



# Таксаны в терапии рака предстательной железы

Д.м.н., проф. Э.К. ВОЗНЫЙ, А.Ю. ПОПОВ, М.М. ГАЛКИН

*Поиск эффективных лекарственных средств для преодоления гормонорезистентности рака простаты продолжается на протяжении почти 30 лет. В статье приведены сравнительные данные проспективного рандомизированного исследования по применению доцетаксела, эстрамустина и преднизолона. Описывается отечественный опыт применения Таксотера в терапии метастатического гормонорефрактерного РПЖ. Рассказывается о многоцентровом рандомизированном открытом международном исследовании нового препарата кабазитаксела, которое проводилось в 146 клиниках 26 стран, включая США и Россию.*

**Н**а основании данных, полученных в первом российском кооперированном исследовании по применению химиотерапии метастатического гормонорезистентного РПЖ в повседневной практике, была подтверждена эффективность использования Таксотера в первой линии лечения. Решение для практики основано главным образом на результатах многоцентрового рандомизированного открытого международного исследования TROPIC [11], которое проводилось в 146 клиниках 26 стран, включая США и Россию.

**В настоящее время существуют две линии химиотерапии гормонорезистентного РПЖ – доцетаксел и кабазитаксел, достоверно увеличивающие продолжительность жизни больных.**

По данным статистики, во всех странах мира наблюдается рост заболеваемости раком предстательной железы (РПЖ). Скрининг РПЖ основан на определении простатспецифического антигена (ПСА) у мужчин старше 45 лет. ПСА не только способствует выявлению

раннего и даже латентного рака простаты, но также является фактором контроля качества лечения и мониторинга данного контингента больных.

В США в 2010 г. было зарегистрировано 217 730 вновь выявленных случаев РПЖ, что составило 25% всех злокачественных новообразований, из них у 80% больных была выявлена локализованная стадия, у 12% – местнораспространенная и только у 4% – отдаленные метастазы. Общее количество больных ранними стадиями достигло 92%. Такие результаты получены благодаря хорошо организованному скринингу и информированию населения, благодаря чему пятилетняя выживаемость среди двух первых групп больных составила 100%. Умерли 32 050 больных РПЖ [1].

В странах ЕС заболеваемость РПЖ составляет, по стандартизованным показателям, 78,9, а смертность – 30,6 на 100 тыс. мужчин в год. Несмотря на то, что показатели заболеваемости и выживаемости в странах, входящих в Европейский союз, отличаются друг от друга, по-

казатели смертности одинаковы, что может свидетельствовать о разной степени внедрения в практику скрининга и о современной стандартизации лечения [2].

В России, по данным за 2008 г., зарегистрированы 29 129 вновь выявленных больных РПЖ. При этом I и II стадия зарегистрированы у 44% больных, III стадия – у 35,4%, IV – у 15%. Смертность на первом году заболевания составила 15%, а общая смертность – 9452 среди всех больных [3].

Согласно статистике, заболеваемость в Москве составила 3570 впервые выявленных случаев, смертность на первом году – 7,2%, а общая смертность среди всех больных достигла 1304. Распределение по стадиям было следующим: I–II стадия – 62,9%, III – 24%, IV – 13% [3]. Таким образом, можно предполагать, что при широком внедрении в практику скрининга мы сможем достичь американских показателей. Поиск оптимального метода лечения РПЖ продолжается. Существуют методы локального (хирургия, различные виды лучевой терапии) и системного (гормонотерапия и химиотерапия) воздействия. **Каждый случай заболевания требует обсуждения на консилиуме с участием хирурга, радиолога и химиотерапевта.** В зависимости от распространенности процесса (локализованный, местнораспространенный или диссеминированный) и соответствующей степени риска разрабатывается план лечения.

В нашей статье мы рассматриваем вопросы химиотерапии гормонорезистентного рака предстательной железы.

