

А.А. ГРИЦКЕВИЧ<sup>1</sup>, к.м.н., С.В. МИШУГИН<sup>2</sup>, к.м.н., А.А. ТЕПЛОВ<sup>1</sup>, д.м.н., профессор, И.Г. РУСАКОВ<sup>3</sup>, д.м.н., профессор

<sup>1</sup> Институт хирургии им. А.В. Вишневского, Москва

<sup>2</sup> Городская клиническая больница №57, Москва

<sup>3</sup> Городская клиническая больница им. Д.Д. Плетнева, Москва

# КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПЕРВОЙ ЛИНИИ ЦИТОТОКСИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ТАКСАНАМИ

## ПРИ КАСТРАЦИОННО-РЕЗИСТЕНТНОМ РАКЕ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Рассмотрено современное состояние проблемы терапии кастрационно-резистентного рака предстательной железы. Активный поиск более эффективных вариантов терапии привел к разработке ряда современных препаратов, не только влияющих на качество жизни пациентов, но и увеличивающих показатели общей выживаемости и период времени до маркерного прогрессирования. В статье изучена клиническая эффективность использования цитотоксической терапии первой линии доцетакселом. Показана удовлетворительная переносимость режима монотерапии доцетакселом. Продемонстрировано снижение уровня ПСА > 50% у 43,7% больных с продолжительностью общей выживаемости до 16 мес.

**Ключевые слова:** таксаны, Таутакс, КРРПЖ, кастрационно-резистентный рак предстательной железы, доцетаксел.

A.A. GRITSKEVICH<sup>1</sup>, PhD in medicine, S.V. MISHUGIN<sup>2</sup>, PhD in medicine, A.A. TEPLOV<sup>1</sup>, MD, Prof., I.G. RUSAKOV<sup>2</sup>, MD, Prof.

<sup>1</sup> Vishnevsky Institute of Surgery, Moscow

<sup>2</sup> City Clinical Hospital №57, Moscow

### CLINICAL ASSESSMENT OF TAXANES IN THE FIRST-LINE CYTOTOXIC THERAPY OF CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER

The article tells about the current problems in the treatment of castrate-resistant prostate cancer. An extensive search for more effective treatments resulted in the development of a number of novel drugs which affect the quality of life of patients as well as increase the overall survival rate and time to PSA progression. The article studied the clinical efficacy of first-line cytotoxic chemotherapy with docetaxel. Satisfactory tolerance of docetaxel monotherapy was demonstrated. PSA levels declined > 50% in 43.7% of patients with overall survival up to 16 months.

**Keywords:** taxanes, Tautax, CRPC, castration-resistant prostate cancer, docetaxel.

## ВВЕДЕНИЕ

В Российской Федерации число мужчин, заболевших раком предстательной железы (РПЖ) в 2014 г., составило 37 186, тогда как в 2004 г. было выявлено 15 238 случаев. В структуре заболеваемости РПЖ занимает второе место после опухолей легких и составляет 14,3%. Стандартизированный показатель заболеваемости в 2014 г. составил 39,4 на 100 тыс. мужчин. При этом рост заболеваемости за 10 лет достиг 117%. При общем снижении смертности от всех онкозаболеваний отмечается увеличение смертности от РПЖ (в 2004 г. – 9,52, а в 2014 г. – 11,86 случая на 100 тыс. мужчин) [1].

Несмотря на значительное увеличение числа больных с ранними формами заболевания, 45,5% пациентов на период выявления заболевания имеют местно-распространенные и метастатические формы [2].

В настоящее время изучение механизмов развития и разработка наиболее эффективных методов лечения кастрационно-резистентного рака предстательной железы (КРРПЖ) – одна из наиболее актуальных проблем, стоящих перед онкологами и урологами во всем мире. В нескольких крупных рандомизированных исследованиях последнего времени (TAX 327, SWOG 9916, TROPIC) показаны высокие возможности различных режимов

химиотерапии на основе таксанов: доцетаксела и кабази-таксела. В работе приведены результаты применения доцетаксела в качестве первой линии цитотоксической терапии КРРПЖ. Полученный положительный эффект оправдывает дальнейшее изучение эффективности препаратов генерации таксанов в лечении КРРПЖ [3–10].

**Цель исследования** – оценка эффективности монотерапии доцетакселом в первой линии цитотоксического лечения кастрационно-резистентного рака предстательной железы.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе представлены результаты исследования, в которое были включены 48 пациентов, имеющих морфологически подтвержденный диагноз РПЖ, прогрессирующего на фоне проводимой гормональной терапии, несмотря на кастрационный уровень тестостерона. Больные с КРРПЖ проходили лечение в период 2011–2016 гг. в Институте хирургии им. А.В. Вишневского и в Городской больнице №57 г. Москвы. Изучена эффективность цитотоксической терапии первой линии препаратом доцетаксел. Доцетаксел был представлен отечественным препаратом Таутакс. В *таблице 1* приведена краткая характеристика больных до начала лечения.

