

## Таутакс (доцетаксел) в лечении гормонорезистентного рака предстательной железы

И.Г. Русаков<sup>1</sup>, Б.В. Бухаркин<sup>2</sup>, А.М. Атаев<sup>2</sup>, Г.В. Верещагин<sup>1</sup>

<sup>1</sup>МНИОИ им. П.А. Герцена Росздрава; <sup>2</sup>РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

### TAUTAX (DOCETAXEL) IN THE TREATMENT OF HORMONE-REFRACTORY PROSTATE CANCER

I.G. Rusakov<sup>1</sup>, B.V. Buharkin<sup>2</sup>, A.M. Ataev<sup>2</sup>, G.V. Vereshagin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Moscow research oncologic center named after P.A. Gercen, <sup>2</sup>Russian oncologic center named after N.N. Blohin, Moscow

**Purpose.** Evaluate efficacy and portability of the combination of the drugs Tautax (docetaxel) with a dose of 75mg/m<sup>2</sup> 1 time per 21 days and prednisolone — 10 mg per 24 h in hormone-refractory prostate cancer (HRPC) patients.

**Methods.** Patients with verified HRPC were included in the study. Patients without being performed orchofunicectomy were given LHRH analogues during the entire study. The treatment scheme was: tautax 75 mg/m<sup>2</sup> 1 time per 21 days as 1,5 h infusion + prednisolone — 10 mg per 24 h per os. Dexamethasone 8 mg was introduced intramuscularly as a premedication before tautax infusion prior to 12, 6 and 1 h. Patients with the revealed bone metastases were given zoledronic acid 4 mg 1 time per 28 days. The therapy was has been being performed for 6 months or till disease progression revelation. In case of regression or stabilization of the disease, up to 10 chemotherapy courses were performed.

**Results.** 29 HRPC patients are examined. 178 chemotherapy courses are performed. Partial regression is noted in 8 (28%) patients, stabilization — in 9 (31%), progression — in 8 (28%) patients. PSA level decrease >50% has been observed in 19 (65,5%) patients. Improvement of the life quality was reached in 11 (38%) patients. The decrease in hyperfixation of radiopharmaceutical by osteoscintigraphy occurred in 14 (48%) patients.

**Conclusion.** Combination of Tautax and prednisolone is an effective treatment regimen of the HRPC patients.

### Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) — одна из наиболее часто встречающихся злокачественных опухолей. По заболеваемости в США и странах Западной Европы РПЖ занимает 1-е место и является второй по частоте причиной онкологической смертности среди мужчин [1]. В России в 2006 г. опухоли предстательной железы заняли 4-е (8,2%) место в структуре онкологической заболеваемости мужского населения после рака легкого, желудка и новообразований кожи. При этом по темпу прироста заболеваемости РПЖ значительно опережает опухоли других локализаций: за 1996–2006 гг. стандартизованный показатель заболеваемости возрос на 128,26% [2].

Локализованные (33,8%) формы РПЖ хорошо поддаются лечению путем хирургического вмешательства или лучевой терапии, однако при местнораспространенных (38,5%) и метастатических (23,2%) формах опухоли достичь хороших результатов при помощи методов локальной терапии не удается. В этих случаях основную роль играет гормональная терапия. Андроген-депривационное лечение эффективно для большинства больных, однако у всех пациентов рано или поздно развивается нечувствительность к проводимой терапии, у 15–20% больных имеется первичная гормонорезистентность [3].

До сравнительно недавнего времени гормонорезистентный РПЖ (ГРРПЖ) считался практиче-

ски нечувствительным к различным цитотоксическим агентам. Проводили поиск эффективных химиопрепаратов и их комбинации для лечения ГРРПЖ, однако эффективность их была невысока, а частота побочных эффектов не позволяла использовать высокотоксичные схемы лечения у пожилых и ослабленных больных, составляющих основной контингент пациентов с ГРРПЖ (табл. 1, 2) [4,5].

