

Российский опыт применения Таксотера в терапии метастатического гормонорефрактерного рака предстательной железы: результаты описательного исследования TANDEM

О.Б. Карякин¹, Б.Я. Алексеев², В.Б. Матвеев³, А.В. Воробьев⁴, А.К. Носов³, А.Н. Шевченко⁵,
О.Н. Бурдаева⁶, Н.А. Полякова⁷

¹ГУ МРНЦ РАМН, Обнинск; ²ФГУ МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий; ³ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва;

⁴Санкт-Петербургский НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова; ⁵Ростовский НИИ онкологии;

⁶Архангельский областной онкологический диспансер; ⁷Ивановский областной онкологический диспансер

Контакты: Олег Борисович Карякин karyakin@mrrc.obninsk.ru

С целью описания российского опыта использования Таксотера в лечении гормонорефрактерного рака предстательной железы (ГРППЖ) в повседневной практике в 2007 г. было начато многоцентровое открытое проспективное пострегистрационное исследование TANDEM. Всего в него были включены 149 пациентов, из них у 135 проведен анализ эффективности. Средний возраст больных составил $61,9 \pm 7,9$ года, средний показатель простатспецифического антигена (ПСА) у них был равен $273,3$ нг/мл. Всего пациенты получили 807 циклов химиотерапии, в большинстве (73,8%) случаев было проведено ≥ 6 циклов. Снижение уровня ПСА $\geq 50\%$ зарегистрировано у 47,5% больных, эффект в отношении боли отмечен у 13,3%, объективный эффект — у 47% пациентов с измеряемыми очагами. Медиана времени до прогрессирования составила 10 мес (95% доверительный интервал 9,3–15,7). Из тяжелых (III–IV степень) и серьезных нежелательных явлений в 5 (3,4%) случаях отмечена нейтропения III степени, в 1 (0,7%) — агранулоцитоз IV степени и в 1 — инфекция (herpes zoster). Один больной умер в связи с возникновением у него кровотечения из нижних мочевых путей. Представленные данные подтвердили эффективность использования Таксотера в 1-й линии химиотерапии метастатического ГРППЖ. Однако по сравнению с данными, представленными в исследовании TAX 327, зарегистрировано значительно меньшее число нежелательных явлений, что отражает реальную ситуацию с регистрацией побочных эффектов терапии в повседневной практике.

Ключевые слова: гормонорефрактерный рак предстательной железы, химиотерапия, Таксотер

Russian experience with Taxotere used in therapy for metastatic hormone refractory prostate cancer: results of the descriptive TANDEM study

O.B. Karyakin¹, B.Ya. Alekseyev², V.B. Matveev³, A.V. Vorobyev⁴, A.K. Nosov³, A.N. Shevchenko⁵,
O.N. Burdayeva⁶, N.A. Polyakova⁷

¹Medical Radiology Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Obninsk; ²P.A. Herzen Moscow Research Oncological Institute, Russian Agency for Medical Technologies; ³N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow; ⁴N.N. Petrov Saint Petersburg Research Institute of Oncology; ⁵Rostov Research Institute of Oncology;

⁶Arkhangelsk Regional Cancer Dispensary; ⁷Ivanovo Regional Cancer Dispensary

The TANDEM multicenter open-label prospective postregistration study was initiated in 2007 to describe the Russian experience with Taxotere used to treat hormone refractory prostate cancer (HRPC) in routine practice. It enrolled a total of 149 patients; therapeutic effectiveness was analyzed in 135 of them. The mean age of the patients was $61,9 \pm 7,9$ years; their mean prostate-specific antigen (PSA) level was $273,3$ ng/ml. The patients received a total of 807 chemotherapy cycles; ≥ 6 cycles were made in most (73,8%) cases. A $\geq 50\%$ reduction was recorded in 47,5% of patients; an effect against pain was noted in 13,3%; an objective effect was observed in 47% of patients with measurable foci. The median time to progression was 10 months (95% confidence interval 9,3 to 15,7). Out of the severe (grade III-IV) and serious adverse reactions, there was grade III neutropenia in 5 (3,4%) cases, grade IV agranulocytosis in 1 (0,7%), and infection (herpes zoster) in 1. One patient died because of bleeding occurring in the lower urinary tract. The presented data support the efficiency of using Taxotere in first-line chemotherapy for metastatic HRPC. However, as compared with the data obtained in the TAX 327 study, there were much fewer adverse events, reflecting the real situation with the recording of the side effects of therapy in routine practice.

