

А.А. ГРИЦКЕВИЧ¹, к.м.н., С.В. МИШУГИН², к.м.н., И.Г. РУСАКОВ³, д.м.н., профессор

¹ Научно-исследовательский институт им. А.В. Вишневого Минздрава России

² Городская больница им. Д.Д. Плетнева Департамента здравоохранения г. Москвы

³ Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского радиологического центра Минздрава России

ВОЗМОЖНОСТИ КОМБИНАЦИИ ДОЦЕТАКСЕЛА С АНДРОГЕННОЙ ДЕПРИВАЦИЕЙ

ПРИ ИНИЦИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ГОРМОНОЧУВСТВИТЕЛЬНОГО РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Андрогенная депривационная терапия (АДТ) используется в лечении метастатического рака предстательной железы (РПЖ) со времени первого описания его гормональной зависимости в 1941 г. После получения результатов исследования TAX 327 в 2004 г. препарат из группы таксанов – доцетаксел стал основным цитостатическим агентом в лечении кастрационно-резистентного рака предстательной железы (КРРПЖ). В недавно опубликованном исследовании CHAARTED было впервые показано, что комбинация АДТ с доцетакселом у мужчин с гормоночувствительным метастатическим РПЖ (ГЧРПЖ) показала преимущество в общей выживаемости (ОВ) на 13,6 месяцев по сравнению с самостоятельной АДТ. Подобные результаты получены в исследовании STAMPEDE у мужчин с местно-распространенным и метастатическим РПЖ с инициальной длительной АДТ. Комбинация шести курсов доцетаксела с АДТ у мужчин, начинающих долгосрочную АДТ, продемонстрировала аналогичное преимущество ОВ по сравнению со стандартной АДТ на 10 месяцев. Основываясь на достоверности полученных результатов лечения новым сочетанием цитостатического и гормональных препаратов, доцетаксел в дополнение к АДТ следует рассматривать как базовую инициальную терапию для мужчин с впервые выявленным гормоночувствительным РПЖ, что отражено в практических рекомендациях по лекарственному лечению злокачественных опухолей (RUSSCO) 2016 г. и рекомендациях Европейской ассоциации урологов 2017 г.

Ключевые слова: доцетаксел, гормоночувствительный рак предстательной железы, таксаны, метастатический рак предстательной железы.

A.A. GRITSKEVICH¹, PhD in medicine, S.V. MISHUGIN², PhD in medicine, I.G. Rusakov³, MD, Prof.

¹Vishnevsky Scientific and Research Institute of the Ministry of Health of Russia

² Pletnev Municipal Hospital of the Moscow Healthcare Department

³ Herzen Moscow Scientific Oncologic Institute -Affiliate of the National Medical Research Centre of the Ministry of Health of Russia

POSSIBILITIES OF A COMBINATION OF DOCETAXEL WITH ANDROGEN DEPRIVATION IN INITIAL THERAPY OF HORMONE-SENSITIVE PROSTATE CANCER

Androgen deprivation therapy (ADT) is used in the treatment of prostate cancer metastatic cancer (PC) since the first description of its hormone dependence in 1941. After receiving the results of a TAX 327 study in 2004, the drug from the taxanes - docetaxel became the main cytostatic agent in the treatment of the castration resistant prostate cancer (CRPC). In a recently published study CHAARTED it was shown for the first time that the combination of ADT with docetaxel in men with hormone-sensitive metastatic prostate cancer (HSMPC) showed the advantage in the total survival rate by 13.6 months compared to the independent ADT. Similar results were obtained in the STAMPEDE study of men with local-distributed and metastatic PC with initial long ADT. A combination of six docetaxel courses with ADT in men starting long-term ADT demonstrated the same advantage by the survival rate parameter compared to the standard ADT by 10 months. Based on the reliability of the treatment results obtained by a new combination of a cytostatic and hormonal product, docetaxel in addition to ADT should be regarded as the basic initial therapy for men with the first identified hormone-sensitive PC, as reflected in the practical recommendations on the treatment of malignant tumours (RUSSCO) 2016 and the recommendations of the European Association of Urologists, 2017.

