

Сравнение эффективности комбинаций митоксантрона с преднизолоном и доцетаксела с преднизолоном при гормонорезистентном раке предстательной железы.

Результаты рандомизированного исследования

В.А. Бирюков, О.Б. Карякин, Т.В. Свиридова,
Н.Г. Минаева, Е.А. Доничкина, М.А. Перехрест
ГУ МРНЦ РАМН, Обнинск

В настоящее время изучение механизмов развития и разработка наиболее эффективных методов лечения гормонорезистентного рака предстательной железы (ГРПЖ) — одна из наиболее актуальных проблем, стоящих перед онкологами и урологами во всем мире.

Как известно, более чем у 80% пациентов с распространенным раком предстательной железы путем блокады андрогенов удается достичь стабилиза-

ции заболевания [1,5]. Среднее время до прогрессирования после гормонотерапии у этих больных составляет около 2 лет [6,7]. Несмотря на кастрационный уровень тестостерона (<50 нг/дл), почти у 80% этих пациентов в течение 12—18 мес наступает прогрессирование заболевания — развитие ГРПЖ [1,10]. Дальнейшее лечение имеет, как правило, симптоматический характер и включает в себя при-

Таблица 1. Характеристика больных до лечения

Показатель	Митоксантрон + преднизолон	Доцетаксел + преднизолон
Количество пациентов	26	26
Средний возраст, годы	63	62,5
Статус активности (ВОЗ):		
0	—	—
1	20	21
2	3	4
3	3	1
Уровень боли (ВОЗ):		
0	6	5
1	11	10
2	8	8
3	1	3
4	—	—
Средний уровень:		
ПСА, нг/мл	196,7 (3,81—1152,5)	214,5 (0,39—1380)
Тестостерон, нмоль/л	0,46	0,89
Участки метастазирования:		
лимфатические узлы	5	4
кости	11	11
лимфатические узлы+кости	10	11
Предшествующая гормонотерапия:		
орхэктомия+антиандрогены	25	22
LH-RH-агонисты+антиандрогены	7	4
эстрогенотерапия	4	1
Предшествующая лучевая терапия:		
на предстательную железу	10	7
паллиативная на кости	2	5
радиофармпрепараты	—	2
Предшествующая химиотерапия	8	9

