

ЦИТОТОКСИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Интервью с вице-президентом Российского общества онкоурологов (РООУ), врачом-онкологом Московской городской клинической больницы № 57, доктором медицинских наук, профессором Игорем Георгиевичем РУСАКОВЫМ и заведующим отделением онкоурологии ГБУЗ «ГКБ им. Д.Д. Плетнева», кандидатом медицинских наук Сергеем Владимировичем МИШУГИНЫМ.

– Рак предстательной железы – одно из наиболее часто встречающихся злокачественных новообразований у мужчин. Что можно сказать о тенденциях заболеваемости РПЖ в последние несколько лет?

Игорь Русаков: РПЖ является одной из наиболее актуальных проблем современной онкологии и одной из самых распространенных злокачественных опухолей у мужчин. В последние годы регистрируется более 1 млн вновь выявленных случаев РПЖ во всем мире. Львиная доля всех заболевших – это жители Северной Америки и Европы. Первое место в мире по заболеваемости занимает США, где ежегодно выявляется около 200 000 мужчин с данной патологией. Болезнь в этой стране имеет явные расовые предпочтения: афроамериканцы заболевают чаще всех – более 200 на 100 000 населения, притом что у себя в Африке представители негроидной расы заболевают РПЖ довольно редко. У представителей монголоидной расы заболеваемость не превышает 85 на 100 000 населения, причем местнораспространенные и метастатические формы встречаются не более чем у 25% больных. Интересным является тот факт, что японцы, проживающие в США более чем во втором поколении, даже придерживающиеся социальных привычек и пищевого рациона своей родины, страдают РПЖ практически так же часто, как основное население США. В Европе в целом заболеваемость несколько ниже – 214 на 100 000 населения, но распределена она неоднородно: в Северной – самая высокая и последовательно снижается в Западной, Южной и Восточной Европе.

Несмотря на значительное снижение количества смертей от РПЖ (например, в США в 2 раза со второй половины 90-х годов до настоящего времени при стабильном числе заболевших), по уровню летальности эта патология занимает 2–4-е место среди злокачественных новообразований (ЗНО) у мужчин. Следует отметить, что в развитых странах Европы и Америки показатели смертности в последнее время имеют тенденцию к дальнейшему снижению благодаря расширению возможностей выявления ранних форм болезни, доступности медицинской помощи и улучшению методик лечебного воздействия.

– Какова ситуация со своевременным выявлением РПЖ в нашей стране?

И.Р.: Со второй половины 90-х годов в РФ отмечен беспрецедентный рост заболеваемости РПЖ. Таких темпов прироста – 7,76% в год – онкология не знала ни при

одной локализации ЗНО. За эти годы число ежегодно выявляемых новых случаев заболевания увеличилось более чем в 2,5 раза – с 16 000 до почти 40 000, и все же заболеваемость остается значительно меньшей, чем в странах Запада: в настоящее время она составляет 57,2 на 100 000 населения.

К сожалению, у нас соотношение локализованных и распространенных форм заболевания у впервые выявленных больных РПЖ (соответственно, 57% и 43%) значительно хуже, чем в развитых странах, где количество локализованных форм превышает 90%, однако и в РФ в последние годы наметилась явная тенденция к улучшению ситуации.

К сожалению, рост заболеваемости несет с собой и увеличение смертности, она при РПЖ занимает 3-е место в структуре ЗНО, уступая лишь колоректальному раку и раку легкого. Остается надеяться, что дальнейшее улучшение работы по организации своевременной диагностики РПЖ и рациональное применение современных методов лечения во всех регионах нашей страны позволят приблизиться к лучшим мировым показателям.

– Каковы в общих чертах особенности лечения различных форм РПЖ? Какие факторы в большей степени влияют на прогноз заболевания?