**Таблица 1. Характеристика больных до лечения**

Показатель	Таутакс (доцетаксел) n = 48
Возраст, лет	51–78
Средний возраст, лет	63,97 ± 6,37
ПСА нг/мл	5,2–1127
ПСА (средний уровень)	218,7 ± 278,3
Локализация метастазов:	
• лимфоузлы	9
• костная система	13
• лимфоузлы + костная система	16
• висцеральные метастазы:	
• печень	3
• легкие	2
Тестостерон, n = 12–33 нмоль/л	0,35–1,69
Кастрационный уровень < 1,7 нмоль/л	
ПСА < 10 нг/мл	4 (8,3)
ПСА 10–50 нг/мл (n), %	15 (31,3)
ПСА > 50 нг/мл	29 (60,4)
Предшествующая гормонотерапия:	
• хирургическая кастрация + антиандрогены	39
• лекарственная кастрация + антиандрогены	7
• эстрогенотерапия	2
Предшествующая лучевая терапия:	
• на предстательную железу	24
• паллиативная на кости скелета	14
• радиофармтерапия	2
Предшествующая химиотерапия	3

Возраст больных колебался от 51 до 78 года (средний возраст – 63,97 ± 6,37 года). Наибольшее количество больных (56,2%) находилось в возрастной группе 60–69 лет, старше 70 лет было 25%, т. е. одна четвертая часть больных.

У всех пациентов к началу лечения имелось морфологическое подтверждение диагноза РПЖ. В большинстве случаев это были низкодифференцированные формы аденокарциномы (табл. 2).

Среднее время до возникновения кастратрезистентной формы РПЖ после проведенной гормонотерапии составила 35,7 ± 31,4 мес. (от 6 до 92 мес.). На момент установления первичного диагноза 22 пациента (45,8%) имели IV стадию заболевания (табл. 3).

**Таблица 2. Гистологические типы опухолей**

Гистологические типы опухолей	Доцетаксел, % (n)
Аденокарцинома:	97,9 (47)
Показатель Глиссона 2–4	14,6 (7)
Показатель Глиссона 5–6	18,7 (9)
Показатель Глиссона 7	41,7 (20)
Показатель Глиссона 8–10	22,9 (11)
Другие формы рака	2,1 (1)

**Таблица 3. Время до развития КРРПЖ**

	Доцетаксел
Время до развития резистентности, мес.	35,7 ± 31,4
Период времени, мес.	6–92

У 13 пациентов определялись костные метастазы, у 9 – метастазы в регионарные и отдаленные лимфатические узлы, и у 16 – поражение лимфатических узлов и костей скелета, висцеральные депозиты (печень, легкие) присутствовали у 5 пациентов. Общее количество больных с метастазами 43 (89,6%).

Уровень ПСА до начала лечения составлял от 5,2 до 1127 нг/мл. Средний уровень ПСА 218,7 ± 278,3 нг/мл.

Как составляющие качества жизни оценивался уровень болевого синдрома и статус активности. Уровень болевой градации оценивался по 4-балльной шкале ВОЗ. Оценка общего состояния оценивалась по системе Карновского (табл. 4).

**Таблица 4. Статус активности больных до начала лечения**

Градация	Доцетаксел, n (%)
Активность по Карновскому, %	
• 80–100	36 (75)
• 60–70	8 (16,7)
• 50–60	4 (8,3)
• 30–50	–

Таким образом, 36 пациентов были включены со статусом активности 80–100%, 8 – со статусом активности 60–70% и 4 больных – со статусом активности 50–60% по системе Карновского.

У большинства больных имелся болевой синдром. Категории больных были следующие: у 15 больных градация боли соответствовала 0, у 23 – 1, у 7 – 2 и у 3 – 3. Большинство пациентов (n = 33) нуждалось в анальгезирующей терапии (68,8%). Данные предоставлены в таблице 5.

15 (31,3%) пациентов не нуждались в обезболивании. Нерегулярный прием ненаркотических анальгетиков требовался 23 больным (47,9%), 7 (14,6%) пациентов нуждались в постоянном приеме ненаркотических анальгетиков, и 3 (6,3%) пациента периодически принимали наркотические анальгетики для снижения болевого синдрома.