В 2004 г. на конференции ASCO были представлены результаты двух рандомизированных исследований III фазы по сравнению доцетаксела и стандартной химиотерапии. В одно из них (TAX 327) были включены 1006 больных, страдающих ГРРПЖ, которым было проведено следующее лечение: группа А — доцетаксел в дозе 75 мг/м<sup>2</sup> каждые 3 нед (10 курсов) на фоне преднизолона — 5 мг 2 раза в сутки длительно; группа В — доцетаксел в дозе 30 мг/м<sup>2</sup> еженедельно 5 нед подряд с повтором на 7-й неделе (5 курсов) на фоне преднизолона — 5 мг 2 раза в сутки длительно; группа С — митоксантрон в дозе 12 мг/м<sup>2</sup> каждые 3 нед (10 курсов) на фоне преднизолона — 5 мг 2 раза в сутки длительно. Данное исследование показало, 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 простатспецифического антигена (ПСА) >50% (45, 48 и 32% соответствен-

но). Следует отметить, что 3-недельный режим введения доцетаксела оказался более эффективным по сравнению с его еженедельным применением (табл. 3) [6].

В другом исследовании (SWOG 99–16) лечение проводили 770 больным ГРРПЖ по одной из схем: группа А – доцетаксел в дозе 70 мг/м<sup>2</sup> на 2-й день, эстрамустин – 280 мг перорально 2 раза в день с 1-го по 5-й день каждые 3 нед; группа В – митоксантрон в дозе 14 мг/м<sup>2</sup> каждые 3 нед на фоне преднизолона – 5 мг 2 раза в сутки длительно. Терапию продолжали до появления признаков прогрессирования или выраженной токсичности. 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, табл. 4) [7].

Оба вышеприведенных исследования убедительно свидетельствуют о преимуществе комбинаций на основе доцетаксела в качестве химиотерапии 1-й линии у больных ГРРПЖ.

**Цели и задачи исследования**

Целью нашего исследования являлась оценка эффективности и токсичности комбинации препаратов Таутакс® (доцетаксел – производства ООО «ЛЭНС-Фарм», дочерней компании ОАО «Верофарм») 75мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 21 день – и преднизолон в дозе 10 мг/сут у больных ГРРПЖ. Также исследовали уменьшение болевого синдрома, изменение уровня ПСА, качества жизни пациентов, частоту ответа у больных с измеряемыми проявлениями заболевания, наличие побочных эффектов при применении препарата.

**Критерии включения и исключения**

В исследование были включены пациенты с подтвержденным ГРРПЖ. Гормон-нечувствительность рака регистрировали в случае выявления прогрессирования заболевания на фоне адекватно проводимой андроген-депривационной

Таблица 1. Эффективность монокимиотерапии в лечении диссеминированного РПЖ (Н. Rubben, 1997)

Химиопрепарат	Число больных	Общий ответ		Авторы
		абс.	%	
Цисплатин (Cisplatin)	54	24	44	Merrin (1979)
	25	4	16	Yagoda и соавт. (1979)
	21	4	19	Rossof и соавт. (1979)
	17	0	—	Qazi и соавт. (1983)
	29	3	10	Moore и соавт. (1986)
Циклофосфамид (Cyclophosphamid)	57	8	14	Carter и соавт. (1975)
	25	21	84	Torti и соавт. (1983)
Доксорубин (Doxorubin)	51	7	14	Blum (1975)
	39	3	8	Scher и соавт. (1984)
Этопозид (Etoposide)	5	2	40	Nissen и соавт. (1984)
	36	5	14	Walther и соавт. (1986)
	7	1	14	Ansfield и соавт. (1962)
5-Фторурацил (5-Fluouracil)	4	1	25	Weiss и соавт. (1961)
	6	3	50	Hall et Good (1962)
Ломустин (Lomustine)	19	2	11	Carter и соавт. (1975)
Мелфалан (Melphalan)	15	1	7	Houghton и соавт. (1977)
Митрамицин (Mithramycin)	36	2	6	Carter и соавт. (1975)
	6	2	33	Kofman и соавт. (1963)
Митомицин-С (Mitomycin-C)	4	0	—	Humpherey и соавт. (1961)
	31	9	29	Jones и соавт. (1986)
Митоксантрон (Mitoxantrone)	25	15	60	Otto и соавт. (1996)
Винбластин (Vinblastine)	39	8	21	Dexeus и соавт. (1985)
Винкрестин (Vincristine)	22	2	9	Carter и соавт. (1975)
Виндезин (Vindesine)	27	16	59	Jones и соавт. (1983)

терапии кастрационного уровня тестостерона (менее 50 нг/дл).