Keywords: docetaxel, hormone-sensitive prostate cancer, taxanes, prostate gland metastatic cancer.

ВВЕДЕНИЕ

Рак предстательной железы (РПЖ) сегодня считается одной из самых серьезных медицинских проблем среди мужского населения. Ежегодно в мире РПЖ диагностируется у 900 000 мужчин, что в структуре онкологической заболеваемости мужчин составляет 9,2% (14,5% в развитых странах и 4,6% – в развивающихся). В связи с этим

проблемы лечения опухолей предстательной железы приобретают не только медицинское, но и социальное значение.

В России РПЖ является одним из наиболее распространенных онкологических заболеваний у мужчин, занимающая второе место после опухолей легких. Доля РПЖ в структуре онкозаболеваний составляет 14,4%. Стандартизированный показатель заболеваемости в 2015 г. соста-

вил 40 на 100 тыс. мужчин. В РФ число мужчин, заболевших РПЖ в 2015 г., составило 38 812, тогда как в 2005 г. было выявлено 16 861. При этом рост заболеваемости за последние 10 лет составил +105,7%. Важно отметить, что при общем снижении смертности от всех онкозаболеваний смертность от рака простаты растет (в 2005 г. – 8 192, а в 2015 г. – уже 11 987 случаев). Несмотря на значительное увеличение числа больных с ранними формами заболевания, 45% пациентов на период выявления заболевания имеют местно-распространенные и метастатические формы, в лечении которых показана андрогенная депривация [1].

ДОЦЕТАКСЕЛ В ЛЕЧЕНИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО КАСТРАЦИОННО-РЕЗИСТЕНТНОГО РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Доцетаксел доступен уже более 10 лет для лечения метастатической кастрации при КРРПЖ [2, 3]. Преимущество в ОВ, полученное в ключевом исследовании TAX 327, при сравнении доцетаксела с преднизолоном и митоксантроном с преднизолоном, составило в конечном итоге 2,9 месяца [4]. Терапия доцетакселом показала улучшение качества жизни больных за счет снижения грейда боли и уменьшения симптомов по сравнению с митоксантроном. Клинический эффект был настолько очевиден, что доцетаксел был внесен в схему первой линии цитотоксической терапии. С появлением новых пероральных ингибиторов андрогенных рецепторов (АР), абиратерона и энзалутамида доцетаксел все чаще позиционируется как вторая или даже третья линия терапии после этих антиандрогенов. Преимущество в выживаемости при последовательном лечении, полученное при терапии первой или второй линии, может быть весьма различным. Этот интерес вызван увеличением данных как доклинических, так и клинических исследований, свидетельствующих о снижении эффективности доцетаксела при использовании после новой АР-направленной терапии [5–7]. Раннее использование доцетаксела до назначения АР-направленной терапии могло, таким образом, продемонстрировать новые возможности в лечении метастатического рака предстательной железы.

ДОЦЕТАКСЕЛ В ЛЕЧЕНИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО ГОРМОНОЧУВСТВИТЕЛЬНОГО РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

АДТ использовалась для лечения метастатического рака предстательной железы с момента первого описания ее гормональной зависимости в 1941 г. [2]. Несмотря на то что это стандартное лечение для метастатического РПЖ, прогрессирование заболевания в конечном итоге становится неизбежным. Гипотеза о том, что субпопуляция клеток РПЖ может быть АР-негативной и, следовательно, устойчивой к АДТ с самого начала, была обоснована для комбинирования АДТ с доцетакселом у мужчин с мГЧРПЖ. В исследовании CHAARTED 790 мужчин с мГЧРПЖ были рандомизированы в две группы лечения:

