

# ХИМИО-ГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННОГО РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Г.Г. Хареба<sup>1,2</sup>, А.Н. Дубинина<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Харьковський національний медичинський університет

<sup>2</sup> КУОЗ «Областной клинический центр урологии и нефрологии  
им. В.И.Шановала», г. Харьков

**Введение.** Рак предстательной железы (РПЖ) – заболевание, которое во всем мире является одним из самых распространенных. Длительное бессимптомное или малосимптомное течение, а также отсутствие четко функционирующей системы скрининга РПЖ обуславливают тот факт, что у 62,2% пациентов в мире заболевание диагностируется в местно-распространенной или диссеминированной стадии [1]. В Украине в 2013 г. из 7786 новых пациентов (41,6%) имели III–IV стадии этого заболевания и нуждались в паллиативном лечении [2].

С тех пор, как в 1941 г. Huggins и Hodges установили, что РПЖ является гормонозависимой опухолью, гормонотерапия остается ведущим методом лечения данного заболевания, эффективность которого доказана многочисленными мультицентровыми исследованиями [3].

На данный момент стандартом паллиативного лечения РПЖ является последовательное применение гормональной терапии, а затем, при развитии гормональной резистентности, – цитостатиков, чаще всего таксанов. Методики лечения таких пациентов давно разработаны и имеют широкое применение в практике, хотя механизмы развития первичной или приобретенной гормональной резистентности сложны и до конца не изучены [4,5].

Одна из теорий гормональной резистентности РПЖ – присутствие в опухоли в определенном соотношении 2 пулов клеток – гормонорезистентных и гормоночувствительных. Этой теорией можно объяснить случаи неэффективности и недолгосрочности ответа на гормональную терапию, а именно отсутствием первичного воздействия на весь клеточный состав опухоли [6]. Анализ литературы показал, что использование комбинации различных методов лечения, а именно гормональной + химиотерапии, с их многообразными механизмами действия, может усиливать, продлевать лечебный эффект и улучшать прогноз заболевания ранее не леченных

больных за счет воздействия изначально и одновременно на гормоно-резистентные и гормоночувствительные типы клеток [7,8].

**Цель работы:** изучение комбинации химио + гормональной терапии в качестве нового метода лечения больных с впервые выявленным местнораспространенным, метастатическим РПЖ.

**Материалы и методы исследования.** Метод химио + гормональной терапии предназначен для лечения первичных пациентов с плохим прогнозом заболевания т.е. тех больных, у кого можно ожидать быстрого прогрессирования РПЖ и изначально низкой эффективности ГТ, а именно: сумма Глисона 8 баллов и более, стадия pT3b, pT4, наличие мягкотканых или  $\geq 4$  костных метастазов. Химио + гормональная терапия включала в себя применение митоксантрона с кортикостероидами на фоне постоянной андрогенной депривации с помощью РГ-ЛГ-аналогов либо выполнения билатеральной орхиэктомии. В качестве препарата для химиотерапии использовался митоксантрон в дозе 12 мг/м<sup>2</sup> в/в. Выбор цитостатика был основан на сравнительном анализе неблагоприятных явлений, связанных с применением наиболее распространенных химиотерапевтических препаратов и данных по их эффективности. При использовании доцетаксела, кабазитаксела и митоксантрона периферическая полинейропатия встречалась в 0,25%, 0,5% и 0,3%, нейтропения – 2,26%, 2,4% и 1,9%, нарушения со стороны ЖКТ (тошнота, рвота, диарея) – 1,9%, 2,25% и 3,2% соответственно. В исследовании TAX 327 (доцетаксел vs митоксантрон) показатель выживаемости  $\geq 3$  года 18,6% vs 13,5% [9]. TROPIC медиана общей выживаемости кабазитаксел vs митоксантрон составил 15,1 и 12,7 мес. соответственно [10]. Также во внимание принималась стоимость препаратов.