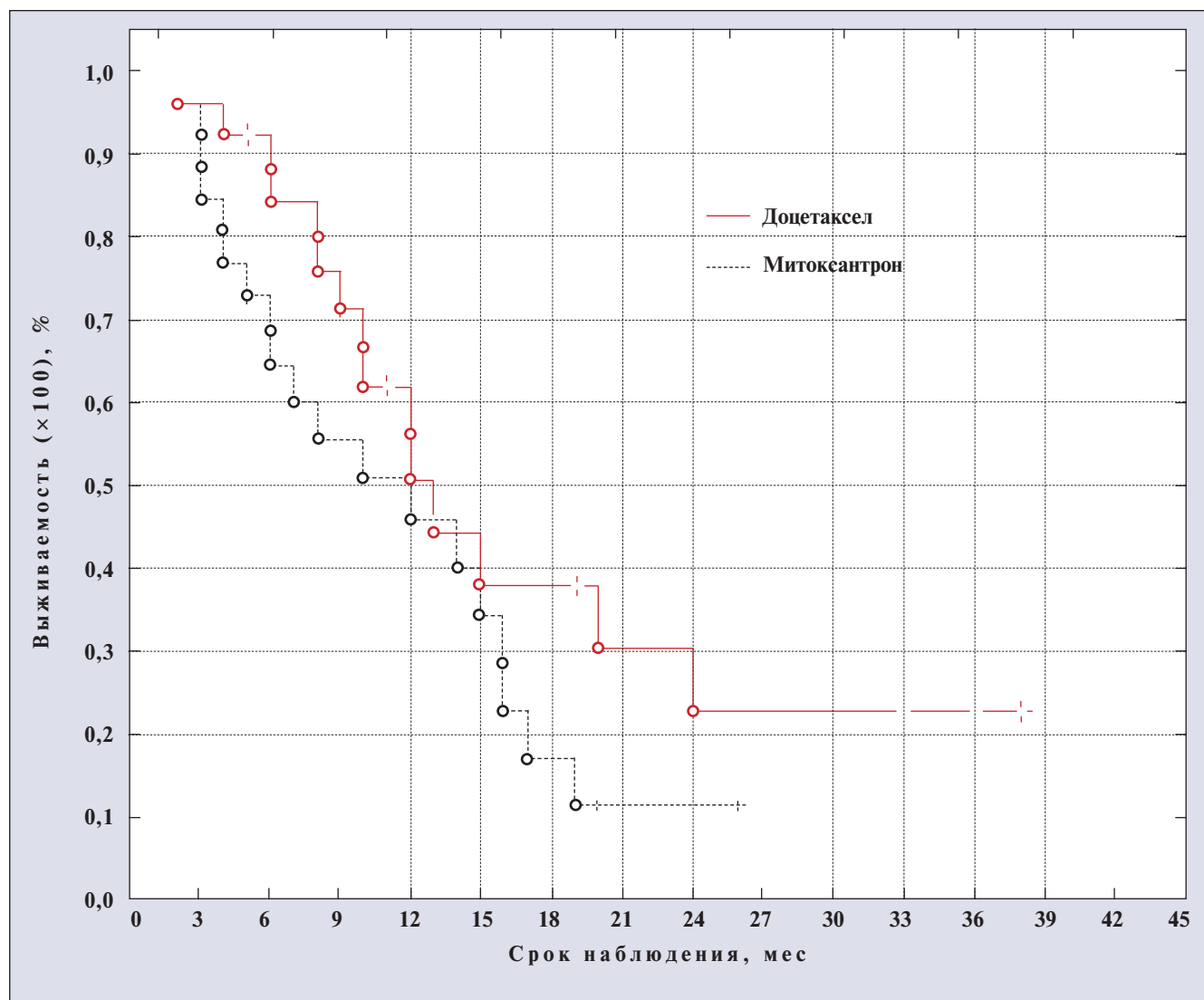


Рис. 1. Выживаемость в группах больных, леченных доцетакселом и митоксантроном

менение наркотических анальгетиков, глюкокортикоидов — ГКС (преднизолон, гидрокортизон), бисфосфонатов, дистанционной лучевой терапии на наиболее болезненные участки костного метастазирования, радиофармтерапии Sm^{153} или Sr^{89} [11].

В то же время современные химиотерапевтические препараты увеличивают продолжительность и улучшают качество жизни пациентов, позволяют добиться регресса со стороны пораженных лимфатических узлов, снизить уровень простатспецифического антигена (ПСА) [4,10,11]. За прошедшее десятилетие изучалась эффективность различных комбинаций цитостатиков и ГКС. Наиболее перспективными оказались схемы: митоксантрон с преднизолоном, а в последнее время — доцетаксел с эстрамустином или ГКС [3, 5, 9].

Целью нашего рандомизированного исследования было изучение сравнительной эффективно-

сти схем лечения с использованием митоксантрона и доцетаксела.

В исследование было включено 52 пациента с ГРПЖ, проходивших лечение в урологическом отделении ГУ МРНЦ с 2000 по 2004 г. Больные были рандомизированы на 2 группы. 1-я группа (26 больных) получала доцетаксел + преднизолон; 2-я группа (26 больных) — митоксантрон + преднизолон. Возраст больных колебался от 47 до 78 лет (средний возраст — 63 года). У всех пациентов на момент начала лечения имелось гистологическое подтверждение диагноза рака предстательной железы. В большинстве случаев это были низкодифференцированная форма — у 21 (80,8%) больного 1-й группы и недифференцированная форма — у 23 (88,5%) больных 2-й группы.

У 24 пациентов определялись костные метастазы, у 9 — метастазы в регионарные и отдаленные