шесть циклов доцетаксела с АДТ в сравнении с самостоятельной АДТ [8]. Мужчины стратифицировались в зависимости от болезни с большим и малым объемом метастатического поражения: этот большой объем включал в себя наличие висцеральных метастазов или ≥ 4 костных поражений с ≥ 1 за пределами тел позвонков и таза. Медиана ОВ составила 57,6 месяцев для больных, получавших доцетаксел с АДТ, против 44 месяцев с самостоятельной АДТ (на 13,6 месяца больше, ОР 0,61, 95% ДИ, 0,47–0,80, $p < 0,001$). У мужчин с более распространенным метастазированием эффект комбинированной терапии был еще более выраженным, при этом преимущество ОВ составило 17 месяцев (49 против 32 месяцев, ОР 0,60; 95% ДИ 0,45–0,81, $p < 0,001$).

STAMPEDE – многоэтапное исследование, в которое вошли как метастатические, так и неметастатические формы РПЖ [9]. В интересующем нас отчете исследования STAMPEDE отражены результаты четырех групп сравнения, включая стандарт лечения (АДТ, АДТ и лучевая терапия), АДТ с доцетакселом, АДТ с золедроновой кислотой и АДТ с доцетакселом и с золедроновой кислотой [9].

В России РПЖ является одним из наиболее распространенных онкологических заболеваний у мужчин, занимая второе место после опухолей легких

Доцетаксел вводили в виде шести циклов по 75 мг/м² кожного покрова каждые 3 недели с преднизолоном в дозе 10 мг ежедневно. У 61% больных имелось метастатическое поражение на момент включения в исследование, тогда как у 15% из них выявлялось поражение лимфоузлов и у 24% – локально распространенное заболевание высокого риска (Т3/4, ПСА > 40 нг/мл или индекс Глисона 8-10). Исследование STAMPEDE продемонстрировало, что доцетаксел в комбинации с АДТ улучшает ОВ на 10 месяцев по сравнению с одной только АДТ (ОР 0,78, 95% ДИ 0,66–0,93, $p = 0,006$). Для пациентов с метастазами преимущество ОВ составило 15 месяцев для доцетаксела с АДТ по сравнению с самостоятельной АДТ (ОР 0,76; 95% ДИ; 0,62–0,92, $p = 0,005$). У пациентов с неметастатическими формами РПЖ медиана ОВ еще не достигнута и статистическая значимость не может быть продемонстрирована.

ОБСУЖДЕНИЕ

В двух крупных рандомизированных исследованиях показано статистически значимое преимущество ОВ за счет добавления доцетаксела к стандартной АДТ у мужчин с мГЧРПЖ [8–9]. Величина ОВ при метастатических формах в исследованиях CHAARTED и STAMPEDE заслуживает внимания (13,6 и 15 месяцев соответственно) и значительно больше, чем при использовании химиотерапевтических или новых гормональных агентов в условиях мКРРПЖ. Метаанализ имеющихся данных, также включающий небольшое исследование Genitourinary Tumor



МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ online

- актуальные новости о разных разделах медицины
- интересные события и открытия в России и в мире
- анонсы журнала «Медицинский совет»
- инфографика
- заметки в помощь практикующим врачам
- история науки и медицины



Наша группа в «Фейсбуке»
facebook.com/medicalboard



Наша группа в «ВКонтакте»
vk.com/med_sovetpro

Group (GETUG-15), которое показало подобную тенденцию, но не достигло статистической значимости, сообщается Vale et al. [10]. Метаанализ показал, что при медиане наблюдения 4 года комбинация доцетаксела и АДТ у больных с мГЧРПЖ позволило увеличить выживаемость на 9%. Следовательно, эти результаты следует рассматривать как изменение стратегии в рутинном лечении больных РПЖ. Больным с впервые выявленным мРЧРПЖ, которым не противопоказана цитостатическая терапия, должна быть предложена терапия доцетакселом (6 циклов) в дополнение к АДТ.