Нами проанализированы результаты лечения 41 больного, разделенных на 2 группы, с впервые выявленным местнораспространенным

и метастатическим РПЖ, которые лечились в КУОЗ «Областной клинический центр урологии и нефрологии им.В.И.Шаповала» на протяжении 2010–2015 гг. Первая группа – лечение химиогормональным методом, вторая группа – лечение гормональной терапией.

Больным проводилось стандартное клиническое обследование: сбор анамнеза, определение уровня сывороточного ПСА; пальцевое ректальное исследование; биопсия с оценкой градации по Глиссону; УЗИ (преимущественно абдоминальное сканирование); компьютерная томография; в 43,9% биоптаты были подвергнуты иммуногистохимическому исследованию. Основные характеристики пациентов в обеих группах представлены в таблице 1. Критерии токсичности химиопрепарата проводили по шкале NCIC-CTC v. 2.0.

Больным первой группы (24 пациента) проводилось противоопухолевое лечение по схеме: митоксантрон (12 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 21 день внутривенно)/преднизолон 5 мг/сут + андрогенная депривация. Средний возраст этих пациентов составил 71,4 года (от 62 до 80 лет), первая стадия по шкале ECOG зафиксирована у 12 (50%) пациентов этой группы, 2-я – у 10 (41,7%) и 3-я стадия – у 2 (8,3%) пациентов. Первичный уровень ПСА у пациентов первой группы в среднем составил 37,3±5,4 нг/мл. Метастазы различной локализации диагностированы у 17 (70,8%) пациентов. Высокодифференцированная степень рака определена у 2 (8,3%) пациентов, умереннодифференцированная стадия – у 3 (12,5%),

низко- и недифференцированная стадия выявлена у 19 (79,2%) пациентов.

Вторую группу составили 17 пациентов, которым проводилась только андрогенная депривация. Первичный уровень ПСА у пациентов второй группы в среднем 32,8±4,9 нг/мл. Средний возраст этих пациентов составил 70,6 года (от 64 до 79 лет), первая стадия по шкале ECOG зафиксирована у 8 (47%) пациентов этой группы, 2-я – у 6 (35,3%) и 3-я стадия – у 3 (17,7%) пациентов. Диссеминация опухолевого процесса выявлена у 9 (52,9%) больных. Высокодифференцированная степень рака определена у 1 (5,9%) пациента, умереннодифференцированная также у 1 (5,95%), низко- и недифференцированная стадия выявлена у 15 (88,2%) пациентов.

Таким образом, исследуемые группы были сопоставимы по основным исследуемым параметрам

**Результаты и их обсуждение.** После 3-месячного курса ответ на химиотерапию по предложенной нами схеме зарегистрирован у 18 (75%) пациентов первой группы. Контрольное обследование показало снижение уровня ПСА до 4,2±0,6 нг/мл у 11 (61,1%) пациентов, у 7 (38,2%) отсутствовала прогрессия опухоли, уменьшение болевого синдрома наблюдалось у 12 (50%) пациентов. У 6 (25%) больных на фоне лечения болезнь прогрессировала. По истечении 1 месяца свободного от назначений, у 3 (12,5%) больных наблюдалось повышение уровня ПСА от 17,6 до 52,3 нг/мл. Побочные эффекты 2-й и 3-й степени от-

Таблица 1

Характеристика больных до начала лечения

Показатель	1-я группа(n=24)	2-я группа(n=17)
Возраст	62-80	64-79
Средний возраст	71,4	70,6
Статус ECOG:		
0	0	0
1	10	8
2	8	6
3	6	3
4	0	0
Уровень ПСА, нг/мл	37,3±5,4	32,8±4,9
Метастазы:		
мягкотканые	1	0
лимфогенные	9	5
костные (≥ 4)	15	9
Степень дифференцировки опухоли:		
высокодифференцированный рак	2	1
умереннодифференцированный рак	3	1
низкодифференцированный и недифференцированный рак	19	15

мечены следующие: нейтропения – у 3 (12,5%), нарушения со стороны ЖКТ (тошнота, рвота, диарея) – 5 (20,8%), утомляемость – 11 (45,8%).