Группа больных гормонорезистентным РПЖ включает как пациентов с опухолями, изначально рефрактерными к антиандрогенам, так и



Таблица 1. Анализ результатов двухгодичного мониторинга применения доцетаксела и митоксантрона

	Доцетаксел 1 раз в 3 недели	Доцетаксел еженедельно	Митоксан- трон	p (между доцетакселом 1 раз в 3 недели и митоксантроном)
Медиана выживаемости, мес.	18,9	17,4	16,5	0,009
Снижение уровня ПСА на 50% и более, %	45	48*	32	0,001
Уменьшение болевого синдрома, %	35	31	22	0,01
Улучшение качества жизни, %	22	23*	13	0,009
Снижение уровня ПСА на 50% и более, %	45	48*	32	0,001
Уменьшение болевого синдрома, %	35	31	22	0,01
Улучшение качества жизни, %	22	23*	13	0,009

\* Разница достоверна.

пациентов с опухолями, ставшими гормонорезистентными в процессе терапии.

Выбор терапии основывается на наличии или отсутствии метастазов (в том числе висцеральных) и клинических симптомов болезни. При отсутствии метастазов больным может быть предложено наблюдение, участие в клинических исследованиях, гормонотерапия. Другой группе больных – с симптомами прогрессирования и бессимптомным диссеминированным процессом – показана химиотерапия. Во всех странах для лечения гормонорезистентного РПЖ рекомендуется химиотерапия доцетакселом или митоксантроном.

В истории химиотерапии РПЖ попытки использования цитостатиков предпринимались многократно. Представленный в 1985 г. анализ 17 рандомизированных исследований по применению различных цитостатиков показал, что ответ опухоли на терапию среди 1500 больных наблюдался в 4,5% случаев [4, 5]. Результаты исследования, опубликованные в 1993 г., показали, что эффективность противоопухолевых лекарств составляет 8,7% [5]. Таким образом, поиск лекарства для преодоления гормонорезистентности рака простаты продолжается на протяжении почти 30 лет.

Митоксантрон в комбинации с преднизолоном был рекомендован для терапии гормонорезистентного РПЖ до того момента, как была доказана эффективность доцетаксела. При этом указывалось, что ми-

токсантрон незначительно снижает болевой синдром у пациентов с метастазами в кости и снижает уровень ПСА на 50% от исходного, но не увеличивает продолжительность жизни.

В 2004 г. были опубликованы первые результаты клинического исследования III фазы (ТАХ327), которое включало 1006 больных с метастатическим гормонорезистентным раком простаты (набор больных проводился в марте 2000 г. – июле 2002 г.). Сравнились результаты применения митоксантрона и доцетаксела [6]. В исследовании сравнивались три методики лечения гормонорезистентного РПЖ. Пациенты были рандомизированы на три группы:

- I группа: митоксантрон 12 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 3 недели;
- II группа: доцетаксел 75 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 3 недели;
- III группа: доцетаксел 30 мг/м<sup>2</sup> еженедельно, каждые пять из шести недель.

Общим для всех пациентов был прием преднизолона по 5 мг 2 раза в сутки.

На основании полученных результатов клинического исследования (табл. 1) по применению доцетаксела и митоксантрона авторы сделали следующие выводы:

- **доцетаксел уменьшает болевой синдром у одной трети больных, что ведет к улучшению качества жизни;**
- **лечение доцетакселом с преднизолоном достоверно увеличивает продолжительность жизни**

**мужчин, страдающих гормонорезистентным РПЖ, по сравнению с митоксантроном в сочетании с преднизолоном;**

- **доцетаксел достоверно снижает уровень ПСА на 50% и более.**

Удалось также установить, что применение схемы «доцетаксел + преднизолон» не только улучшает качество жизни больных мужчин, но и уменьшает болевой синдром, снижает уровень ПСА и достоверно увеличивает продолжительность жизни пациентов.

Опубликованный в 2008 г. анализ обновленных результатов ТАХ327 [7] подтвердил преимущество доцетаксела в сравнении с митоксантроном. Медиана продолжительности жизни составила:

- 19,2 месяца в группе пациентов, принимавших доцетаксел каждые три недели;
- 17,8 месяца в группе принимавших доцетаксел еженедельно;
- 16,3 месяца в группе принимавших митоксантрон.

Число мужчин, проживших 1–3 года, в группах лечения доцетакселом 1 раз в 3 недели и еженедельно составило 18,6% и 16,6% соответственно, в то время как в группе больных, принимавших митоксантрон, – только 13,5%. Аналогичные тенденции выживаемости наблюдались у молодых и пожилых людей, а также у тех, кто имел ПСА больше или меньше среднего значения 115 нг/мл.

