



# Таутакс (доцетаксел) в лечении гормонорезистентного рака предстательной железы

К.м.н. С.В. БЫСТРОВ, к.м.н. К.М. НЮШКО,  
д.м.н., проф. Б.Я. АЛЕКСЕЕВ

*Первичная или вторичная гормонорезистентность является наиболее сложной проблемой в лечении рака предстательной железы, поскольку ее неизбежным следствием является прогрессирование заболевания. Этот процесс проявляется повышением уровня ПСА, проявлением или обострением сопутствующих симптомов (боли), метастазированием или ростом опухоли. Основным видом терапии у больных гормонорезистентным раком предстательной железы остается химиотерапия с применением таксанов. Доцетаксел является одним из наиболее эффективных и изученных препаратов из группы таксанов. Проведен ряд крупных рандомизированных исследований, продемонстрировавших его эффективность. При применении доцетаксела уровень ПСА снижается более чем на 50% у половины больных, при этом наблюдается хорошая переносимость терапии.*

Рак предстательной железы (РПЖ) является одной из наиболее актуальных проблем современной онкологии. Показатели заболеваемости и смертности от данной патологии неуклонно возрастают во всем мире. В США и ряде стран Европы РПЖ занимает первое место в структуре онкологической заболеваемости у мужчин, в России РПЖ в 2010 г. вышел на второе место с показателем заболеваемости 40,2 на 100 000 мужчин. По темпам среднегодового прироста заболеваемости (9,83%) РПЖ находится на первом месте среди других заболеваний. В России в 2010 г. зарегистрировано 26 268 новых случаев РПЖ: локализованный РПЖ диагностирован у 44,8% больных, местнораспространенный – у 34,9% пациентов. Лимфогенно-

диссеминированный и метастатический РПЖ, при котором уже невозможно проведение радикального лечения, верифицирован у 18,5% больных. Стадия заболевания не была установлена у 1,8% больных. Неутешительным остается и показатель смертности от РПЖ. Так, в 2010 г. в России от данной патологии умер 9971 мужчина, прирост данного показателя за 10 лет составил 57,56% [1]. Таким образом, несмотря на улучшение методов диагностики данной патологии и внедрение ПСА-мониторинга, заболеваемость запущенными формами, а также смертность от РПЖ в России остаются довольно высокими. В настоящее время в лечении больных диссеминированным раком предстательной железы основное место занимает гормональная тера-

пия. Путем блокады андрогенов удается достичь стабилизации заболевания более чем у 90% пациентов [4], но среднее время до прогрессирования после проведенной гормонотерапии у больных метастатической формой РПЖ составляет около 2 лет [5]. Пациенты, у которых наблюдается прогрессирование опухолевого процесса на фоне сохраняющегося кастрационного уровня тестостерона, переходят в стадию так называемого гормонорезистентного рака предстательной железы (ГР РПЖ). Кроме того, у некоторых больных опухоль изначально резистентна к гормональному воздействию. Средняя продолжительность жизни пациентов данной группы составляет около 6–12 месяцев [6].

В настоящее время опубликованы практические рекомендации по определению ГР РПЖ [7]. Для описания разновидностей РПЖ, который развивается после курса начальной андроген-депривационной гормональной терапии, используются различные термины, включая «гормонорезистентный РПЖ», «андрогеннезависимый РПЖ» и «гормоннезависимый РПЖ» [8]. РПЖ, резистентный к кастрационным методам терапии, но при этом гормоночувствительный, был выделен в отдельную группу после появления новых лекарственных препаратов – антагонистов андрогенных рецепторов (например, MDV3100) и ингибиторов синтеза андрогенов (например, ингибитор СУР 17) [9]. Необходимо различать РПЖ, резистентный к кастрации

Таблица 1. Изменения уровня ПСА, среднее время выживания до развития рецидива и уменьшение болевого синдрома у больных с ГР РПЖ в рандомизированных исследованиях III фазы с применением химиотерапии