Во второй группе у 11 пациентов (64,7%) мы констатировали снижение уровня ПСА в среднем до  $4,6 \pm 1,6$  нг/мл, однако через 2 месяца у 8 пациентов (72,7%) при контрольном исследовании отмечено повышение уровня ПСА до  $16,1 \pm 1,9$  нг/мл, что потребовало дополнительного назначения препаратов антиандрогенов.

Стабилизацию параметров уровня ПСА мы наблюдали у 3 (17,6%) пациентов. У такого же количества больных (3–17,6%) отмечено отсутствие ответа на проводимое лечение (прогрессирование уровня ПСА) (табл. 2).

После окончания курса лечения, при оценке состояния больных в соответствии со шкалой ECOG, констатирован переход из 3-й градации во вторую 6 пациентов первой группы (25%) и двух (23,5%) второй группы (табл. 3).

Таблица 2

Результаты лечения пациентов после 3-месячного курса лечения

Динамика ПСА	1-я группа (n=24)		2-я группа (n=17)	
	абс.	%	абс.	%
Снижение ПСА >50%	11	45,8	11	64,8
Стабилизация ПСА	7	29,2	3	17,6
Прогрессирование ПСА	6	25	3	17,6

Таблица 3

Динамика показателей ECOG в ходе терапии

Градация	1-я группа (n=24)		2-я группа (n=17)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
0 – болезнь протекает бессимптомно или вызывает легкие жалобы пациента; нормальная жизненная активность практически ничем не ограничена	–	–	–	–
1 – отчетливые симптомы болезни; для сохранения нормальной жизненной активности требуются определенные усилия, либо активность ограничена вплоть до утраты трудоспособности, но пациент в состоянии заботиться о себе сам	10	12	8	10
2 – пациент сохраняет в основном самостоятельность, но нуждается в определенной помощи, вплоть до квалифицированного медицинского ухода	8	12	6	7
3 – инвалидность вплоть до высокой степени, пациент заведомо нуждается в помощи и квалифицированном медицинском уходе вплоть до госпитализации	6	–	3	–
4 – тяжелое состояние, требуется интенсивная медицинская помощь	–	–	–	–

### Выводы

Промежуточные результаты, основанные на динамике ПСА и показателях качества жизни, свидетельствуют о высокой эффективности метода, необходимости дальнейших исследований и более глубокого анализа. Побочные эффекты

комбинированной терапии во всех случаях не требовали медикаментозной коррекции и внеплановой госпитализации пациентов. Степень токсичности предложенного метода лечения приемлема и не является ограничивающим фактором для его более широкого применения.

### Список литературы

1. Crawford E.D. Controversies regarding screening for prostate cancer / E.D. Crawford, I.M. Thompson // *BJU Int.* – 2007. – V. 100, Suppl. 2. – P. 5–7.