Преимущества терапии доцетакселом сохраняются на протяжении ряда лет, что имеет существенное значение для практики.

**Таблица 2. Исследования применения схем «эстрамустин + доцетаксел» и «митоксантрон + преднизолон»**

	Эстрамустин + доцетаксел	Митоксантрон + преднизолон	p**
Общая выживаемость*	17,5	15,6	0,02
Медиана времени до прогрессирования*	6,3	3,2	0,001
Снижение ПСА на 50% и более, %	50	27	0,001
Частичный эффект	17	11	0,30

\* Период исследования – месяц.

\*\* Фебрильная нейтропения 3-й и 4-й степени (p = 0,01); тошнота и рвота (p < 0,001), сердечно-сосудистые осложнения (p = 0,001).

**Таблица 3. Результаты рандомизированного исследования применения схем «доцетаксел + преднизолон» и «доцетаксел + эстрамустин + преднизолон»\***

	Доцетаксел + преднизолон	Доцетаксел + эстрамустин + преднизолон	p
Медиана до прогрессии ПСА	7,3	6,9	Не достоверно
Медиана общей выживаемости	21	19,3	Не достоверно
ПСА ≥ 50%, %	25	41	0,05

\* Период исследования – месяц.

В 2004 г. были опубликованы результаты исследования SWOG 9916 [8]. После рандомизации на две группы мужчинам с андроген-независимым раком простаты было проведено лечение:

- I группа: прием эстрамустина 280 мг 3 раза в день с первого по пятый день, доцетаксел 60 мг/м<sup>2</sup> на второй день, цикл – каждый 21 день;
- II группа: прием митоксантрона 12 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в день, преднизолона 5 мг 2 раза в сутки.

Результаты исследования представлены в таблице 2. Такие нежелательные явления, как фебрильная нейтропения 3-й и 4-й степени (p = 0,01), тошнота и рвота (p < 0,001), сердечно-сосудистые осложнения (p = 0,001), чаще наблюдались среди пациентов, получавших доцетаксел и эстрамустин, однако медиана выживаемости была достоверно больше на 1,9 мес. по сравнению с митоксантроном и преднизолоном. Возможно, применение другого режима доцетаксела с эстрамустином приведет к желаемому результату при меньшей токсичности терапии. При анализе этих публикаций возникает вопрос: имеет ли смысл до-

бавление эстрамустина к комбинации «доцетаксел + преднизолон»? Позволит ли изменение режима доцетаксела уменьшить число побочных реакций без снижения эффективности терапии?

Ответом на этот вопрос являются результаты проспективного рандомизированного исследования сравнения комбинации доцетаксела, эстрамустина и преднизолона с комбинацией доцетаксела и преднизолона, опубликованные в 2008 г. [9]. Сто пятьдесят пациентов были рандомизированы на 2 группы:

- I группа – прием доцетаксела 35 мг/м<sup>2</sup> во второй и девятый дни каждые 3 недели;
  - II группа – прием доцетаксела 35 мг/м<sup>2</sup> во второй и девятый дни в сочетании с эстрамустином 280 мг внутрь 3 раза в сутки в дни с первого по пятый и с восьмого по двенадцатый каждые 3 недели.
- Все пациенты получали преднизолон 10 мг в сутки.

Главной целью исследования было определение влияния препаратов на уровень ПСА – снижение на 50% и более от исходного уровня. Результаты представлены в таблице 3. В полученных данных статистиче-

ские различия наблюдались только в уровне ПСА. Серьезные нежелательные явления чаще регистрировались в группе больных, принимавших эстрамустин. Авторы сделали вывод, что добавление эстрамустина к доцетакселу при еженедельном введении не имеет значимых преимуществ по сравнению со схемой «доцетаксел + преднизолон». В нашей стране также имеется опыт применения доцетаксела (Таксотер) в терапии метастатического гормонорефрактерного РПЖ (исследование TANDEM) [10]. В исследование было включено 146 пациентов с морфологически подтвержденным метастатическим РПЖ (аденокарцинома), у которых отмечалось:

- повышение уровня ПСА суммарно более чем на 50%, зафиксированное в 2 из 3 последовательных измерениях с интервалом между измерениями менее 2 недель;
- возрастание уровня ПСА, несмотря на выполнение вторичных гормональных манипуляций;
- прекращение терапии антиандрогенами как минимум за 4 недели до начала исследования;
- прогрессирование костных или мягкотканых очагов поражения.