**Критерии включения (при прогрессировании заболевания)**

1. Повышение уровня ПСА при 3 последовательных измерениях с интервалом между ними не менее 2 нед суммарно на 25% и более. Если при 3-м измерении уровень ПСА оказывался ниже, чем при 2-м, то для подтверждения прогрессирования должно было наблюдаться повышение уровня ПСА при 4-м измерении.

2. Появление новых метастазов или увеличение имеющегося измеряемого очага поражения на 25% и более по крайней мере по одному диаметру. Имеется в виду поражение лимфоузлов, печени, легочной ткани.

3. Выявление костных метастазов либо новых очагов поражения костной ткани у больных

Таблица 2. Эффективность полихимиотерапии в лечении ГРПЖ (нерандомизированные исследования)

Вид лечения	Число больных	Общий ответ		ПР* + ЧР**		Авторы
		абс.	%	абс.	%	
Циклофосфан + доксорубин	20	8	40	3	15	Izbick и соавт. (1979)
	22	11	50	8	32	Ihde и соавт. (1980)
	19	5	26	0	—	Merrin и соавт. (1976)
	11	2	18	2	18	Lloyd и соавт. (1976)
	21	12	57	0	—	Soloway и соавт. (1979)
35	46				Fischer и соавт. (1997)	
Эстрамустин + 5-фторурацил	25	3	12	0	—	Kennealey и соавт. (1978)
Доксорубин + платидиам	21	10	43	—	—	Citrin и соавт. (1982)
	17	9	53	9	53	Perloff и соавт. (1977)
Циклофосфан + доксорубин + платидиам	17	12	71	7	41	Ihde и соавт. (1981)
Циклофосфан + платидиам + преднизон	22	10	45	0	—	Berry & MacDonald (1982)
	62	3	48	—	—	Logothetis (1983)
Доксорубин + 5-фторурацил + митомицин С	16	7	44	0	—	Kasimis и соавт. (1983)
	14	9	64	1	7	Hsu & Babaian (1983)
5-фторурацил + метотрексат + винкристин + Мефалон + преднизон	84	30	36	3	4	Paulson и соавт. (1979)
5-фторурацил + циклофосфан	50	34	68	14	28	Gratf и соавт. (1990)

\*ПР – полная регрессия, \*\*ЧР – частичная регрессия.

с ранее отмечавшимся костным метастазированием.

Больные, получавшие специфическое противоопухолевое лечение, должны были закончить его не менее чем за 4 нед до включения в исследование (гормонотерапия антиандрогенами, пероральной

ной лабораторией;

- АСТ и АЛТ < 1,5 × ВГН;
- креатинин < 1,5 × ВГН.

**Критерии исключения**

1. Предшествующая цитотоксическая химиотерапия (за исключением монотерапии оральной формой эстрамустина – см. критерии включения).

2. Предшествующая системная терапия изотопами (например, стронцием и самарием).

3. Предшествующие злокачественные опухоли, кроме адекватно леченного базально-клеточного и плоскоклеточного рака кожи или любого другого рака, при котором у пациента не менее 5 лет отсутствуют признаки заболевания.

4. Вовлечение в процесс вещества головного мозга и мозговых оболочек.

Таблица 3. Эффективность доцетаксела и митоксантрона у РПЖ (ТАХ 327)

Показатель	Г р у п п а			
	А	В	А + В	С
Число больных	335	334	669	337
Продолжительность жизни, мес	18,9	17,4	18,3	16,6
Уменьшение болевого синдрома, % больных	35	31	33	22
Снижение ПСА > 50%, % больных	45	48	47	32
Нейтропения III–IV степени, % больных	32,0	1,5	—	21,7
Инфекция, % больных	5,7	5,5	—	4,2
Слабость III–IV степени, % больных	4,5	5,5	—	5,1
Диарея III–IV степени, % больных	2,1	4,8	—	1,2



## Достоинства ПОЗИЦИИ

- Соединяется с тубулином митотических микротрубочек в положительной позиции
- Уничтожает опухолевые клетки, нарушая процесс их деления в фазах G2 и M
- Эффективен при
  - раке молочной железы
  - опухолях головы и шеи
  - раке желудка и пищевода
  - раке легкого
  - гормонорефрактерном раке простаты

veropharm   
**Таутакс**

доцетаксел 20 мг  
доцетаксел 80 мг



Таблица 4. Эффективность доцетаксела и митоксантрона у больных РПЖ (SWOG 99–16)

Показатель	Г р у п п а		
	А	В	Р
Число больных	334	332	
Продолжительность жизни, мес	18	15	0,008
Время до прогрессирования, мес	6	3	<0,0001

5. Симптоматическая периферическая нейропатия более II степени в соответствии с Общими критериями токсичности Национального института рака США (NCI).