Key words: hormone refractory prostate cancer, chemotherapy, Taxotere

Введение

В настоящее время разработка наиболее эффективных методов лечения гормонорефрактерного рака предстательной железы (ГРПЖ) является одной из наиболее актуальных проблем, стоящих перед онкологами и урологами во всем мире.

Как известно, блокада андрогенов позволяет достичь стабилизации более чем у 80% пациентов с распространенным РПЖ. Среднее время до прогрессирования после проведения гормонотерапии (ГТ) составляет около 2 лет. Несмотря на наличие кастрационного уровня тестостерона (< 50 нг/дл), почти у 80% этих пациентов в течение 12–18 мес наступает прогрессирование заболевания — развитие ГРПЖ.

Важно отметить также тот факт, что за последнее 10-летие несколько изменилось соотношение групп больных с ГР-формой РПЖ: если в период, предшествующий внедрению анализа содержания простатспецифического антигена (ПСА) в широкую практику, основную часть составляли пациенты с болезненными костными метастазами, то в настоящее время растет число больных с бессимптомным ростом уровня ПСА.

Средняя продолжительность жизни пациентов данной группы составляет около 6–18 мес. Дальнейшее лечение носит, как правило, симптоматический характер.

Химиотерапевтические препараты в лечении ГРПЖ традиционно рассматривали как дающие небольшой эффект или же не влияющие на течение заболевания. В 1985 г. М.А. Eisenberger и соавт. [1] провели обзор 17 рандомизированных клинических исследований, включавших 1464 пациентов, пролеченных химиопрепаратами. Общая частота достижения ответа среди этих больных составила 4,5%. Позже, в 1993 г., А. Yagoda и D. Petrylak [2] оценили эффективность 26 исследований, проведенных в период с 1987 по 1991 г. В данном обзоре общая частота ответа составила 8,7%.

В то же время доказана эффективность современных химиотерапевтических лекарственных препаратов в отношении увеличения продолжительности и повышения качества жизни пациентов, регрессии со стороны пораженных лимфатических узлов, снижения уровня ПСА. Это подтверждают данные многоцентровых рандомизированных исследований — TAX 327 и SWOG 9916, послужившие основанием для регистрации Таксотера в качестве препарата 1-й линии терапии метастатического ГРПЖ (мГРПЖ). В обоих исследованиях продемонстрировано достоверное преимущество по эффективности и увеличению выживаемости при назначении химиотерапии (ХТ) на основе Таксотера у пациентов с мГРПЖ [3, 4].

В целях описания российского опыта использования Таксотера в лечении данной патологии в по-

вседневной практике было начато многоцентровое открытое проспективное пострегистрационное исследование TANDEM.

Материалы и методы

В исследование включали пациентов с морфологически подтвержденным метастатическим РПЖ (аденокарцинома), у которых отмечалось прогрессирование после проведения ГТ (медикаментозная или хирургическая кастрация, максимальная андрогенная блокада). На момент начала исследования использовали рекомендации Европейской ассоциации урологов (2007) [5], в соответствии с которыми признаками прогрессирования на фоне кастрационного уровня тестостерона (< 50 нг/дл) считали следующие:

- повышение уровня ПСА суммарно на $\geq 50\%$, зафиксированное в 2 из 3 последовательных измерениях с интервалом между измерениями < 2 нед;
- прогрессирование по содержанию ПСА, возникшее несмотря на выполнение вторичных гормональных манипуляций;
- прекращение терапии антиандрогенами как минимум за 4 нед;
- прогрессирование костных или мягкотканых очагов поражения.

Предшествующее лечение — ГТ антиандрогенами, лучевая терапия (ЛТ), хирургическое вмешательство (радикальная простатэктомия или хирургическая кастрация) — должно было завершиться за 4 нед до включения пациентов в исследование, кроме терапии аналогами лютеинизирующего гормона релизинг-гормона (ЛГРГ). Пациентам, получавшим ЛГРГ, продолжали проведение данной терапии под контролем уровня тестостерона. Критериями включения также были хороший соматический статус (0–2 по шкале ВОЗ), адекватные показатели крови и функции жизненно важных органов.

В исследование не входили пациенты, получавшие ранее ХТ по поводу основного заболевания, имевшие в анамнезе другие злокачественные опухоли и больные с серьезной сопутствующей патологией.