Сергей Мишугин: РПЖ – неоднородное заболевание, и чувствительность к различным вариантам лечения у больных не всегда предсказуема. Эффективность лечения может в существенной мере зависеть от возраста пациента, сопутствующих заболеваний, но еще большее значение имеют степень агрессивности опухолевого процесса, его распространенность, осложнения (костные симптомы, поражение мочевых путей, кишечника и др.).

Важным моментом является то, что РПЖ – самая гормонозависимая злокачественная опухоль человека, поэтому гормональная терапия (обычно она связана с подавлением половых гормонов мужчины, в первую очередь тестостерона) является практически всегда основным компонентом лечения при местнораспространенном и метастатическом РПЖ.

Если локализованные формы заболевания чаще всего могут быть излечены хирургическим вмешательством или лучевой терапией в различных вариантах, то более распространенные формы болезни требуют поликомпонентной, мультимодальной терапии в течение продолжительного времени.

– В чем заключается тактика лечения гормонорезистентного РПЖ в настоящее время?

С.М.: Снижение уровня тестостерона в организме мужчины является важной задачей консервативного лечения РПЖ, однако через некоторое время (в среднем 18–24 месяца) возникает кастрационная рефрактерность опухоли. Даже в этом состоянии мы обязательно должны продолжать андрогенную депривацию. Однако помимо андрогенной депривации, показано проведение других вариантов лекарственной терапии: гормональной терапии второго поколения, цитостатической терапии, радиотерапии.

Соотношение локализованных и распространенных форм заболевания у впервые выявленных больных РПЖ (57% и 43%) значительно хуже в РФ, чем в развитых странах, где количество локализованных форм превышает 90%, однако в последние годы наметилась тенденция к улучшению ситуации

– Какие анализы и с какой частотой необходимо проводить у пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным РПЖ (МКРРПЖ), получающих терапию?

И.Р.: Объем и частота лабораторного обследования пациента зависят от распространенности опухолевого процесса, возраста, коморбидного состояния пациента и агрессивности проводимой терапии.

Различные приемы консервативной терапии по-разному влияют на состояние пациента и, наряду с улучшением ситуации с опухолью, могут вызывать и определенные нежелательные эффекты, вплоть до серьезных осложнений. У проводимой лекарственной терапии также есть свои особенности.

Лабораторное обследование пациента должно быть направлено на оценку влияния лечения на опухолевый процесс (показатели наиболее распространенного опухолевого маркера для РПЖ – простатический специфический антиген, контроль зон возможного метастазирования – кости, регионарные лимфоузлы, легкие, печень) и состояния основных жизненных процессов в организме (анализы, оценивающие функцию различных органов и систем). Сроки выполнения исследований зависят от объема терапии и статуса пациента.

– Какое место в терапии метастатического РПЖ занимают таксаны?

И.Р.: Рак предстательной железы до начала XXI века считался патологией, абсолютно резистентной к химиотерапии, и кастрационная терапия в том или ином виде на протяжении 40 лет оставалась единственным вариантом лекарственной терапии, поскольку применение столь модных в то время препаратов второй линии – эстрогенов – по своей идеологии просто являлось продолжением кастрационной терапии.

Однако в 90-е годы прошлого столетия появились первые сведения о биологии этой опухоли. Оказалось,

что онкоген BCL-2 играет важную роль в механизмах точной пролиферации, а активность этого антигена значительно усиливается при появлении кастрационной рефрактерности, была установлена связь антигена с тубулярными механизмами устойчивости. Было высказано предположение, что действующие на этом уровне цитостатики могут быть активны в данном случае. В экспериментах на культурах клеток, а также перевиваемых и спонтанных опухолях животных было показано, что препараты, подавляющие полимеризацию микротрубочек, активны в отношении опухолевых клеток рака предстательной железы. Таксаны представляют из себя алкалоиды тисового дерева, способные стабилизировать внутриклеточную сеть микротрубочек, и тем самым блокировать деление клеток. Клиническая эффективность таксанов изучалась при опухолях ряда локализаций, в том числе и при РПЖ.