**Таблица 5. Характеристика болевого статуса больных до начала лечения**

	Доцетаксел, n = 48
Градация боли (ВОЗ)	
• 0	15 (31,3%)
• 1	23 (47,8%)
• 2	7 (14,6%)
• 3	3 (6,3%)
• 4	–

## ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ КРРПЖ

Лекарственная терапия назначалась следующим образом: пациенты получали доцетаксел (Таутакс) в дозе 75 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно каждые 3 недели на фоне приема преднизолона 5 мг 2 р/сут длительно, на протяжении всего курса лечения. Согласно рекомендациям Европейской организации по исследованию и лечению рака (EORTC), для снижения вероятности развития задержки жидкости показано проведение 3-дневного курса премедикации кортикостероидами (Дексаметазон 8 мг 2 р/сут) начиная за день до введения доцетаксела: внутримышечно за 12 и 6 ч до введения доцетаксела и внутривенно капельно за 30 мин непосредственно перед введением.

После получения пациентами 6 циклов терапии в случае достижения у них положительного эффекта и по решению врача терапия могла быть продолжена до 10 циклов.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ КРРПЖ ДОЦЕТАКСЕЛОМ

Всего проведено 293 цикла химиотерапии. Минимальное количество – один курс, максимальное – 10 циклов терапии. 25 больных (52,1%) получили шесть курсов. Также шесть курсов и более получили 35 больных (72,9%). Двое больных (4,2%) перенесли десять циклов лечения. Среднее количество курсов составило 6,1 (табл. 6).

**Таблица 6. Количество проведенных курсов химиотерапии**

	6 курсов ХТ %, (n)	≥ 6 курсов %, (n)	10 курсов %, (n)	Всего курсов	Среднее количество курсов
Доцетаксел, n = 48	52,1 (25)	72,9 (35)	4,2 (2)	293	6,1 ± 1,8

Два пациента получили единственное введение химиопрепарата. После введения развилась нейтропения 2-й степени, которая заставила отложить следующий курс ХТ на две недели. После перерыва у пациента сохранялись крайне низкие показатели нейтрофилов. Лечение дальше не продолжалось.

Оценку эффективности терапии проводили с учетом показателя ПСА (снижение ПСА на 50 и 80%, изменение градации болевого синдрома по системе ВОЗ, уменьшение метастатических измеряемых очагов более чем на 25% по критериям RECIST) и оценки качества жизни (увеличение индекса Карновского на 20% и более, продолжительность жизни (общая выживаемость), снижение интенсивности накопления радиофармпрепарата по остеосцинтиграфии по M.S. Soloway). Токсичность лечения оценивалась по системе NCIC-CTC.

В ответ на лечение доцетакселом снижение уровня ПСА более чем на 50% от исходного до начала лечения отмечено у 21 пациента (43,7%). Из этого числа снижение уровня ПСА ниже 80% зарегистрировано у 4 паци-

ентов (19%). Стабилизация уровня ПСА отмечена у девяти пациентов (18,8%). Прогрессивный рост ПСА определялся 18 больными (37,5%). Результаты изменения ПСА представлены в таблице 7.

**Таблица 7. Результаты изменения ПСА после лечения**

Динамика ПСА	% (n)
Снижение ПСА > 50% (%)	43,7 (21)
Снижение ПСА > 80% (%)	19 (4)
Стабилизация ПСА	18,8 (9)
Прогрессирование ПСА	37,5 (18)

Таким образом, общий ответ по уровню ПСА составил 30 пациентов (62,5%).

Продолжительность периода положительного ответа составила среди больных со снижением уровня ПСА более 50% от 4 до 17 мес., в среднем – 6,9 мес. В группе со снижением ПСА более 80% эти цифры составили от 6 до 18 мес., в среднем – 9,1 мес. Среди пациентов со стабилизацией ПСА продолжительность положительного ответа составила в среднем 4,5 (2–8) мес. Данные представлены в таблице 8.

**Таблица 8. Продолжительность ответа по ПСА**

	ПСА > 50% (%)	Продолжительность (мес.)	ПСА > 80% (%)	Продолжительность (мес.)	Стабилизация ПСА (%)	Продолжительность (мес.)
Доцетаксел	43,7	6,9 (4–17)	19	9,1 (6–18)	18,8	4,5 (2–8)

Уменьшение размеров лимфоузлов зарегистрировано у 21 больного (43,8%). Из них полная регрессия зафиксирована у 7 (14,6%) больных, частичная регрессия – у 14 (29,2%), стабилизация опухолевого процесса – у 10 (20,8%) больных. Несмотря на проводимое лечение, дальнейшее прогрессирование отмечено у 17 больных (35,4%).

Стабилизация костных метастазов отмечена в 68,8% случаев. Большинство пациентов, входивших в данное исследование, имели, как правило, генерализованный

**Таблица 9. Оценка положительного эффекта со стороны пораженных лимфоузлов и костей скелета**

	Полная регрессия	Частичная регрессия	Стабилизация	Прогрессирование	Стабилизация костных метастазов
Доцетаксел	7 (14,6%)	14 (29,2%)	10 (20,8%)	17 (35,4)	68,8% (33)

костный метастатический процесс, что соответствовало критериям Soloway 3–4. Оценка динамики со стороны пораженных лимфоузлов и костных метастазов представлена в *таблице 9*.