Пациенты получали Таксотер (75 мг/м^2 внутривенно капельно в 1-й день цикла) и преднизолон (5 мг 2 раза в сутки ежедневно). Интервал между введениями Таксотера составлял 21 день. За 12, 3 и 1 ч до осуществления инфузии Таксотера больным проводили премедикацию с использованием дексаметазона в дозе 8 мг (или преднизолон — 50 мг) внутримышечно либо перорально. После получения пациентами 6 циклов терапии в случае достижения у них положительного эффекта и по решению врача терапия могла быть продолжена до 10 циклов. Сопутствующую терапию проводили по усмотрению лечащего врача и в соответствии со стандартами каждой клиники.

Результаты

Начиная с мая 2007 г. в 24 российских клиниках было пролечено 149 пациентов, 148 (99,3%) из которых соответствовали критериям отбора. Данные 135 (90,6%) больных были пригодны для оценки эффективности, данные 145 (97,3%) — для анализа безопасности. Средний возраст пациентов составил $61,9 \pm 7,9$ года. Медиана длительности заболевания перед включением в исследование была 29,7, периода от начала ГТ до прогрессирования — 17,9, послеоперационного периода — 2,8 мес. Болевой синдром отсутствовал у половины (55,2%) пациентов. В большинстве (89,7%) случаев уровень ПСА был > 20 нг/мл, при этом средний его показатель составил 273,3 нг/мл. В таблице представлены характеристики пациентов на момент начала лечения.

Таблица. Характеристика больных ($n=145$)

Показатель	Число больных (%)
Хирургическое лечение (радикальная простатэктомия или хирургическая кастрация)	66 (45,5)
Время после операции — медиана, годы	2,8
ЛТ на предстательную железу и очаги метастазирования	56 (38,6)
Статус ECOG/ВОЗ:	
0	53 (36,6)
1	61 (42,1)
2	26 (17,9)
3	2 (1,4)
Болевой синдром по классификации ВОЗ:	
0 — анальгетики не требуются	80 (55,2)
1 — ненаркотические анальгетики требуются нерегулярно	3
2 — ненаркотические анальгетики требуются регулярно	8 (26,2)
3 — наркотические анальгетики требуются нерегулярно	17 (11,7)
4 — наркотические анальгетики требуются регулярно	8 (5,5)
	0
Локализация метастатических очагов:	
лимфатические узлы	50 (34,5)
печень	14 (9,7)
легкие	8 (5,5)
кости	64 (44)
Изолированное повышение уровня ПСА	34 (23,4)
Уровень ПСА > 20 нг/мл	130 (89,7)

Лечение

За период исследования пациенты получили 807 циклов ХТ, в среднем 6 циклов каждый. Минимальное и максимальное число проведенных циклов — 1 и 10 соответственно. В большинстве (73,8%) случаев было проведено ≥ 6 циклов ХТ: 6 циклов — 85 (58,6%) больным, 10 циклов — 4 (2,8%) пациентам.

Эффективность

Оценку эффективности терапии проводили с учетом показателя ПСА, наличия болевого синдрома и метастатических измеряемых очагов.

Биологический эффект определяли как снижение уровня ПСА на $\geq 50\%$ от исходного и оценивали у 130 больных. У этих пациентов концентрация маркера до начала лечения составляла ≥ 20 нг/мл. Снижение уровня ПСА на $\geq 50\%$ зарегистрировано у 47,5% пациентов.

Объективный эффект устанавливали по регрессии измеряемых очагов и оценивали у 71 пациента. Достижение его зафиксировано в 47% случаев (частичный эффект).

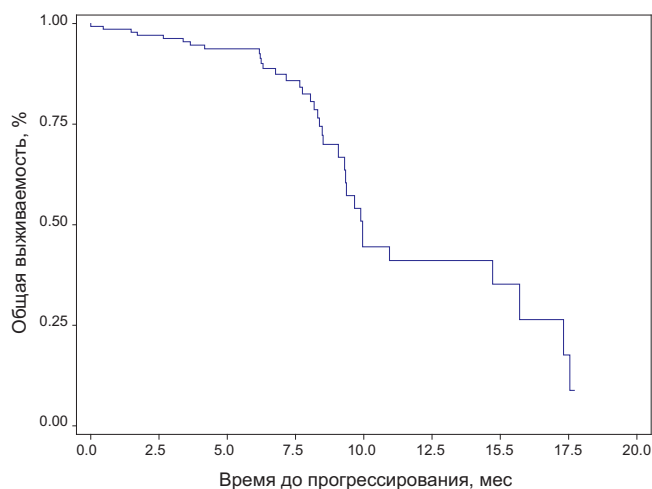
Эффект в отношении боли оценивали на момент завершения терапии как снижение индекса болевого синдрома по ВОЗ на 1 пункт от исходного, сохраняющееся в течение как минимум 3 нед. Данный эффект был отмечен у 18 (13,3%) человек.

