерон подавляет синтез тестостерона на всех уровнях, а именно в яичках, надпочечниках и непосредственно в опухолевых клетках. Это пероральный препарат, рекомендуемая дозировка которого составляет 1000 мг 1 раз в сутки [60].

Недавно были получены результаты клинического многоцентрового, рандомизированного, плацебо-контролируемого, двойного слепого исследования (COU-AA-301) III

Таблица 4.
Критерии эффективности терапии

Критерии эффективности	Абиратерона ацетат + преднизолон	Плацебо + преднизолон	Кабазитаксел + преднизолон	Митоксантрон + преднизолон
Общая выживаемость, медиана [95% ДИ], месяцы	15,8 (14,8-17,0)*	11,2 (10,4-13,1)*	15,1 (14,1-16,3)	12,7 (11,6-13,7)
ОЧ для общей выживаемости [95% ДИ]	0,74 [0,64-0,86]* P<0.0001		0,72 [0,61-0,84]** P<0.0001	
Время до маркерного прогрессирования (повышение уровня ПСА), медиана [95% ДИ], месяцы	10,2	6,6	6,4 (2,2-10,1)	3,1 (0,9-9,1)
ОР для времени до маркерного прогрессирования [95% ДИ]	0,58 [0,46-0,73] P<0.001		0,75 [0,63-0,90] P=0.001	

Примечание:

*результаты последующего анализа общей выживаемости для абиратерона, представленные на конференции European Multidisciplinary Cancer Congress ECCO 2011 и в отчете FDA [34, 42];

**результаты последующего анализа общей выживаемости для кабазитаксела [41].

ОР (Отношение рисков, Hazard Ratio) <1 указывает на преимущество абиратерона/кабазитаксела перед плацебо/митоксантроном.

фазы применения комбинации абиратерона и преднизона у пациентов с КРРПЖ (n = 1195) после терапии доцетаксолом. Пациенты были рандомизированы в соотношении 2:1 на получавших абиратерона ацетат (n = 797) (в дозе 1000 мг/сут) и преднизон (в дозе 5 мг 2 раза/сут) и на получавших плацебо и преднизон (5 мг 2 раза/сут) (n = 398). У 67% мужчин до включения в исследование имелись радиологические признаки прогрессии РПЖ. Медиана периода наблюдения составила 12,8 мес. Лечение проводилось до возникновения прогрессирования.

При среднем сроке наблюдения 12,8 мес. общая выживаемость оказалась достоверно выше при приеме абиратерона по сравнению с плацебо (14,8 мес. и 10,9 мес. соответственно; HR 0,65; 95% CI 0,54-0,77; p < 0,001). Ряд других параметров также свидетельствовал о преимуществах терапии абиратероном относительно плацебо: время до прогрессии уровня общего ПСА (10,2 мес. и 6,6 мес.; p < 0,001), выживаемость без признаков прогрессии болезни (5,6 мес. и 3,6 мес.; p < 0,001), а также снижение значения ПСА на фоне лечения (29 % и 6 %; p < 0,001) (табл.4).

Побочные эффекты были преимущественно обусловлены минералокортикоидной активностью препарата и представлены гипокалиемией (17%), гипертензией (10%) и задержкой жидкости (31%). Побочные эффекты, связанные с влиянием на выработку гормонов надпочечников (задержка жидкости в организме, гипертензия, гипокалиемия), чаще отмечались при приеме абиратерона в сочетании с преднизолоном, чем плацебо с преднизолоном (55% и 43% соответственно; p < 0,001). Также наблюдались случаи изменения активности печеночных ферментов (10%) и нежелательные явления со стороны сердечно-сосудистой системы (13%). При применении абиратерона ацетата не было отмечено побочных эффектов, характерных для терапии цитотоксическими

препаратами или гормональной терапии. 20 августа 2010 г. на основании полученных в исследовании данных о высокой эффективности и безопасности абиратерона ацетата и увеличении медианы общей выживаемости пациентов Независимый комитет по мониторингу данных (Independent Data-Monitoring Committee) рекомендовал перевести пациентов, получавших преднизон в комбинации с плацебо, в группу лечения абиратерона ацетата в комбинации с преднизолоном [52].

Абиратерон показал эффективность в исследованиях I-II фаз для пациентов с КРРПЖ, ранее не получавших химиотерапию. Сорок два пациента получали абиратерон в дозировке 1000 мг/сут. Уровень ПСА снизился более чем на 50% у 28 (67%) пациентов и более чем на 90% у 8 (19%). Медиана времени до ПСА-прогрессирования составила 225 дней (95% ДИ 162-287 дней). Преимущественно наблюдались нежелательные явления I и II степени. Побочные эффекты III степени были представлены гипертензией и гипокалиемией (в 12% и 6% случаев соответственно).

Сейчас заканчивается исследование III фазы для пациентов с КРРПЖ, ранее не получавших химиотерапию. Это исследование COU-AA-302 применения комбинации абиратерона (в дозе 1000 мг/сут) и преднизона (в дозе по 5 мг 2 раза/сут) по сравнению с комбинацией плацебо и преднизона (в дозе по 5 мг 2 раза/сут); в исследовании включены около 1000 пациентов [58].