Среди пациентов с метастазами в печень эффект регрессии получен в одном случае из двух: произошло уменьшение на 65% количества и площади метастазов. Во втором случае отмечена стабилизация очагов печени. У одного больного с метастазами в легкие также установлена стабилизация метастатического поражения.

Определяющий критерий эффективности ХТ представлен продолжительностью жизни больных после окончания лечения, которая составила в группе монотерапии доцетакселом  $15,9 \pm 6,8$  мес.

Проанализированы показатели одногодичной и двухгодичной выживаемости. Одногодичная выживаемость составила 54,2% ( $n = 26$ ). Двухгодичная выживаемость составила 22,9% ( $n = 11$ ). Данные продолжительности жизни предоставлены в *таблице 10*.

**Таблица 10. Общая выживаемость больных**

	Доцетаксел, $n = 48$
Общая выживаемость, мес.	$15,9 \pm 6,8$
Одногодичная выживаемость, % ( $n$ )	54,2 (23)
Двухгодичная выживаемость, % ( $n$ )	22,9 (11)

Улучшение качества жизни основывалось на снижении градации болевого синдрома по шкале ВОЗ и повышении статуса активности по системе Карновского на 20%. Эффект в отношении боли принимался во внима-

ние при снижении болевого индекса на 1 пункт от исходного, сохраняющегося в течение как минимум 3 недель. Данный эффект зафиксирован у 21 больного (43,8%). Качество жизни претерпело изменение в положительную сторону у 9 пациентов, что составило 18,8% (*табл. 11*).

**Таблица 11. Изменение качества жизни больных после ХТ**

Объективный ответ	Таутакс (доцетаксел), $n = 48$
Снижение градации боли	43,8% (21)
Улучшение качества жизни	18,8% (9)

Заслуживающие внимания побочные эффекты лечения в нашем исследовании были представлены гематологической и негематологической токсичностью. Преобладали явления гематологической токсичности: нейтропения 2–3-й степени – 18,8% (21 пациент), анемия 2-й степени – 6,25% (3 пациента), тошнота 1-й степени – 43,7% (10 пациентов), диарея 1-й степени – 22,9% (11 пациентов), слабость 2-й степени – 12,5% (6 пациентов), синдром задержки жидкости 1–2-й степени – 31,3% (15 пациентов).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данная схема демонстрирует продолжительный ответ на лечение, период общей выживаемости, удовлетворительную переносимость терапии. Таким образом, режим монотерапии доцетакселом является безопасным и хорошо переносимым при достаточно высокой эффективности.



## ЛИТЕРАТУРА

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2014 году. М., 2016: 9–145. / Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. Malignancies in Russia in 2014. M., 2016: 9–145.
- Pagliarulo V et al. Contemporary role of androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Eur. Urol.*, 2012, 61: 11–25.
- Center MM, Jemal A, Lortet-Tieulent J. International variation in prostate cancer incidence and mortality rates. *European Urology*, 2012 Jun, 61(6): 53–66.
- Алексеев Б.Я., Андрианов А.Н. Возможности и механизмы действия гормональной терапии у больных кастрационно-резистентным раком предстательной железы. *Онкоурология*, 2013, 1: 34–43. / Alekseev B.Y., Andrianov A.N. Prospects and mechanisms of action of hormone therapy in patients with castration-resistant prostate cancer. *Onkourologiya*, 2013, 1: 34–43.
- Heidenreich A, Bolla M, Joniau S, van der Kwast TH, Matveev V, Mason MD, Mottet N, Schmid H-P, Wiegand T, Zattoni F. Recommendations for the treatment of prostate cancer. *European Association of urology*, 2011.
- Bubley G, Carducci M, Dahut W. Eligibility and response guidelines for phase II clinical trials in androgen-independent prostate cancer: recommendations from the Prostate-Specific Antigen Working Group. *J Clin Oncol*, 1999, 17: 3461–3467.
- Berry WR, Beer TM. Weekly docetaxel in the elderly, outcomes in men with androgen independent prostate cancer >70 vs < 70 years of age. Program and abstracts of the 39th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, May 31–3, 2003. Chicago, Illinois. Abstract, 2996.
- Crawford DE, Rosenblum M, Ziada AM et al. Overview: hormone-refractory prostate cancer. *Urology*, 1999, 54(6A Suppl): 1–7.
- Abrahamson Per-Anders. Revolutions in the management of hormone-refractory prostate cancer. *European Urology Supplements*, 2003, 2: 1–2.
- Earhart RH. Docetaxel (Taxotere): preclinical and general clinical information. *Semin Oncol*, 1999, 26: 8–13.