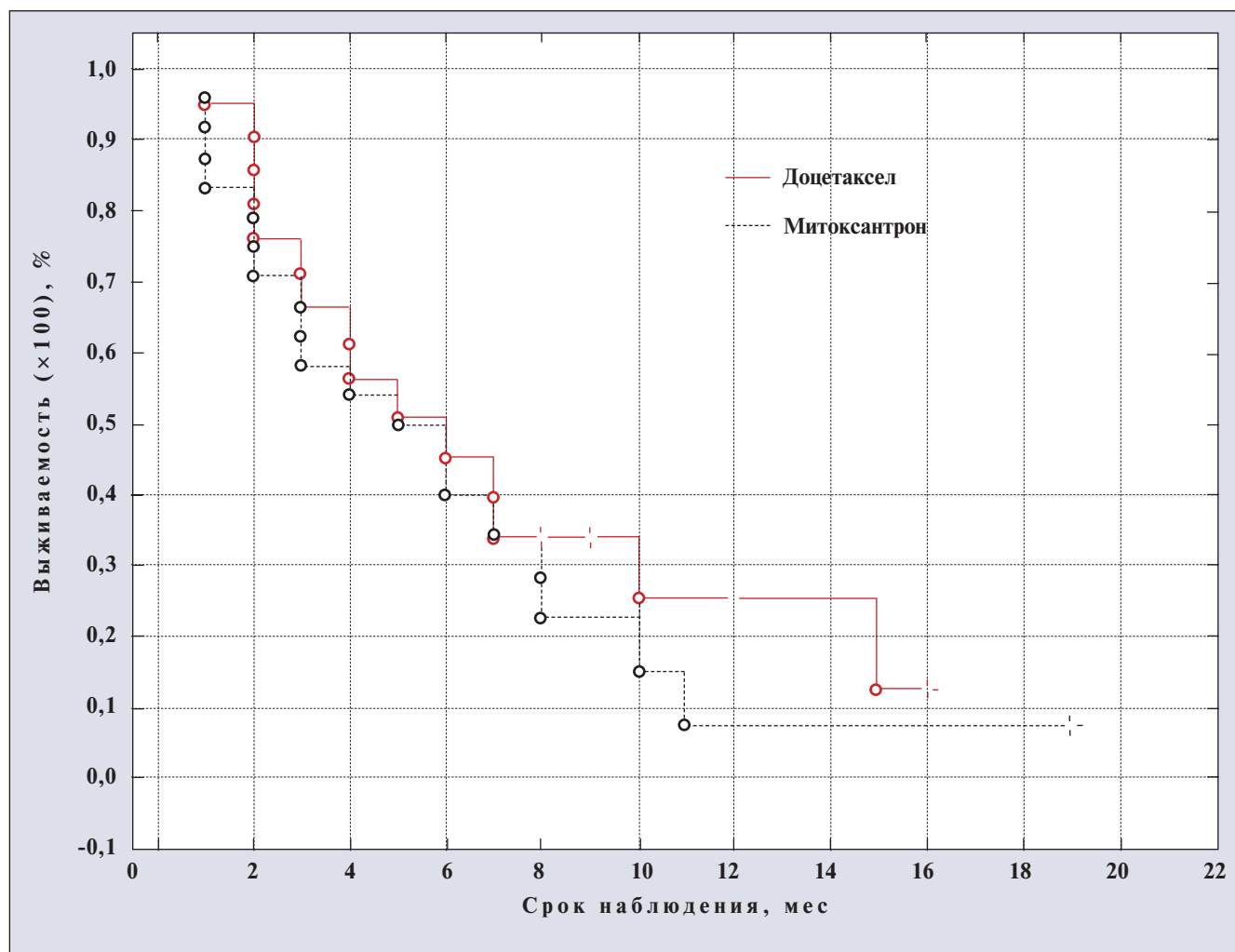


Рис. 2 Выживаемость до прогрессирования болезни в группах больных, леченных доцетакселом и митоксантроном

лимфатические узлы и у 19 — поражение лимфатических узлов и костей скелета. Уровень тестостерона у всех пациентов был ниже кастрационного ($<8,7$ нмоль/л). У большинства больных уровень ПСА достигал 50 нг/мл и более (при норме — до 4 нг/мл): у 15 (57,7%) пациентов 1-й группы и у 14 (53,9%) 2-й. Уровень ПСА ≤ 10 нг/мл наблюдался у 4 (15,4%) больных 1-й группы и у 3 (11,5%) 2-й.

До развития ГРПЖ гормональную терапию (двусторонняя орхэктомия и антиандрогенная блокада) получили 47 больных, лечение LH-RH-аналогами и антиандрогенами — 11, эстрогенотерапию — 5, химиотерапию — 17.

24 больным в прошлом проводилась дистанционная лучевая терапия, из них у 17 на область предстательной железы и у 7 на наиболее болезненные участки костных метастазов. Лечение радиофармпрепаратами (Sm^{153} или Sr^{89}) до включения в исследование получили 2 больных.

Мы изучали качество жизни больных ГРПЖ по статусу активности и уровню болевого синдрома. Принимали во внимание только медицинскую составляющую такого многофакторного понятия, как качество жизни, не учитывая его социальную и эмоциональную стороны.