Однако некоторые вопросы остаются нерешенными. Какие пациенты точно получают пользу от шести циклов доцетаксела? Должен ли доцетаксел вводиться с преднизолоном или без него? И каково оправдание пользы, применения доцетаксела на ранних этапах лечения РПЖ?

Исследование CHAARTED стратифицировано для лечения болезни с высоким и низким объемом метастатического распространения и показало статистически значимое преимущество ОВ в подгруппе с большим объемом. Для мужчин с малым распространением метастазов количество событий было слишком мало на момент составления результатов лечения, и поэтому ожидается более продолжительное наблюдение. С другой стороны, исследование STAMPEDE не акцентировалось именно на больных с большим метастатическим поражением и продемонстрировало клиническую пользу для всей популяции больных. Эти данные в сочетании с результатами метаанализа, включающего пациентов с малым объемом метастазов, демонстрируют, что доцетаксел с АДТ следует рассматривать как первую линию терапии у всех больных мужчин с мГЧРПЖ независимо от распространенности.

Принимая во внимание, что имеется неоспоримый клинический эффект у больных с метастазами, более длительное наблюдение будет необходимо для того, чтобы делать выводы для неметастатических пациентов. Кроме того, подавляющее большинство мужчин, включенных в исследования STAMPEDE и CHAARTED, были с впервые выявленным метастатическим РПЖ, и практически отсутствует информация об использовании доцетаксела у мужчин, ранее лечившихся по поводу локализованного РПЖ. Таким образом, на сегодняшний день схема доцетаксел с АДТ рекомендована для применения с вновь выявленным мГЧРПЖ. Тем не менее для тех больных, у которых генерализация заболевания происходит через несколько месяцев после радикального лечения локализованных форм РПЖ, а истинная распространенность заболевания может быть исходно недооценена, решения в отношении лечения должны быть индивидуализированы и взвешены в условиях междисциплинарного подхода в стратегии лечения больного.

Причины, которые лежат в основе большего клинического эффекта благодаря использованию шести циклов доцетаксела и АДТ по сравнению с самостоятельной АДТ, можно искать в ранней гибели устойчивых к гормонам клеточных клонов, как ранее было предложено Sweeney et al. [8]. Альтернативное или дополнительное объяснение может заключаться в разной фармакокинетики доце-

таксела. Случаи фебрильной нейтропении в исследовании TAX 327 составили 2,7%, тогда как во всех трех исследованиях мГЧРПЖ колебались от 6 до 12%. Эти данные могут предполагать различное воздействие доцетаксела при мКРРПЖ по сравнению с пациентами с мГЧРПЖ. Franke et al. показал, что клиренс доцетаксела зависит от состояния кастрации [11]. В его исследовании клиренс доцетаксела был увеличен на 100% в кастрированном состоянии мужчин по сравнению с некастрированными мужчинами, что привело к значительно более высокой площади под кривой.

Причины, которые лежат в основе большего клинического эффекта благодаря использованию шести циклов доцетаксела и АДТ по сравнению с самостоятельной АДТ, можно искать в ранней гибели устойчивых к гормонам клеточных клонов, как ранее было предложено Sweeney et al.

Стероиды являются индукторами СYP3A4 и поэтому могут влиять на фармакокинетику таксана. В недавнем датском исследовании было высказано предположение о повышении частоты фебрильной нейтропении у пациентов, получавших только доцетаксел по сравнению с доцетакселем с преднизолоном [12]. В исследовании CHAARTED доцетаксел вводился без преднизолона. Тем не менее, STAMPEDE дало аналогичное преимущество в выживаемости, которое наблюдалось у CHAARTED, даже при том, что доцетаксел вводился совместно с преднизолоном. Несмотря на то, что преднизолон может повлиять на клиренс доцетаксела и снизить его уровень, добавле-