Препарат	n	Снижение ПСА > 50%	Снижение градации боли	Общая выживаемость, мес.	Время до прогрессирования
<b>Исследование TAX 327 [20]</b>					
Митоксантрон	337	32%	22%	16,5	–
Доцетаксел 75 мг/м <sup>2</sup>	335	45%*	35%*	18,9*	–
Доцетаксел 30 мг/м <sup>2</sup>	334	48%*	31%	17,4	–
<b>Исследование SWOG 99-16 [21]</b>					
Митоксантрон	336	50%*	–	17,5*	63 мес.*
Бикалутамид	338	27%	–	15,6	3,2 мес.
<b>Исследование CALGB 9182 [22]</b>					
Гидрокортизон	123	38%*	–	123	23 мес.
Митоксантрон/гидрокортизон	119	22%	–	12,6	3,7 мес.
<b>Исследование I.F. Tannock и соавт. [23]</b>					
Преднизолон	81	22%	12%	–	43 нед.*
Митоксантрон/преднизолон	80	33%	29%*	–	18 нед.

\*  $p < 0,03$ .

(кастрационно-резистентный), но чувствительный к другой гормональной терапии, и ГР РПЖ. Применение при РПЖ, резистентном к кастрации, гормональной терапии второй линии, включая отмену антиандрогенов, эстрогены и кортикостероиды, нередко дает положительный результат, тогда как истинный ГР РПЖ нечувствителен к любым гормональным воздействиям. Таким образом, можно выделить следующие ключевые признаки ГР РПЖ:

- кастрационный уровень содержания тестостерона в сыворотке крови (тестостерон < 50 нг/дл либо < 1,7 нмоль/л);
- три последовательных повышения уровня ПСА с интервалом не меньше 1 недели, в результате чего уровень ПСА увеличивается в 2 раза по 50% относительно предыдущего, при уровне ПСА > 2 нг/мл;
- отсутствие приема антиандрогенов как минимум в течение 4 недель (необходимо предварительно прекратить прием антиандрогенов либо провести вторую линию гормональной терапии, чтобы критерии соответствовали ГР РПЖ);
- рост ПСА или клиническое прогрессирование заболевания, несмотря на проводимую гормональную терапию.

При прогрессировании опухоли после проведения гормональной

терапии немногие схемы лечения оказываются активными. Гормоно-резистентность опухолевых клеток может быть обусловлена несколькими механизмами: мутацией андрогенных рецепторов, гиперэкспрессией андрогенных рецепторов в результате амплификации генов, стимуляцией рецепторов фактора роста и активаторами протеинкиназы. В связи с этим для лечения ГР РПЖ применяются различные варианты терапии, направленные на патогенетические механизмы развития гормонорефрактерности: отмену или замену антиандрогенов, назначение препаратов, блокирующих синтез андрогенов надпочечников (кетоконазол, аминоглутемид), больших доз антиандрогенов (бикалутамид 150 мг), ингибиторов факторов роста и протеинкиназы, вакцины. В качестве симптоматической терапии проводят облучение наиболее болезненных участков пораженных костных тканей и конгломератов лимфатических узлов, а также введение бисфосфонатов и радиофармтерапию Sm153 и Str89. Другим направлением в лечении ГР РПЖ является применение цитостатических препаратов. На основании данных проведенных исследований с применением гормоно- и химиопрепаратов, а также их комбинаций можно отметить, что в течение последних лет благодаря

фундаментальным исследованиям в области биологии ГР РПЖ разработаны новые химиотерапевтические препараты, воздействующие на молекулярные механизмы опухоли.

Основным видом терапии у больных ГР РПЖ остается химиотерапия с применением таксанов – цитотоксических препаратов, эффект которых заключается в полимеризации тубулина в стабильные микротрубочки, в результате чего нарушается нормальный процесс митоза [10]. Связь между стабилизацией микротрубочек и клеточной смертью, опосредованной таксанами, недостаточно ясна. Исследования показали способность таксанов к непосредственному фосфорилированию Bcl-2, что свидетельствует об усилении апоптоза [11].