В 2004 году появился первый цитостатик, эффективность которого при РПЖ была доказана, – доцетаксел. Результаты двух исследований – американского SWOG 9916 и канадско-европейского TAX 327 показали, что доцетаксел увеличивает время до прогрессирования процесса и частоту регрессии по сравнению с митоксантроном, удлиняет медиану продолжительности жизни с 16,5 до 18,9 месяцев, увеличивает группу больных, проживших более 3 лет. Преимущество в общей выживаемости составило 2,4 месяца. Наблюдались снижение уровня ПСА и значительное уменьшение интенсивности болевого синдрома. Клинический эффект был настолько очевиден, что доцетаксел был внесен в схему первой линии цитотоксической терапии при лечении КРРПЖ.

Побочные эффекты при использовании доцетаксела включают нейтропению 3–4-й степени у 32% больных, получавших препарат в дозе 75 мг на м² каждые 3 недели. Однако в силу большего противоопухолевого эффекта 3-недельная схема получила значительно большую популярность. Из других побочных эффектов встречались слабость, алопеция, диарея, нейропатия, периферические отеки, снижение сексуальной активности.

Эффективность лечения РПЖ зависит от возраста пациента, сопутствующих заболеваний, но еще большее значение имеют степень агрессивности опухолевого процесса, его распространенность, осложнения (костные симптомы, поражение мочевых путей, кишечника и др.)

Комбинация доцетаксела с эстрамустином в американском протоколе показала несколько большую противоопухолевую активность, но широкого распространения в клинической практике не получила в связи с более высокой токсичностью. Доцетаксел стал стандартом первой линии химиотерапии при МКРРПЖ и сохраняет эту позицию до настоящего времени. Было показано, что, несмотря на кастрационную рефрактерность, терапия доцетакселем должна проводиться обязательно на фоне

продолжающейся полноценной андрогенной депривационной терапии.

– Одним из таксанов, достоверно увеличивающих продолжительность жизни больных, является кабазитаксел. В каких исследованиях изучалась его эффективность? Не могли бы Вы более подробно рассказать о различных схемах терапии с применением кабазитаксела?

С.М.: Доцетаксел действительно стал стандартом первой линии химиотерапии мКРРПЖ. Однако при развитии резистентности к терапии доцетакселом дальнейшие терапевтические опции для таких пациентов были крайне ограничены. Это послужило толчком к поиску новых препаратов, способных преодолеть резистентность к доцетакселу. В результате этой работы был получен препарат кабазитаксел, таксан второго поколения, который в доклинических исследованиях показал свою активность на клеточных моделях и экспериментальных животных при возникновении резистентности на фоне доцетаксела. Было инициировано открытое многоцентровое рандомизированное исследование 3-й фазы TROPIC с участием более 700 пациентов из 26 стран, в числе которых была и Россия. В исследовании проводилось сравнение эффективности кабазитаксела и митоксантрона у больных, ранее получавших доцетаксел. Оказалось, что кабазитаксел в дозе 25 мг на м² обладал значительно большей противоопухолевой активностью, чем митоксантрон. Так, в группе кабазитаксела было отмечено снижение смертности на 30%. Помимо общей выживаемости, кабазитаксел также был эффективен в отношении объективного ответа, времени до прогрессирования опухолевого процесса, снижения уровня ПСА. Кабазитаксел включен в рекомендации Европейской ассоциации урологов, практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных опухолей (RUSSCO) в России.

– Как Вы относитесь к возможности назначения химиотерапии пациентам с гормоночувствительным метастатическим РПЖ на ранних стадиях?

И.Р.: Более чем 70-летняя история применения андрогенной депривационной терапии (АДТ) при метастатическом РПЖ показала, что этот метод лечения не приводит к существенному увеличению продолжительности жизни больных, и прогрессирование заболевания в конечном счете становится неизбежным. Кроме того, остается в силе гипотеза о том, что изначально существует субпопуляция клеток, негативных по андрогенному рецептору (AR) и, следовательно, устойчивых к гормональной терапии с самого начала. В связи с этим идея о том, что монотерапия в лечении метастатического РПЖ может быть недостаточной, занимала все большее место в работе экспериментаторов и клиницистов, что и явилось обоснованием для комбинирования АДТ с доцетакселом до наступления кастрационной резистентности.