У 41 больного статус активности по версии ВОЗ равнялся 1, у 7 — 2 и у 4 — 3. Распределение пациентов по болевой шкале ВОЗ было следующим: у 11 больных уровень боли соответствовал 0, у 21 — 1, у 16 — 2 и у 4 — 3. Таким образом, более 50 (78,8%) пациентов имели в той или иной мере выраженный болевой синдром, требующий приема анальгетиков. В табл. 1 представлена характеристика больных до начала лечения.

После завершения обследования и рандомизации пациенты начинали получать лекарственную терапию по одной из схем: больным 1-й группы назначали митоксантрон внутривенно капельно в дозе 12 мг/м^2 каждый 21 день; пациентам 2-й группы — до-

Таблица 2. Результаты анализа прогностических факторов, влияющих на общую выживаемость в группах больных, получавших доцетаксел и митоксантрон

Прогностический фактор	p
Стадия Т	0,856594
Время до развития ГРПЖ	0,820766
Уровень ПСА: до лечения после лечения	0,319037 0,039835
Максимальное снижение уровня ПСА	0,124187
Время до прогрессирования уровня ПСА	0,222921

Таблица 3. Результаты анализа прогностических факторов, влияющих на безрецидивную выживаемость в группах больных, получавших доцетаксел и митоксантрон

Прогностический фактор	p
Стадия Т	0,459307
Время до развития ГРПЖ	0,594064
Уровень ПСА: до лечения после лечения	0,391578 0,104382
Максимальное снижение уровня ПСА	0,554367
Время до прогрессирования уровня ПСА	0,015555

цетаксел в дозе 75 мг/м² внутривенно капельно. Преднизолон в дозе 10 мг/сут больные обеих групп получали ежедневно на протяжении всего курса лечения.

С целью профилактики возникновения реакций гиперчувствительности и синдрома задержки жидкости пациенты получали дексаметазон в дозе 8 мг внутримышечно за 12 и 6 ч до введения доцетаксела и внутривенно капельно за 30 мин до его введения. Для предотвращения нежелательных реакций гиперчувствительности пациентам назначали также димедрол 50 мг и ранитидин 50 мг (либо фамотидин 20 мг) внутривенно капельно за 30 мин до инфузии доцетаксела.

Таблица 4. Динамика со стороны пораженных лимфатических узлов и костей скелета в ответ на лечение доцетакселом и митоксантроном

Группа больных	ПР	ЧР	Стабилизация	ВСЕГО	Стабилизация костных метастазов
1-я (доцетаксел)	1 (7,5)	3 (23)	4 (31,0)	8 (61,5)	15 (68)
2-я (митоксантрон)	1 (9,1)	2 (18,2)	2 (18,2)	5 (45,5)	8 (50)

Примечание. ПР-полная, ЧР-частичная регрессия. Здесь и в табл. 6,7: в скобках — процент больных.

В 1-й группе больных проведено 119 циклов химиотерапии (от 1 до 10, в среднем — 5). 22 (84%) пациента получили 3 и более цикла химиотерапии, 4 (16%) — менее 3 циклов: 3 (12%) — 2 цикла и 1 (4%) — 1 цикл ввиду прогрессирования основного заболевания.

Во 2-й группе (митоксантрон + преднизолон) 20 (76,9%) больным проведено 3 и более цикла химиотерапии, 6 (23,1%) — 2 и менее. Всего в этой группе было проведено 120 циклов химиогормонотерапии.

Результаты лечения пациентов обеих групп представлены в виде сравнительной оценки показателей выживаемости, объективного ответа со стороны пораженных лимфатических узлов и костей скелета, изменения уровня ПСА, а также качества жизни.

При сопоставлении средней продолжительности жизни больных в двух группах отмечено преимущество схемы, включающей доцетаксел: 13,3 мес (399 дня) против 9,8 мес (294 дня), показатели скорректированной выжива-

емости также говорят о преимуществе терапии, которую получали больные 1-й группы (рис. 1).

Как видно на графике, показатели 12-месячной выживаемости составили 50,6% в группе доцетаксела и 45,83% в группе митоксантрона, а показатели 2-летней выживаемости — 30,37 и 11,45% соответственно.

При анализе показателей скорректированной безрецидивной выживаемости в обеих группах наблюдалась схожая тенденция: 1-годичная скорректированная безрецидивная выживаемость в группе доцетаксела составила 25,64%, в группе митоксантрона — только 7,61 (рис. 2).