Доцетаксел является одним из наиболее эффективных и изученных препаратов из группы таксанов. Проведен ряд крупных рандомизированных исследований, продемонстрировавших его эффективность. У пациентов, получавших химиотерапию с применением доцетаксела, наблюдалось значительное увеличение медианы выживаемости по сравнению с больными, получавшими митоксантрон [12]. Так, исследование SWOG 99-16 продемонстрировало уменьшение болевого синдрома в группе больных, получавших терапию доцетакселом. Ре-

**Таблица 2. Результаты химиотерапии доцетакселом**

Исследование	Режим	n	Измеряемый ответ опухоли, (%)	Снижение ПСА более 50%, (%)	Снижение ПСА более 80%, (%)	Общая выживаемость
J. Picus, M. Shultz, 1999 [24]	Доцетаксел 75 мг/м <sup>2</sup> каждые 3 недели	35	7/25 (28)	16/35 (46)	7/35 (20)	20 мес.
W.R. Berry, T.M. Beer, 2003 [25]	Доцетаксел 36 мг/м <sup>2</sup> каждую неделю – 6 курсов с перерывом в 2 недели	61	2/6 (33)	24/59 (41)	16/59 (27)	9,4 мес.
D. Friedland и соавт., 1999 [26]	Доцетаксел 75 мг/м <sup>2</sup> каждые 3 недели	16	1/6 (17)	6/16 (38)	–	–
H. Kubler и соавт., 2003 [27]	Доцетаксел 75 мг/м <sup>2</sup> каждые 3 недели	19	–	11/19 (58)	5/19 (26)	–
J.M. Ferrero и соавт., 2003 [28]	Доцетаксел 40 мг/м <sup>2</sup> каждую неделю – 6 курсов с перерывом в 2 недели	73	–	41/64 (68,3)	31/64 (51,6)	16,2 мес.

зультаты III фазы рандомизированных исследований химиотерапии ГР РПЖ приведены в таблице 1.

Сроки начала химиотерапии при метастатическом ГР РПЖ могут быть разными. У пациентов с ярко выраженными симптомами ее рекомендуют начинать немедленно. При отсутствии симптоматики не просто определить время назначения терапии, поэтому необходимо рассматривать каждый случай индивидуально. На основании анализа подгрупп больных в исследовании TAX 327 была выделена группа пациентов повышенного риска прогрессирования заболевания. Так, описано несколько отрицательных прогностических факторов, таких как уровень ПСА > 100 нг/мл, время удвоения ПСА менее 55 дней либо наличие висцеральных метастазов. В качестве неблагоприятных прогностических факторов были отмечены метастазы во внутренние органы, боль, анемия (Hb < 130 г/л), наличие патологических очагов при остеосцинтиграфии и предшествующая терапия эстрамустином перед началом терапии доцетакселом. На основании данных факторов определены 3 прогностические группы: с низкой (0–1 фактор), средней (2 фактора) и высокой (3–4 фактора) вероятностью прогрессирования заболевания, в соответствии с которыми выделено 3 медианы общей выживаемости – 25,7; 18,7 и 12,8 мес. соответственно [13]. Кроме того, два независимых исследования показали, что уровень С-реактивного белка < 8 мг/л (ОР 2,96) может указывать на возможность улучшения

показателей выживаемости. Установлено, что возраст не является противопоказанием к проведению химиотерапии [14].

Проведенные исследования I и II фазы по подбору дозы препарата продемонстрировали, что наиболее толерантной является доза доцетаксела 75 мг/м<sup>2</sup> каждые 3 недели. Более высокие дозы препарата (80–100 мг/м<sup>2</sup>) сопровождалась выраженной гематологической токсичностью [15]. Результаты монотерапии доцетакселом приведены в таблице 2.

По данным клинических исследований, наиболее эффективным классом химиопрепаратов в настоящее время являются таксаны. При применении доцетаксела уровень ПСА снижается более чем на 50% у половины больных, при этом наблюдается хорошая переносимость терапии [16]. Из побочных явлений, вызываемых таксанами, следует отметить нейтропению, алопецию, гастроинтестинальную токсичность, синдром кумулятивной задержки жидкости и реакции гиперчувствительности. Европейская организация по исследованию и лечению рака (ЕОRTC) для снижения вероятности развития синдрома задержки жидкости рекомендует проведение 3-дневного курса премедикации кортикостероидами (дексаметазон 8 мг 2 раза в сутки) начиная за день до введения доцетаксела.