Были выполнены 3 крупных рандомизированных исследования, которые показали целесообразность такого лечебного приема.

В исследовании CHARTED 790 больных были рандомизированы на 2 группы, в одной из которых пациенты, помимо АДТ, получали 6 курсов доцетаксела в режиме 75 мг на м² 1 раз в 3 недели. Выигрыш в медиане ОВ при добавлении доцетаксела составил 13,6 месяца: 44 месяца в группе АДТ и 57,6 месяцев в группе АДТ + доцетаксел. Важным является факт, что у больных с более распространенным процессом (больше 4 костных метастазов с одним за пределами позвонков и таза или наличием висцеральных метастазов) эффективность комбинированной терапии оказалась значительно более выраженной, и преимущество в продолжительности жизни у них было уже 17 месяцев (49 месяцев против 32 месяцев).

Снижение уровня тестостерона является важной задачей консервативного лечения РПЖ, однако через некоторое время (в среднем 18–24 месяца) возникает кастрационная рефрактерность опухоли. Даже в этом состоянии необходимо продолжать андрогенную депривацию. Показано также проведение других вариантов лекарственной терапии: гормональной терапии второго поколения, цитостатической терапии, радиофармтерапии

В другом многоэтапном исследовании STAMPEDE изучалась сравнительная эффективность терапии у больных как с метастатическими, так и с неметастатическими формами РПЖ. Лечение проводилось по группам: АДТ (контрольная группа), АДТ и лучевая терапия, АДТ с доцетакселом, АДТ с золедроновой кислотой и АДТ с доцетакселом и золедроновой кислотой. Доцетаксел вводили по 75 мг/м² каждые 3 недели с преднизолоном в дозе 10 мг ежедневно. У 61% больных имелись метастазы на момент включения в исследование, тогда как у 15% больных выявлялось поражение лимфоузлов, а у 24% – локально распространенное заболевание высокой степени риска осложнений – Т3-4, ПСА больше 40 нг/мл, индекс Глисона 8–10. В результате обнаружено, что доцетаксел в комбинации с АДТ увеличивает общую выживаемость больных на 10 месяцев по сравнению с контрольной группой. У пациентов с метастазами преимущество в общей выживаемости превысило 15 месяцев. У пациентов с неметастатическими формами РПЖ на момент публикации медиана общей выживаемости еще не была достигнута и статистическая значимость представлена не была.

Похожие данные получены в еще одном сравнительно небольшом исследовании GETUG-15, которое показало ту же тенденцию к улучшению результатов лечения при использовании доцетаксела, однако статистическая достоверность этого преимущества достигнута не была.

Метаанализ представленных исследований при медиане наблюдения 4 года показал, что комбинация

доцетаксела и АДТ у больных с гормоночувствительным МРПЖ (МГЧРПЖ) позволила увеличить выживаемость на 9%. Следовательно, эти результаты можно рассматривать как изменение стратегии в лечении распространенных форм РПЖ, и цитотоксическая терапия может и должна быть использована на различных этапах лечения пациента.

– И напоследок немного о перспективах лечения РПЖ в обозримом будущем.

И.Р.: Целый ряд вопросов, связанных с применением доцетаксела, до настоящего времени остается дискуссионным. Например: каким пациентам показаны шесть курсов доцетаксела? Чем оправдано применение доцетаксела на ранних этапах лечения? Когда можно начинать применять доцетаксел повторно, уже при возникновении кастрационной резистентности, если пациент принимал этот препарат в фазе гормональной чувствительности опухоли?