ние преднизолона явно повышает эффективность цитостатической терапии. Недавно опубликованное исследование схемы «ортеронел с преднизолоном» в сравнении с преднизолоном у лиц, не получавших химиотерапию с мКРРПЖ, показало 28%-ный положительный ПСА-ответ и 25%-ное изменение уровня циркулирующих опухолевых клеток через 12 недель у больных, получавших только преднизолон [13]. Учитывая эти данные, рекомендуется совместное применение доцетаксела с преднизолоном.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Улучшение выживаемости, полученное с применением доцетаксела у больных с мГЧРПЖ, является последовательной и наиболее выгодной тактикой, чем при использовании только в условиях кастрационной резистентности.
2. Шесть циклов доцетаксела со стандартной АДТ должны стать новым стандартом лечения у мужчин с впервые диагностированным метастатическим раком предстательной железы.
3. Несмотря на то что в инструкции по применению доцетаксела в дозе 75 мг/м² применение препарата на фоне кастрационной терапии рекомендуется только при метастатическом КРРПЖ, согласно практическим рекомендациям по лекарственному лечению злокачественных опухолей (RUSSCO) 2016 г. и Рекомендациям Европейской ассоциации урологов 2017 г., метод безоговорочно показан каждому больному с гормонозависимым опухолевым процессом, если он может перенести 6 курсов терапии в заданном режиме.



ЛИТЕРАТУРА

1. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой М., 2017. С.12-36.
2. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, Lara PN, Jr, Jones JA, Taplin ME, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med*, 2004, 351(15): 1513-20.
3. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, et al. TAX 327 Investigators. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med*, 2004, 351(15): 1502-12.
4. Berthold DR, Pond GR, Soban F, de Wit R, Eisenberger M, Tannock IF. 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.
5. Schweizer MT, Zhou XC, Wang H, Bassi S, Carducci MA, Eisenberger MA, et al. The influence of prior abiraterone treatment on the clinical activity of docetaxel in men with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol*, 2014, 66(4): 646-52.
6. van Soest RJ, de Morree ES, Kweldam CF, de Ridder CM, Wiemer EA, Mathijssen RH, et al. Targeting the androgen receptor confers in vivo cross-resistance between enzalutamide and docetaxel, but not cabazitaxel, in castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol*, 2015, 67(6): 981-5.
7. van Soest RJ, van Royen ME, de Morree ES, Moll JM, Teubel W, Wiemer EA, et al. Cross-resistance between taxanes and new hormonal agents abiraterone and enzalutamide may affect drug sequence choices in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur J Cancer*, 2013, 49(18): 3821-30.
8. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M, et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med*, 2015, 373(8): 737-46.
9. James ND, Sydes MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley D, Spears MR, et al. Adding docetaxel and/or zoledronic acid for hormone-naïve prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive multi-arm multi-stage platform randomised controlled trial. *Lancet*, 2016, 387(10024): 1163-77.
10. Vale CL, Burdett S, Ryzdzewska LHM, Albiges L, Clarke NW, Fisher D, et al. Adding docetaxel or bisphosphonates to standard-of-care in men with localised or metastatic hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and meta-analysis of aggregate data. *Lancet Oncol*, 2016, 17(2): 243-56.
11. Franke RM, Carducci MA, Rudek MA, Baker SD, Sparreboom A. Castration-dependent pharmacokinetics of docetaxel in patients with prostate cancer. *J Clin Oncol*, 2010, 28(30): 4562-7.
12. Kongsted P, Svane IM, Lindberg H, Daugaard G, Sengelov L. Low-dose prednisolone in first-line docetaxel for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: Is there a clinical benefit? *Urol Oncol*, 2015, 33(11): 494.
13. Saad F, Fizazi K, Jinga V, Efstathiou E, Fong PC, Hart LL, et al. ELM-PC 4 investigators. Orteronel plus prednisone in patients with chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer (ELM-PC 4): a double-blind, multicentre, phase 3, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol*, 2015, 16(3): 338-48.