Эффективным и хорошо зарекомендовавшим себя препаратом из группы доцетаксела следует назвать препарат Таутакс (производство ООО «ЛЭНС-Фарм» – дочерняя компания ОАО «Верофарм»), ко-

торый вводят внутривенно в виде капельной инфузии в дозе 75 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 3 недели. Проведен ряд исследований, продемонстрировавших высокую эффективность и хорошую переносимость препарата. Так, на базе МНИОИ им. П.А. Герцена Минздрава России и РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН проведено исследование, включившее 29 больных ГР РПЖ, получавших терапию Таутаксом [2]. Средний возраст больных составил 69 ± 8,6 (45–79) лет. Лечение проводили по схеме: Таутакс в дозе 75 мг/м<sup>2</sup> 1 раз каждые 3 недели в виде 1,5-часовой инфузии в комбинации с преднизолоном 10 мг/сут перорально. В качестве премедикации за 12, 6 и 1 ч до инфузии Таутакса вводили дексаметазон в дозе 8 мг внутримышечно. Всего проведено 178 курсов химиотерапии. Всем пациентам в качестве первоначального лечения проводили андрогенную депривацию (хирургическая или медикаментозная в сроки от 12 до 38 мес.). Средний уровень ПСА составил 89,7 ± 45 (12–345) нг/мл. Среднее значение индекса Карновского до лечения – 68,5 ± 12 (55–90)%. Частичную регрессию наблюдали у 8 (28%) больных, стабилизацию – у 9 (31%). Прогрессирование выявлено у 8 (28%) пациентов. Снижение уровня ПСА > 50% отмечено у 19 (65,5%) больных. Улучшение качества жизни было достигнуто у 11 (38%) пациентов. Снижение гиперфиксации радиофармпрепарата при остеосцинтиграфии отмечено у 14 (48%) больных. Нейтропения III степени выявлена у 8 (27,5%)



пациентов. У 2 больных наблюдали местно выраженную аллергическую реакцию в месте введения препарата. У 1 больного отмечено головокружение после первого введения (далее не повторялось). Другие виды токсичности не выявлены. Таким образом, Таутакс (доцетаксел) является эффективным и безопасным препаратом, который может быть рекомендован в качестве химиотерапии первой линии у больных ГР РПЖ.

Другое исследование включало 45 больных ГР РПЖ, проходивших лечение в онкоурологическом отделении КОД № 1 г. Краснодара с 2006 по 2010 г. Первая группа (n = 24) получала доцетаксел (Таутакс (n = 11) или Таксотер (n = 13)) в комбинации с преднизолоном. Вторая группа (n = 21) больных получала доцетаксел (Таутакс (n = 11) или Таксотер (n = 10)) в комбинации с преднизолоном и этопозидом. Возраст больных составил 45–81 лет (средний возраст – 64,9 года). У всех пациентов отмечен кастрационный уровень тестостерона (< 0,7 нмоль/л). Уровень ПСА до начала лечения составлял от 4,1 до 1230 нг/мл, средний уровень ПСА – 271,3 нг/мл. У большинства больных, включенных в исследование, определялся болевой синдром. Терапию проводили с применением препаратов доцетаксел (Таксотер) в дозе 75 мг/м<sup>2</sup> каждые 3 недели в комбинации с преднизолоном 5 мг 2 раза в сутки, больные во второй группе дополнительно получали этопозид с 1-го по 5-й день в дозировке 100 мг/м<sup>2</sup> внутривенно. После проведения 6 курсов лечения оценивалась динамика проводимой терапии. В случае положительной динамики и функциональной сохранности пациента количество курсов продолжалось до 10. Премедикация дексаметазоном проводилась согласно рекомендациям EORTC в обеих группах больных. За период исследования пациенты первой группы получили 142 цикла химиотерапии, в среднем 5,9 циклов на одного пациента. Во второй группе проведено 86 циклов химиотерапии, в среднем 4,1 цикла. Оценку эффективности лечения проводили с учетом показателя ПСА (снижение