2. Рак в Україні, 2012–2013 / З.П. Федоренко, А.В. Гайсенко, Л.О. Гулак, Е.Л. Горох і др. // Бюллетень Національного канцер-реєстра України, Київ. – 2013. – № 15 – С. 52–53.
3. Huggins C. *Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate.* / C. Huggins, C.V. Hodges // *Cancer Res.* – 1941. – V. 1. – P. 293–297.
4. Hoimes C. *Redefining hormone resistance in prostate cancer* / C. Hoimes, W. Kelly // *Ther. Adv. Med. Oncol.* – 2010. – V. 2, N 2. – P. 107–123.
5. Loblaw D.A. *Initial hormonal management of androgensensitive metastatic, recurrent, or progressive prostate cancer: 2007 update of an American Society of Clinical Oncology practice guideline* / D.A. Loblaw, K.S. Virgo, R. Nam et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2007. – V. 25. – P. 1596–1605.
6. *Клиническая онкоурология II* / Под ред. Б.П. Мамвеева. – М., Вердана, 2003. – С. 433–606.
7. *Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer* / D.P. Petrylak, C.M. Tangen, M.H. Hussain et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – V. 351, N 15. – P. 1513–1520.
8. *Immediate versus deferred hormonal treatment for patients with prostate cancer who are not suitable for curative local treatment: results of the randomized trial SAKK 08/88* / U.E. Studer, D. Hauri, S. Hanselmann et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2004. – V. 22, N 20. – P. 4109–4118.
9. *Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study* / D.R. Berthold, G.R. Pond, F. Soban et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2008. – V. 26. – P. 242–245.
10. *Impact of cabazitaxel on 2-year survival and palliation of tumour-related pain in men with metastatic castration-resistant prostate cancer treated in the TROPIC trial* / A. Bahl, S. Oudard, B. Tombal et al. // *Ann. Oncol.* – 2013. – V. 24, N 9. – P. 2402–2408.

## Реферат

### ХІМІО-ГОРМОНАЛЬНА ТЕРАПІЯ У ЛІКУВАННІ ВПЕРШЕ ВІЯВЛЕНОГО РАКУ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ

Г.Г. Хареба, Г.М. Дубініна

У роботі вивчалися комбінації хіміо + гормональної терапії як нового методу лікування хворих з вперше виявленим, місцево-розповсюдженим або метастатичним РПЗ.

Нами проаналізовані результати лікування 41 хворого з вперше виявленим місцево-поширеним і метастатичним РПЗ з поганим прогнозом, а саме: сума за шкалою Глісона 8 балів і більше, стадія рТ3в, рТ4, наявність м'якотканинних або  $\geq 4$  кісткових метастазів. Хворим першої групи (24 пацієнти) призначалося протипухлинне лікування за схемою: мітоксантрон (12 мг/м<sup>2</sup> 1 раз у 21 день внутрішньовенно) / преднізолон 5 мг/добу + андрогенна депривація. Другу групу склали 17 пацієнтів, яким проводилася тільки андрогенна депривація.

Проміжні результати, що базуються на оцінці динаміки ПСА, показниках якості життя та аналізі токсичності лікування, свідчать про високу ефективність методу, необхідність подальших досліджень і більш глибокого аналізу даних. Токсичність методу лікування, що запропонований, прийнятна і не є обмежую-

## Summary

### CHEMOTHERAPY PLUS HORMONAL THERAPY FOR TREATMENT OF NEW DIAGNOSED PROSTATE CANCER

G.G. Khareba, A.N. Dubinina

In the article we study a combination of chemotherapy and hormone therapy as a new method of treatment for patients with new diagnosed locally advanced or metastatic prostate cancer.

We have analyzed the results of treatment of 41 patients with new diagnosed locally advanced and metastatic prostate cancer with a poor prognosis: Gleason score of 8 points or more, the stage rT3v, pT4, the presence of visceral or  $\geq 4$  lesions of bone metastases.

The first group (24 patients) received anticancer treatment with: mitoxantrone (12 mg/m<sup>2</sup> every 21 days intravenously) / prednisolone 5 mg/day + androgen deprivation. The second group (17 patients) received only androgen ablation.

Intermediate results based on the dynamics of PSA and level of quality of life and analysis of toxicity of treatment show the high efficiency of the method, the need for further research and deeper analysis of the data. The degree of toxicity of the proposed method is acceptable. This determines the possibility of wide application of such treatment approach.

чим фактором для його більш широкого застосування.

**Ключові слова:** рак передміхурової залози, лікування, хіміо-гормональна терапія.

**Keywords:** prostate cancer, treatment, chemotherapy plus hormonal therapy.

**Адреса для листування**

Г.Г. Хареба

E-mail: gen.khareba@gmail.com