Мы также проводили анализ прогностических факторов, влияющих на выживаемость, с использо-

Таблица 5. Продолжительность беспрогрессивного ответа по ПСА при лечении доцетакселом и митоксантроном

Группа больных	Количество пациентов	Снижение уровня ПСА >50%, %	Продолжительность ответа, мес	Снижение уровня ПСА >80%, %	Продолжительность ответа, мес	Стабилизация уровня ПСА, %	Продолжительность ответа, мес
1-я (доцетаксел)	23	52,2	6,8	21,7	8,6	8,7	7
2-я (митоксантрон)	24	41,7	6,3	16,6	8,5	16,6	4

Таблица 6. Сравнительная характеристика болевого статуса у больных, леченных доцетакселом и митоксантроном

Болевой статус	1-я группа (доцетаксел)	2-я группа (митоксантрон)
0 — анальгетики не требуются	17 (65,4)	11 (42,3)
1 — иногда ненаркотические	7 (26,9)	7 (26,9)
2 — регулярно ненаркотические	2 (7,7)	2 (7,7)
3 — иногда наркотические	0	5 (19,3)
4 — регулярно наркотические	0	1 (3,8)

Таблица 7. Сравнительная характеристика статуса активности в группах больных, получавших доцетаксел и митоксантрон

Статус активности	1-я группа (доцетаксел)	2-я группа (митоксантрон)
0 — способен к любой деятельности	0	2 (7,7)
1 — способен к легкому труду	23 (88,5)	15 (57,7)
2 — более 50% времени на ногах	2 (7,7)	4 (15,4)
3 — менее 50% времени на ногах	1 (3,8)	3 (11,4)
4 — необходим постельный режим	0	2 (7,7)

ванием модели пропорциональных интенсивностей Кокса. Из табл. 2 видно, что основным фактором, влияющим на выживаемость больных в обеих группах, был уровень ПСА после окончания лечения ($p=0,039835$). Основным фактором, определяющим безрецидивную выживаемость в обеих группах, было время до прогрессирования уровня ПСА ($p=0,015555$; табл. 3).

При сравнении результатов объективного ответа со стороны пораженных лимфатических узлов у больных 1-й группы отмечался несколько более выраженный эффект, чем у пациентов 2-й группы, — 61,5% против 45,5%. Стабилизация костного метастазирования зарегистрирована в 68% случаев у больных, 1-й группы и в 50% случаев у пациентов 2-й (табл. 4).

Снижение уровня ПСА было более выраженным у пациентов 1-й группы — 52,2%, чем у больных 2-й группы, — 41,7%. Средняя продолжитель-

ность ответа по ПСА колебалась от 4 до 8,6 мес и достоверно не различалась в обеих группах (табл. 5).

При оценке качества жизни больных ГРПЖ основное внимание уделялось уровню болевого синдрома и статусу активности в соответствии с критериями ВОЗ. Сравнительный анализ полученных результатов показал преимущество схемы лечения доцетакселом. Следует отметить снижение градации болевого синдрома у 14 (53,8%) из 26 пациентов, леченных доцетакселом по сравнению с получавшими митоксантрон. У пациентов 2-й группы не удалось добиться существенного снижения интенсивности болевого синдрома (количество больных, которым не требовались обезболивающие препараты, увеличилось на 15,4%, в то же время на 15,4% возросло число пациентов, получающих наркотические анальгетики; табл. 6).

Статус активности больных в обеих группах претерпел схожие изменения. Применение доцетаксела и преднизолона позволило повысить статус ак-

тивности у 7,7% пациентов. В группе, леченной митоксантроном и преднизолоном, этот показатель улучшился у 7,7% больных и у стольких же пациентов он снизился (табл. 7).

Побочные эффекты лечения в нашем исследовании были представлены явлениями гематологической и негематологической токсичности. Во 2-й группе основным проявлением гематологической токсичности была анемия (у 26,9% пациентов). Негематологическая токсичность характеризовалась кардиотоксичностью, проявлявшейся в большинстве случаев ухудшением показателей ЭКГ: снижением вольтажа зубцов, увеличением интервала PQ. Лишь у 1 (3,8%) больного диагностировано клиническое ухудшение течения ишемической болезни сердца, потребовавшее интенсивной кардиотропной терапии и прекращения лечения после 4 циклов. Снижение аппетита отмечено в 30,8% случаев, диарея 1—2-й степени токсичности наблюдалась у 3 больных, явления запора — у 2. Нежелательные реакции — утомляемость и алопеция — зарегистрированы в 46 и 11,5% случаев.