Пациенты получали Таксотер 75 мг/м<sup>2</sup> 1 день и преднизолон 5 мг 2 раза в сутки ежедневно, интервал между введениями Таксотера составлял 21 день, всего 6 циклов. В результате удалось установить:

- снижение уровня ПСА на 50 и более процентов от исходного зарегистрировано у 47,5% пациентов;
- объективный эффект достигнут в 47% случаев (частичный эффект);
- снижение индекса болевого синдрома по ВОЗ на 1 пункт от исходного, сохраняющееся в течение как минимум 3 недель, отмечено у 18 (13,3%) человек;
- прогрессирование по костным метастазам на момент окончания лечения зарегистрировано всего у 7 (5,2%) больных;
- медиана времени до прогрессирования составила 10 месяцев (95-процентный доверительный интервал 9,3–15,7);
- общую выживаемость объективно оценить не удалось.

# Клинические рекомендации Европейской ассоциации урологов 2010

## Гормонорезистентный рак предстательной железы (ГРРПЖ)

### ХАРАКТЕРИСТИКА ГОРМОНОРЕЗИСТЕНТНОГО РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Уровень тестостерона на момент кастрации
Повышение уровня ПСА суммарно на > 50%, зафиксированное в 2 из 3 последовательных измерениях с интервалом между измерениями < 2 нед.
Прекращение терапии антиандрогенами как минимум за 4 нед.
Прогрессирование по содержанию ПСА, возникшее несмотря на выполнение вторичных гормональных манипуляций
Прогрессирование костных или мягкотканых очагов поражения

### РУКОВОДСТВО И РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЦИТОТОКСИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ГРРПЖ

<b>В идеале пациентов с ГРРПЖ должна консультировать и лечить междисциплинарная команда специалистов</b>	
У больных с неметастатическим ГРРПЖ цитотоксическая терапия должна проводиться только при их участии в клинических исследованиях	
У больных с изолированным ростом ПСА должно быть документально зафиксировано 2 последовательных повышения уровня ПСА в сыворотке крови по сравнению с контрольным уровнем	B
Перед началом лечения уровень ПСА в сыворотке крови должен быть > 2 нг/мл, чтобы гарантировать правильное определение эффективности терапии	B
Возможные преимущества цитотоксической терапии и ожидаемые побочные эффекты должны обсуждаться с каждым пациентом индивидуально	C
У больных с метастатическим ГРРПЖ, которым показана цитотоксическая терапия, <b>доцетаксел 75 мг/м<sup>2</sup> каждые 3 нед.</b> позволяет существенно повысить показатели выживаемости	A
Для пациентов с костными метастазами вследствие ГРРПЖ эффективной может быть терапия доцетакселом, либо митоксантроном с преднизолоном, либо гидрокортизоном	A
Если пациенты, принимающие доцетаксел, демонстрируют ответ на терапию, должна рассматриваться возможность <b>второй линии терапии доцетакселом</b> . В ином случае метод лечения подбирается индивидуально для каждого пациента	B
<b>Кабазитаксел</b> должен рассматриваться как эффективная терапия второй линии после лечения доцетакселом	A





На основании данных, полученных в первом российском кооперированном исследовании по применению химиотерапии метастатического гормонорезистентного РПЖ в повседневной практике, была подтверждена эффективность использования Таксотера в первой линии лечения.

Снижение уровня ПСА более 50% отмечено в 47,5% случаев, что соотносится с результатами международного исследования TAX327, где показатель биохимического эффекта для трехнедельного режима химиотерапии был равен 45%. Медиана времени до прогрессирования в отечественном исследовании составила 10 месяцев.

Таким образом, проведенные в разных странах и различных клиниках независимые исследования показали сходные результаты оценки целесообразности применения доцетаксела в первой линии терапии гормонорефрактерного рака простаты.

На сегодняшний день расширен спектр противоопухолевых препаратов, активных в отношении клеточек, резистентных к гормонотерапии. Речь идет о новом препарате кабазитаксел (по состоянию на апрель 2011 г. препарат не был зарегистрирован в Российской Федерации). 17 июня 2010 г. он был утвержден FDA (США) для использования в комбинации с преднизолоном при лечении пациентов с метастатическим гормонорефрактерным раком простаты, ранее получавших лечение доцетаксел-содержащими режимами.