ПСА на 50% и 80%), изменения градации болевого синдрома по шкале ВОЗ, уменьшения метастатических измеряемых очагов более чем на 25% по критериям RECIST, а также показателей общей выживаемости. Сравнивались эффективность и токсичность химиотерапевтических схем, основанных на применении оригинального препарата доцетаксела и отечественного дженерика, по системе NCIC-CTC. Результаты исследования показали, что в группе доцетаксела (Таутакса) общая выживаемость больных составила 15,3 ± 5,8 мес. Снижение уровня ПСА более чем на 50% от исходного отмечено у 11 пациентов (45,8%). Снижение уровня ПСА ниже 80% зарегистрировано у 5 пациентов (20,8%). Регрессия измеряемых метастатических очагов выявлена у 5 из 13 больных (38,5%). Улучшение качества жизни, проявляющееся в виде снижения градации болевого синдрома по шкале ВОЗ и увеличения индекса активности по шкале Карновского на 20%, зафиксировано у 7 (41,2%) из 17 больных. Схема монотерапии доцетакселом (Таутаксом) имеет ряд преимуществ по продолжительности ответа на лечение, периоду общей выживаемости, удовлетворительной переносимости терапии. При комбинированной терапии отмечен более выраженный начальный объективный эффект, который, однако, имел непродолжительный характер из-за тяжелой гематологической токсичности, последующей редукции дозы химических агентов, а также отмены химиотерапии. Таким образом, режим монохимиотерапии доцетакселом (Таутаксом) является безопасным и хорошо переносимым при достаточно высокой эффективности [3].

Следует отметить, что в настоящее время проводится несколько исследований I и II фазы с целью изучения возможностей дальнейшего улучшения результатов лечения доцетакселом. В этих исследованиях применяли комбинации таксанов и анти-vc1-2, эксисулинда и талидомида. Результаты показали высокую эффективность новых схем терапии. Так, снижение уровня ПСА более 50% отмечено у 60–70% боль-

ных [17]. В другом [18] исследовании II фазы 75 больных ГР РПЖ, ранее не получавших химиотерапию, были рандомизированы на группы терапии доцетакселом в дозе 30 мг/м<sup>2</sup> в течение 5 из каждых 6 нед. либо доцетакселом в той же дозировке в комбинации с талидомидом в дозе 200 мг перорально каждый день. Снижение уровня ПСА > 50% чаще наблюдалось в группе, получающей комбинированное лечение, – у 53% больных, а в контрольной группе – только у 37% пациентов. Медиана периода наблюдения составила 18 мес. Медиана безрецидивной выживаемости составила 5,9 мес. в группе комбинированной терапии и 3,7 мес. в группе монотерапии доцетакселом. Продолжающееся исследование III фазы у больных ГР РПЖ подтвердило целесообразность применения талидомида в комбинации с доцетакселом. Безрецидивная выживаемость больных составила 15 мес. в группе комбинированного лечения и 9,6 мес. в группе монотерапии доцетакселом (p = 0,0002) [19].

В настоящее время также проводятся исследования по применению синтетических препаратов в комбинации с доцетакселом. Особенно пристальное внимание уделяется препаратам, мишенью для которых является фактор роста эндотелия сосудов (VEGF). Поскольку исследования I–II фазы показали интригующие результаты, в настоящее время проводится несколько крупных исследований III фазы (в каждом участвует около 1000 больных) с использованием либо бевацизумаба (моноклональное антитело), афлиберцепта (блокатор VEGF), сунитиниба (антирецептор VEGF), либо дасатиниба (анти-Src).

Следует отметить, что ни в одном из исследований не отмечено существенного увеличения продолжительности жизни больных, и поиски наиболее эффективной схемы лечения в настоящее время продолжают. Таким образом, несмотря на разнообразие проводимых исследований, основным методом терапии больных ГР РПЖ остается химиотерапия с применением доцетаксела (Таутакса). ☺