Важно отметить, что абиратерон является первым ингибитором синтеза андрогенов, который продемонстрировал достоверное увеличение общей выживаемости, обладает хорошей переносимостью, уменьшает болевой синдром и количество костных осложнений. Необходимы отдаленные результаты наблюдений для оценки возможных сердечно-сосудистых и метаболических осложнений.

Таблица 5.

НЯ	Критерии безопасности терапии: частота нежелательных явлений ≥ 3 степени тяжести, %			
	COU-AA-301 (2011)		TROPIC (2010)	
	Абиратерон + преднизолон	Плацебо + преднизолон	Кабазитаксел + преднизолон	Митоксантрон + преднизолон
Анемия	7	7	11	5
Тромбоцитопения	1	1	4	2
Нейтропения	0	0	82	58

Таким образом, андрогены остаются основным фактором прогрессии опухоли при КРПЖ. Опухолевые клетки генерируют «приспособительные механизмы» для продолжения злокачественного роста даже при кастрационном уровне тестостерона. Даже минимальные концентрации андрогенов могут провоцировать рост опухоли. Подавление синтеза андрогенов до минимально возможного уровня является необходимым условием лечения КРПЖ.

До недавнего времени у больных РПЖ, прогрессирующим на фоне химиотерапии, гормональное лечение применялось редко. Результаты настоящего исследования свидетельствуют о сохраняющейся роли стимуляции андрогеновых рецепторов в патогенезе прогрессии РПЖ, что диктует необходимость изучения новых видов гормональной терапии в этой стадии заболевания. Известные препараты для гормонотерапии 2-й линии (например, кетоконазол и аминоглутетимид) в отличие от абиратерона не обеспечивают улучшения общей выживаемости пациентов и имеют более выраженные побочные эффекты. Интересным также представляется тот факт, что концентрация андрогенов в крови при лечении абиратероном снижается до 1-2 нг/дл, что теоретически позволяет думать о возможной переоценке так называемого кастрационного уровня тестостерона [52, 58].

По результатам исследования TROPIC медиана общей выживаемости и медиана времени до маркерного прогрессирования были статистически значимо выше при терапии кабазитакселем по сравнению с митоксантроном – 15,1 и 12,7 месяцев, 6,4 и 3,1 месяцев соответственно (табл.4).

По результатам исследования (COU-AA-301) медиана общей выживаемости и медиана времени до маркерного прогрессирования были статистически значимо выше при терапии абиратероном по сравнению с плацебо – 15,8 и 11,2 месяцев, 10,2 и 6,6 месяцев соответственно.

На сегодняшний момент нет рандомизированных клинических исследований прямого сравнения эффективности абиратерона ацетата с митоксантроном и с кабазитакселем.

Сроки назначения терапии 2-й линии у пациентов с КРПЖ могут варьировать в зависимости от состояния пациента. Для инъекционных препаратов наиболее оптимальным вариантом, улучшающим показатели выживаемости, является 3-недельная схема введения; абиратерона ацетат, как препарат для перорального приема, применяется ежедневно. Препараты 2-й линии применяются в сочетании с преднизолоном, назначаемым по 10 мг в сутки.

Наиболее часто возникающими нежелательными явлениями (НЯ) 3-4 ст., вызванными применением кабазитаксела и митоксантрона во 2-й линии терапии, являются гематологические побочные эффекты: нейтропения (кабазитаксел – 82%, митоксантрон – 58%), лейкопения (кабазитаксел – 68%, митоксантрон – 42%) и анемия (кабазитаксел – 11%, митоксантрон – 5%) [39]. Применение абиратерона ацетата во 2-й линии терапии не вызывает таких гематологических реакций, как нейтропения и лейкопения, в связи с отличным от кабазитаксела и митоксантрона механизмом действия. При приеме абиратерона ацетата у незначительной части пациентов возникают НЯ 3 и 4 ст., связанные с повышением уровня минералокортикостероидов: гипокалиемия (4% в группе абиратерона, 1% в группе плацебо), гипертензия (1% в группе абиратерона, 0% в группе плацебо), нарушение сердечной функции (4% в группе абиратерона, 2% в группе плацебо) (табл.5) [52].

В отличие от абиратерона ацетата химиотерапевтическое лечение на основе кабазитаксела и митоксантрона требует дополнительного ежемесячного назначения бифосфонатов для ингибирования резорбции костной ткани, снижения или полного купирования болевого синдрома. С клинической точки зрения использование митоксантрона менее эффективно в сравнении с альтернативными сценариями проведения 2-й линии терапии у пациентов с КРПЖ на основе абиратерона ацетата или кабазитаксела по показателям общей выживаемости и длительности периода до прогрессирования.

Заключение

1. Комбинация митоксантрон/преднизолон демонстрирует паллиативный, симптоматический эффект, повышает качество жизни больных, но не увеличивает выживаемость и продолжительность жизни.