6. Выраженные изменения в лабораторных анализах на момент включения или за 30 дней до включения в данную программу.

7. Другие тяжелые заболевания или патологические состояния.

7.1. Сердечная недостаточность, в том числе контролируемая, с признаками застоя. Анамнестические указания или выявленные при сборе анамнеза симптомы перенесенного инфаркта миокарда, стенокардии, тромбоза глубоких вен в течение 1 года до включения в исследование, неконтролируемой артериальной гипертензии или неконтролируемой аритмии.

7.2. Активная неконтролируемая инфекция.

7.3. Пептическая язва, некомпенсированный сахарный диабет или другие противопоказания к использованию кортикостероидов.

7.4. Аутоиммунные заболевания (системная волчанка, склеродермия, ревматоидный полиартрит).

8. Одновременное лечение другими экспериментальными препаратами. Участие в других клинических исследованиях каких-либо новых препаратов в течение 30 дней перед началом настоящего исследования.

9. Одновременное лечение другими противоопухолевыми препаратами (кроме агонистов ЛГРГ).

10. Одновременное лечение системными кортикостероидами, назначаемыми по причинам, не предусмотренным протоколом.

**Лечение**

Лечение проводили по схеме: Таутакс в дозе 75 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 21 день в виде 1,5-часовой инфузии + преднизолон – 10 мг/сут перорально. В качестве премедикации перед инфузией Таутакса за 12, 6 и 1 ч вводили дексаметазон в дозе 8 мг внутримышечно.

Пациенты с выявленными костными метастазами получали терапию золендроновой кислотой – 4 мг 1 раз в 28 дней.

В случае развития нейтропении III степени токсичности NCI применяли Г-КСФ.

При возникновении токсических реакций больным проводили соответствующую симптоматическую терапию до купирования появившихся признаков и симптомов (антиэметики – при тошноте и рвоте, антидиарейные препараты – при диарее, антибактериальные противовоспалительные и антигистаминные препараты – при лихорадке, обусловленной проводимым лечением).

Продолжительность лечения составляла 6 курсов или более – до выявления прогрессии заболевания. В случае регрессии или стабилизации заболевания проводили до 10 курсов химиотерапии.

**Оценка эффективности**

Эффективность оценивали по общепринятым критериям: снижение уровня ПСА на 50% и более, уменьшение размеров измеряемых очагов более чем на 25% по критериям RECIST, снижение интенсивности накопления радиофармпрепарата при остеосцинтиграфии по M.S. Soloway, увеличение индекса Карновского на 20% и более.

**Результаты**

За период с апреля 2006 по февраль 2008 г. в отделениях онкоурологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН и МНИОИ им. П.А. Герцена были обследованы 29 больных ГРРПЖ. Проведено 178 курсов химиотерапии. Средний возраст больных – 69±8,6 (45–79) года. Всем пациентам в качестве первоначального лечения проводили андрогенную депривацию (хирургическая или медикаментозная в сроки от 12 до 38 мес). Средний уровень ПСА составлял 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 происходило у 14 (48%) больных. Нейтропения III степени была 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.

**Выводы**

Комбинация препаратов Таутакс® (доцетаксел) – 75 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 21 день и преднизолон в дозе 10 мг/сут является эффективной схемой лечения больных ГРРПЖ с контролируемой токсичностью и побочными эффектами.