При оценке костных метастазов на момент окончания лечения прогрессирование зарегистрировано всего у 7 (5,2%) больных.

К концу периода наблюдения 71 (49%) пациент оставался жив, из этого числа 41 (28,3%) — без прогрессирования. Медиана времени до прогрессирования составила 10 мес (95% доверительный интервал 9,3–15,7). В связи с тем что 30 (22,2%) человек были из-под наблюдения без указания причины, общую выживаемость объективно оценить не удалось. Характеристика выживаемости пациентов в зависимости от времени до прогрессирования представлена на рисунке.

Безопасность

Из 807 циклов 7 (0,9%) были проведены с редуцированной дозой. Снижение дозы Таксотера по при-



Характеристика выживаемости больных в зависимости от времени до прогрессирования

чине развития гематологической токсичности потребовалось 2 пациентам на 5-м и 6-м циклах ХТ. Еще у 2 больных доза препарата была снижена на 4-м цикле в связи с изменением у них массы тела.

За время исследования назначение очередных циклов ХТ было отсрочено у 7 (4,7%) пациентов. В 9 (1,1%) случаях проведение циклов ХТ было начато с опозданием, из них в 3 — из-за возникновения у больных токсических проявлений, в остальных — по причинам, не связанным с проводимым лечением.

Из тяжелых (III–IV степень) и серьезных нежелательных явлений в 5 (3,4%) случаях имела место нейтропения III степени, в 1 (0,7%) — агранулоцитоз IV степени и в 1 — инфекция (*Herpes zoster*), развитие которой не было связано с проводимой терапией. Один больной умер в связи с возникновением у него кровотечения из нижних мочевых путей. Данный случай смерти расценили как не связанный с проводимым лечением.

В исследовании TAX 327 отмечена хорошая переносимость применения 3-недельного режима ХТ Таксотером, однако частота возникновения нежелательных явлений была выше, чем в представленных в статье данных. Этот факт отражает реальную ситуацию: большая доля побочных эффектов (в частности, гематологических) возникает между введениями химиопрепаратов, когда пациент находится дома, не под контролем врача. Кроме того, для зарегистрированных препаратов, используемых в практике уже какое-то время, как правило, в историях болезни не фиксируют побочные эффекты, которые известны, не влияют на дальнейшее проведение лечения и

не ухудшают состояния пациента, например такие, как алопеция. В связи с этим, в условиях повседневной практики, в отличие от международных рандомизированных исследований, информация о многих нежелательных явлениях не всегда фиксировалась в картах наблюдения за больным.

Выводы

На основании данных, представленных в первом российском кооперированном описательном исследовании по применению ХТ мГРРПЖ в повседневной практике, была подтверждена эффективность использования Таксотера в 1-й линии лечения. Снижение уровня ПСА $\geq 50\%$ отмечено в 47,5% случаев, что соотносится с результатами международного исследования TAX 327, где показатель биохимического эффекта для 3-недельного режима ХТ был равен 45%. Медиана времени до прогрессирования в нашем исследовании составила 10 мес.

В среднем пациенты получили по 6 циклов ХТ Таксотером, причем большинству (73,8%) из них было проведено ≥ 6 циклов. Снижение дозы цитостатика имело место всего в 0,9% случаев, и только проведение 3 циклов ХТ было отсрочено по причине возникновения токсических явлений, что свидетельствует о хорошей переносимости режима. Однако по сравнению с данными, представленными в исследовании TAX 327, зарегистрировано значительно меньшее число нежелательных явлений, что отражает реальную ситуацию с регистрацией побочных эффектов терапии в повседневной практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. 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.
2. Yagoda A., Petrylak D. Cytotoxic chemotherapy for advanced hormone-resistant

prostate cancer. *Cancer* 1993;71:1098.
3. Tannock I.F., de Wit R., Berry W.R. et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1502–12.
4. 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;351:1513–20.
5. EAU guidelines on prostate cancer, 2007.

Выражается благодарность клиникам, принявшим активное участие в исследовании:

- ГУ МРНЦ РАМН, Обнинск;
- МНИОИ им П.А. Герцена, Москва;
- НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова Росмедтехнологий, Санкт-Петербург;
- ФГУ РНИОИ Росмедтехнологий, Ростов-на-Дону;
- ГУЗ Архангельский областной клинический онкологический диспансер;
- ГУЗ Ивановский областной онкологический диспансер.