2. Можно отметить, что при КРПЖ стандартная андрогенная абляция вместе с аналогами соматостатина и дексаметазоном имеет приемлемый профиль переносимости и позволяет достичь объективного и паллиативного эффектов более чем в 50% случаев.

3. Имеющиеся данные по доцетакселу демонстрируют его преимущество перед другими лекарственными средствами, что делает доцетаксел препаратом первой линии химиотерапии, рекомендуемым для лечения КРПЖ.

4. Имеется достоверное улучшение отдаленных результатов лечения у больных, получавших терапию доцетакселем в комбинации с эстрамустином. Действительно, таксаны представляют собой наиболее эффективную

группу лекарственных препаратов, используемых в комбинации с эстрамустином.

5. На сегодняшний момент не существует стандартного подхода к терапии пациентов с прогрессирующим КРРПЖ после первичной химиотерапии на основе доцетаксела.

6. В качестве препарата, обеспечивающего паллиативное действие в случае прогрессирования заболевания после первичной химиотерапии на основе доцетаксела, используется митоксантрон.

7. В РФ из рекомендуемых Европейской Ассоциацией Урологов в качестве препаратов выбора при проведении 2-й линии терапии на данный момент зарегистрированы абиратерона ацетат и кабазитаксел:

- клиническая эффективность кабазитаксела (в частности по показателям общей выживаемости и времени

до маркерного прогрессирования) статистически значимо выше таковой митоксантрона;

- медиана общей выживаемости и времени до маркерного прогрессирования при терапии абиратероном статистически значимо выше по сравнению с плацебо;

- использование плацебо-контроля вместо активного препарата затрудняет проведение сравнения эффективности абиратерона ацетата с другими вариантами лечения, доступными в настоящий момент;

- использование терапии на основе кабазитаксела и митоксантрона приводит к значительно более частому возникновению нежелательных явлений 3-4 ст. (в основном гематологических) по сравнению с использованием абиратерона ацетата.

Список литературы

1. Boyle P, Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe 2004 // *Ann. Oncol.* – 2005, Mar. – Vol.16(3) . – P.481-488.
2. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Murray T, Thun MJ. Cancer statistics. – 2008 CA // *Cancer J. Clin.* – 2008, Mar. – Vol.58(2) . – P.71-96.
3. Gronberg E. Prostate cancer epidemiology // *THE LANCET.* – Vol.361, March 8. – 2003.
4. Хансон К.П., Имянитов Е.Н. Эпидемиология и биология рака предстательной железы // *Практическая онкология.* – 2001. – №2. – С.3-7.
5. Бюллетень Российского центра информационных технологий и эпидемиологических исследований в области онкологии «Злокачественные новообразования в России в 2009 году» / Под ред. В.И.Чиссова, В.В.Старинского, Г.В.Петровой. – М., 2011.
6. Бюллетень Российского центра информационных технологий и эпидемиологических исследований в области онкологии «Состояние онкологической помощи населению России в 2009 году» / Под ред. В.И.Чиссова, В.В.Старинского, Г.В.Петровой. – М., 2010.
7. Чиссов В.И., Русаков И.Г. Заболеваемость раком, предстательной железы в Российской Федерации // *Экспериментальная и клиническая урология.* – 2011. – №2-3.
8. Матвеев Б.Л., Бухаркин Б.В., Калинин С.А. Лечение гормонорезистентного рака предстательной железы / Материалы конференции «Онкологическая урология от научных исследований к клинической практике (современные возможности лечения опухолей предстательной железы, мочевого пузыря и почки)». – 2004. – С.28-31.
9. Abrahamson Per-Anders. Revolutions in the management of hormone-refractory prostate cancer // *European Urology Supplements.* – 2003. – Vol.2. – P.1-2.
10. Crawford DE, Rosenblum M, Zloda AM, et al. Overview: hormone-refractory prostate Cancer // *Urology.* – 1999. – Vol.54 (6A Suppl). – P.1-7.
11. Mitsiades N, Schultz N, Taylor BS, Hieronymus, Satagopan H, Scardino J.P. et al. Prostate Cancer Genome Project Group. Increased expression of androgen receptor (AR) and enzymes involved in androgen synthesis in metastatic prostate cancer: Targets for novel personalized therapies // *J. Clin. Oncol.* – 27, 15s. – 2009 (suppl, abstract #5002).
12. Montgomery RB, Mostagbel EA, Vessella R, Hess DL, Kalborn TP, Higano CS. et al. Maintenance of intratumoral androgens in metastatic prostate cancer: a mechanism for castration-resistant tumor growth // *Cancer. Res.* – 2008, Jun. – Vol.68(11) . – P.4447-4454.
13. Stanbrough M, Bubley GJ, Ross K, Golub TR, Rubm MA, Penning TM. et al. Increased expression of genes converting adrenal androgens to testosterone in androgen-independent prostate cancer // *Cancer. Res.* – 2006, Mar. – Vol.66(5) . – P.2815-2825.