Литература

1. Bamias A. et al. Obesity and prostate cancer: epidemiology and clinical implications. Eur Urol 2007;52:331–43.
2. Чиссов В.И. Онкологическая заболеваемость и смертность. М.; 2008.
3. Гарин А.М. 2-я линия эндокринной терапии и химиотерапия генерализованного рака предстательной железы. Материалы Европейской школы онкологов. ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина. М.; 1997.
4. Eisenberger M.A., Simon R., O'Dwyer P.J. et al. A reevaluation of nonhormonal cytotoxic chemotherapy in the treatment of prostatic carcinoma. J Clin Oncol 1985;3:827–41.
5. Yagoda A., Petrylak D. Cytotoxic chemotherapy for advanced hormone-resistant prostate cancer. Cancer 1993;71:1098–109.
6. Tannock I.F., deWit R., Berry W.J. et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. N Engl J Med 2004;351:1502–12.
7. Petrylak D.P., Tangen C.M., Hussain M.H. et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. N Engl J Med 2004;351:1515–20.

## Сравнение бикалутамида 150 мг в сочетании со стандартным лечением и только стандартных методов лечения при раннем раке предстательной железы

D.G. McLeod, P. Iversen, W.A. See, T. Morris, J. Armstrong, M.P. Wirth

Статья впервые опубликована в BJU 2005 – 97, 247–254

**Цель:** в рамках программы «Ранний рак простаты» (Early Prostate Cancer, EPC) оценить эффективность и переносимость бикалутамида в дозе 150 мг/сут в сочетании со стандартными методами лечения при локализованном и местно-распространенном нематастатическом раке предстательной железы.

**Больные и методы:** программа EPC состоит из трех рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследований, дизайн которых разработан с учетом необходимости проведения комбинированного анализа. В исследование включено 8113 мужчин, получавших стандартные виды лечения по поводу локализованного (T1–2N0/Nx) или местно-распространенного (T3–4, любая N или любая T, N+) рака предстательной железы, рандомизированных на терапию бикалутамидом (150 мг/сут, перорально) или плацебо (перорально).

Критериями оценки первостепенной значимости в исследовании являлись выживаемость без признаков прогрессирования и общая выживаемость.

**Результаты:** большая программа EPC направлена на выявление категории больных, которые имеют преимущества при назначении ранней адъювантной антиандрогенной терапии. Стандартные виды лечения при локализованном и местно-распространенном раке предстательной железы включают лучевую терапию, радикальную простатэктомию или динамическое наблюдение [1].

При медиане наблюдения 7,4 года дополнительное назначение бикалутамида после стандартного лечения не приводило к увеличению выживаемости без признаков прогрессирования при локализованном раке предстательной железы. Отмечена тенденция (относительный риск – ОР – 1,16; 95% ДИ 0,99–1,37;  $p=0,07$ ) к снижению выживаемости у пациентов, находившихся только под динамическим наблюдением.

Однако при местно-распространенном раке простаты бикалутамид достоверно увеличивал выживаемость без признаков прогрессирования, независимо от основного вида стандартного лечения. Бикалутамид достоверно увеличивал общую выживаемость у пациентов, получавших лучевую терапию (ОР 0,65; 95% ДИ 0,44–0,95;  $p=0,03$ ), что было обусловлено более низким риском смерти от рака предстательной железы.

Назначение бикалутамида больным локализованными формами заболевания в качестве альтернативы динамическому наблюдению приводило к появлению тенденции к увеличению общей выживаемости (ОР 0,81; 95% ДИ 0,66–1,01;  $p=0,06$ ). В подгруппе пациентов, подвергнутых радикальной простатэктомию, различий в выживаемости между когортами не отмечено.

Важным открытием программы EPC является достоверное увеличение общей выживаемости облученных больных местно-распространенным раком предстательной железы, получавших бикалутамид 150 мг за счет снижения риска смерти от прогрессирования опухолевого процесса до 35%. Это первое исследование, позволившее добиться увеличения общей выживаемости за счет некастрационной гормонотерапии при назначении ее в адъювантном режиме при раке предстательной железы.

Увеличение общей выживаемости у больных местно-распространенным раком предстательной

железы, получавших лучевую терапию, за счет назначения адъювантного лечения бикалутамидом (снижение риска смерти до 35%) соответствует результатам, полученным в исследованиях RTOG 85-31, в котором адъювантная терапия гозерелином после облучения снижала риск смерти до 23% (ОР 0,77;  $p=0,001$ ) [2], и EORTC 22863, в котором адъювантная терапия гозерелином увеличивала выживаемость на 2,5 года по сравнению с изолированной лучевой терапией, при этом риск смерти у пациентов, получавших золадекс, был почти на 50% меньше (HR=0,51) [3] (см. таблицу). При этом медианы сро-