Исследование CHAARTED стратифицировало больных с различной плотностью метастатического процесса и показало статистическую значимость при большем количестве очагов. При малом количестве очагов событий было слишком мало на момент публикации результатов лечения, и поэтому ожидается дополнительная информация. Однако исследование STAMPEDE включило больше таких больных и продемонстрировало клиническую пользу для всего контингента. Эти данные позволяют рассчитывать на эффективность этой первой линии терапии у всех больных, с чем, однако, не согласны многие клиницисты.

С учетом неоспоримого клинического эффекта у больных с метастазами необходимы дальнейшие наблюдения для того, чтобы делать выводы в отношении неметастатических пациентов. В приведенных исследованиях не акцентировалась связь с предшествующим лечением еще до возникновения метастазов, что может иметь серьезное влияние на судьбу больного и выбор последующей терапии. Например, у тех больных, у которых генерализация начинается через небольшой промежуток времени после, казалось бы, радикального лечения предположительно локализованного процесса, решения в отношении терапии должны быть строго индивидуальными и взвешенными, с применением междисциплинарного подхода.

Гормональная терапия практически всегда является основным компонентом лечения при местнораспространенном и метастатическом раке предстательной железы

Причины, которые лежат в основе большего клинического эффекта шести циклов доцетаксела и АДТ по сравнению с самостоятельной АДТ, можно связать с ранней гибелью устойчивых к гормонам клеточных клонов. Это предположение высказывалось ранее, например в работах Sweeney et al. в 2015 году.

Еще одно объяснение: в кастрированном состоянии у мужчин может наблюдаться другая фармакодинамика цитостатика, что косвенно подтверждают и фармакокинетические исследования. Было показано, что клиренс доцетаксела у мужчин в кастрированном состоянии был увеличен на 100%. При отсутствии метастатического процесса или очень невысокой плотности метастазов количество случаев фебрильной нейтропении меньше, чем при более распространенных процессах. Так, в исследовании TAX327 это осложнение было отмечено у 2,7% больных, тогда как во всех трех протоколах гормоночувствительного рака – от 6 до 12%. Возможно, эти сведения будут полезны клиницистам и позволят в каждом конкретном случае выбрать оптимальный режим лечения и обеспечить лучшую профилактику осложнений.

Доцетаксел стал стандартом первой линии химиотерапии при МКРРПЖ и сохраняет эту позицию до настоящего времени

Несмотря на то что в инструкции по применению доцетаксела назначать препарат в дозе 75 мг/м² рекомендуется только при метастатическом кастрационно-резистентном раке на фоне АДТ, в практических рекомендациях Европейской ассоциации урологов и RUSSCO этот вариант лечения, безусловно, показан каждому больному с гормонозависимым опухолевым процессом, если он может перенести 6 курсов терапии в заданном режиме. Таким образом, внедрение в лечебную практику препаратов второй линии гормонального лечения и таксанов в качестве первой и второй линии цитотоксической терапии значительно расширило возможности и повысило эффективность лекарственного лечения РПЖ.

Не до конца решенными остаются вопросы применения того или иного агента, выбора оптимальной последовательности с учетом возможности использования препаратов второй линии гормональной терапии и цитостатиков. Целесообразно ли применять кабазитаксел непосредственно после возникновения резистентности к доцетакселу или использовать в интервале другие лекарственные агенты? На эти и некоторые другие вопросы мы, несомненно, получим ответы уже в ближайшие годы в результате завершения текущих и планируемых научных исследований. И конечно, мы ждем появления новых активных молекул, на основе которых будут созданы активные противоопухолевые препараты, эффективные при РПЖ. Я лично очень надеюсь на то, что иммунотерапия, которая буквально ворвалась в онкологию и совершила уже большой прорыв в лечении большого количества различных форм ЗНО, будет применяться и при РПЖ. Таким образом, у больных РПЖ оптимистичные перспективы – увеличение продолжительности жизни с хорошим ее качеством.

Материал подготовила Л. Головина