Химическая структура препарата отличается от таковой доцетаксела двумя радикалами, благодаря чему при лечении кабазитакселом не возникает перекрестная резистентность к таксанам. Механизм действия препарата основан на торможении деления и пролиферации опухолевых клеток за счет связывания и стабилизации тубулина – белка клеточных микротрубочек, необходимых для расхождения хромосом при делении клетки.

Разрешение возможностей практического применения препарата

**Таблица 4. Исследования применения кабазитаксела\* и митоксантрона\*\* в комбинации с преднизолоном\*\*\***

	Кабазитаксел	Митоксантрон	р
Медиана общей выживаемости, мес.	15,1	12,7	0,0001
Медиана выживаемости без прогрессирования, мес.	2,8	1,4	0,0001
Объективный эффект, %	14,4	4,4	0,0005
Снижение ПСА $\geq$ 50%, %	39,2	17,8	0,0002
Медиана до прогрессии ПСА, мес.	6,4	3,1	0,0001
Уменьшение болей, %	9,2	7,7	0,63
Медиана времени до прогрессирования, мес.	8,8	5,4	0,0001

основано главным образом на результатах многоцентрового рандомизированного открытого международного исследования TROPIC [11], которое проводилось в 146 клиниках 26 стран, включая США и Россию. В исследовании участвовали 755 пациентов с метастатическим гормонорезистентным РПЖ, прогрессирующим после лечения доцетаксел-содержащими режимами. Пациенты были рандомизированы на 2 группы: I группа получала кабазитаксел 25 мг/м<sup>2</sup> каждые три недели в комбинации с преднизолоном 10 мг в сутки, II группа получала митоксантрон 12 мг/м<sup>2</sup> каждые три недели в комбинации с преднизолоном 10 мг в сутки. Лечение продолжалось до прогрессирования заболевания, смерти, неприемлемой токсичности или завершения 10 циклов терапии.

Основным регистрируемым показателем являлась общая выживаемость. Результаты представлены в таблице 4.

Число случаев смерти, не связанных с прогрессированием заболевания, в течение 30 дней с момента приема последней дозы составляло 18 (5%) в группе кабазитаксела и 3 (< 1%) в группе митоксантрона. Наиболее распространенными причинами неблагоприятных реакций при лечении кабазитакселом у пациентов были инфекции и почечная недостаточность. Один больной умер в результате диареи, вызвавшей обезвоживание и электролитный дисбаланс.

Так как при дозе кабазитаксела 25 мг/м<sup>2</sup> имеет место высокая степень гематологических осложнений

(нейтропения 3-й и 4-й степени – 81,7%), в настоящее время проводится исследование по сравнению эффективности кабазитаксела 20 мг/м<sup>2</sup> и комбинации кабазитаксела 25 мг/м<sup>2</sup> с преднизолоном в лечении метастатического гормонорезистентного РПЖ (протокол: Cabazitaxel at 20 mg/m<sup>2</sup> Compared to 25 mg/m<sup>2</sup> With Prednisone for the Treatment of Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer).

Пациенты будут лечиться до прогрессирования заболевания, неприемлемых проявлений токсичности или отказа от дальнейшего лечения.

**Назначение кабазитаксела увеличивает общую выживаемость больных, что приводит к снижению риска смерти на 30% по сравнению с применением митоксантрона.**

В настоящее время кабазитаксел включен в рекомендации Европейской ассоциации урологов как препарат второй линии химиотерапии гормонорезистентного РПЖ.

В заключение необходимо отметить, что в настоящее время существует две линии химиотерапии гормонорезистентного РПЖ – доцетаксел и кабазитаксел, достоверно увеличивающие продолжительность жизни больных.

Проводимые в настоящее время клинические исследования целевых препаратов с доцетакселом и кабазитакселом, вакцин и новых антиандрогенных препаратов, возможно, откроют новые перспективы терапии рака предстательной железы. ☺

\* 25 мг/м<sup>2</sup> каждые три недели.

\*\* 12 мг/м<sup>2</sup> каждые три недели.

\*\*\* 10 мг в сутки.

Литература  
← С. 55