У больных 1-й группы (доцетаксел) ни в одном случае не потребовалось снижения дозы химиопрепарата из-за гематологической токсичности. Снижение уровня Hb на фоне лечения наблюдалось у 19,2% больных. При этом анемия 1-й степени отмечалась в 11,5% случаев, 3-й степени — в 7,7%. У большинства пациентов уровень Hb восстанавливался через 1—2 мес после окончания химиотерапии. Из явлений негематологической токсичности следует отметить алопецию 2—3-й степени (69% случаев), диарею 1-й (34,6%) и 2-й (3,8%) степени токсичности; утомляемость зарегистрирована у 14 пациентов. Синдром задержки жидкости, характерный для химиотерапии доцетакселом, наблюдался у 19,2% больных.

Проведенное рандомизированное исследование эффективности комбинации доцетаксела с преднизолоном (1-я группа) и митоксантрона с преднизолоном (2-я группа) показало, что средняя продолжительность жизни у больных 1-й группы составила 13,3 мес против 9,8 мес во 2-й группе, показатели скорректированной выживаемости также были достоверно выше в 1-й группе. Схема с использованием доцетаксела имеет преимущество и по частоте регрессии со стороны пораженных лимфатических узлов, наблюдаемой в 61,5% случаев: у 3 (23%) больных зарегистрирована ЧР, у 1 (7,5%) — ПР и у 4 (31,0%) — стабилизация метастатического процесса в лимфатических узлах. Во 2-й группе этот показатель составил 45,5%. Снижения уровня ПСА >50% от исходного удалось достигнуть у 52,2% больных при использовании доцетаксела и только у 41,7% больных при лечении митоксантроном.

Применение схемы с доцетакселом позволило на 46,1% увеличить количество пациентов, которым не требовались анальгетики на фоне проводимой терапии. В то же время полностью отказаться от приема наркотических препаратов смогли 11,5% больных. Следует отметить снижение градации болевого синдрома у 53,8% (14 из 26) пациентов в группе доцетаксела. Положительная динамика в данной группе проявилась и в изменении статуса активности больных: применение доцетаксела и преднизолона позволило повысить этот показатель у 7,7% пациентов.

Благодаря достижениям молекулярной медицины появляется все больше данных о природе и течении ГРПЖ. Активно изучаются «лекарства-мишени» и их комбинации с уже известными цитостатиками. Разработка новых схем лечения и внедрение их в клиническую практику позволяют надеяться на улучшение результатов лечения этого заболевания.

Литература

1. Клиническая онкоурология под редакцией Б.П. Матвеева. — 2003. — С. 547—606.
2. Матвеев Б.П., Бухаркин Б.В., Матвеев В.Б. Рак предстательной железы. — 1999.
3. Русаков Г.И., Алексеев Б.Я. Лечение гормонорефрактерного рака предстательной железы: роль эстрацита. // Современная Онкология. — 2004;6(3):116—121.
4. Харченко В.П., Гафанов Р.А., Каприн А.Д., Костин А.А. Гормонорезистентный рак предстательной железы. Возможности лечения. // Андрология и генитальная хирургия. — 2001;4:8—12.
5. Abrahamson Per-Anders. Revolutions in the management of hormone-refractory prostate cancer. // European Urology Supplements 2 (2003); 1—2.
6. Crawford E.D., Eisenberger M.A., McLeod D.G. et al. A controlled trial of leuprolide with and without flutamide in prostate carcinoma. // N. Engl. J. Med. — 1989; 321:419—424.
7. Eisenberger M.A., Blumenstein B.A., Crawford E.D. et al. Bilateral orchiectomy with or without flutamide for metastatic prostate cancer. // N. Engl. J. Med. — 1998;339:1036—1042.
8. Garnick M.B. Prostate cancer: screening, diagnosis, and management. // Ann Intern. Med. — 1993;118:804—818.
9. Heidenreich A., Schrader A.J. The treatment of hormone refractory prostate cancer. EAU Update Series 1 (2003): 40—50.
10. Kish J., Bukkapatnam R. et al. The treatment challenge of hormone-refractory prostate cancer. // Cancer Care. — 2001;8(6):487—495.
11. Muthuramalingam S.R., Patel K. et al. Management of patients with hormone-refractory prostate cancer. // Clin. Oncology. — 2004;16: 505—516.