

Серия АА

0001965

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ

РАЗРЕШЕНИЕ

НА ПРИМЕНЕНИЕ НОВОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ

ФС № 2009/212

от «24» ИЮЛЯ 2009 г.

«Комплексное лечение гормонорезистентного рака предстательной железы»

Выдано: ФГУ «Российский научный центр рентгенорадиологии»
(Москва, 117997, ул. Профсоюзная д.86).

Показания к использованию медицинской технологии:

1. Пациенты с метастатическим гормонорезистентным раком предстательной железы, с морфологически подтвержденным диагнозом.

Противопоказания к использованию медицинской технологии:

1. Больные без морфологического подтверждения диагноза;
2. Химиотерапия и лучевые методы лечения не начинаются при показателях лейкоцитов менее 3500 в 1 мкл, тромбоцитов менее 100000 в 1 мкл;
3. Пациенты с наличием кахексии или хронических заболеваний в стадии обострения.

Возможные осложнения при использовании медицинской технологии и способы их устранения:

1. Токсичность схемы доцетаксел+преднизолон умеренная, однако при применении антиэметиков и методов сопроводительной терапии хорошо переносима.
2. Радиофармакотерапия – анемия, тромбоцитопения, лейкопения.
3. Дистанционная лучевая терапия – астения, тошнота.

Руководитель


подпись, печать

Н.В. Юргель

**ФГУ «Российский научный центр рентгенорадиологии»
Росмедтехнологий**

**МОСКВА, 117997, ул. Профсоюзная д.86,
Т.333-9180, факс 334-79-24**

www.rncrr.ru

**Комплексное лечение метастатического гормонорезистентного рака
предстательной железы**

(медицинская технология)

Москва 2008 г

Аннотация

В предлагаемой медицинской технологии представлена оптимизированная схема комплексного лечения метастатического гормонорезистентного рака предстательной железы, с применением на I этапе лечение по схеме доцетаксел + преднизолон. Последовательное сочетание схемы химиотерапии доцетаксел+преднизолон, паллиативной дистанционной лучевой радиофармакотерапии с ^{89}Sr -хлоридом позволяет добиться увеличения выживаемости и улучшения качества жизни больных при невысоком уровне токсичности.

Работа подготовлена для врачей – онкологов, химиотерапевтов, радиологов и урологов;

Для лечебных учреждений: онкологических больниц.

Авторы:

Каприн А.Д.- д.м.н., профессор, зам. директора по науке ФГУ «Российский научный центр Рентгенорадиологии Росмедтехнологий»

Паньшин Г.А. – д.м.н., профессор зав. отделением лучевой терапии ФГУ«Российский научный центр Рентгенорадиологии Росмедтехнологий»

Добровольская Н.Ю. - д.м.н.,руководитель лаборатории комплексных методов лечения злокачественных образований

Фомин Д.К. – к.м.н,руководитель отдела радиационной медицины

Гафанов Р.А. – к.м.н, м.н.с. отделения онкоурологии,

Фастовец С.В. – ординатор отделения онкоурологии

Учреждение разработчик: ФГУ «Российский научный центр Рентгенорадиологии» Росмедтехнологий.

Разделы описания:

1. <u>Введение</u>	3
2. Показания к использованию медицинской технологии	5
3. Противопоказания к использованию медицинской технологии	6
4. <u>Материально-техническое обеспечение</u>	6
5. <u>Описание медицинской технологии</u>	7
6. Возможные осложнения и способы их устранения	9
7. Эффективность использования медицинской технологии	14
8. Список литературы	23
9. Приложения	25

ВВЕДЕНИЕ

Рак простаты представляет собой серьезную проблему для здравоохранения во всем мире и является часто диагностируемым злокачественное новообразование у мужчин. Во всем мире за 2005 год отмечалось 679000 новых случаев и 221000 случаев смерти только вследствие рака простаты (1). Для рака простаты в поздние стадии заболевания характерны выраженные проявления заболевания, поскольку большинство больных испытывает выраженную боль вследствие метастазов в кости. Больные с генерализованным гормонозависимым раком простаты, как правило, получают антиандрогенную терапию (хирургическая кастрация, аналоги ЛГРГ (лютеинизирующий гормон релизинг-фактор) и/или антиандрогены). Тем не менее, эффект гормональных воздействий у таких больных носит временный характер, и у большинства больных после 18 месяцев лечения отмечается прогрессирование заболевания (2).

Неудачи терапии рака предстательной железы (РПЖ) во многом обусловлены развитием резистентности опухоли к осуществляемому медикаментозному воздействию. Этиопатогенез гормонорезистентности РПЖ до сих пор остается недостаточно ясным. Современные концепции развития гормональной резистентности базируются на трёх основных теориях: клонального доминирования, стволовой клетки и адаптивной. Основой первой теории является положение о изначальной гетерогенности клеточной композиции РПЖ, включающей в себя как гормонально зависимые, так и гормонально независимые клоны клеток в различных пропорциях (3). Ещё в 1986 году Labrie et al. показали, что различные клоны клеток опухоли обладают неоднородностью рецепторного аппарата и разной чувствительностью к андрогенам. На фоне гормонального лечения постепенно доминирует рост клона гормонально резистентных клеток. Теория стволовой клетки предусматривает наличие особых стволовых клеток, которые при недостатке андрогенов выживают и приспособляются к новым условиям, становясь андрогеннезависимыми. Адаптивная теория

предполагает, что гормонально чувствительные раковые клетки, развиваясь в неблагоприятных условиях, могут адаптироваться и расти в присутствии минимального количества стимулирующего гормона (4).

Лечение гормонорезистентного рака простаты (ГРРП) является одной из наиболее сложных проблем в онкоурологии. Распространенными методами воздействия на ГРРП являются эстрагенотерапия, приём стероидных антиандрогенов, радиофармакотерапия. Однако данные методы являются малорезультативными и недолгосрочными, а некоторые из них высокотоксичными (5).

Хотя исторические химиотерапия рассматривалась как умеренно эффективный метод лечения метастатического гормонорезистентного рака простаты (ГРРП), последние исследования позволяют предположить возможность изменения этого мнения. Сначала митоксантрон значительно усилил паллиативный эффект терапии кортикостероидами ($p = 0.01$) и стал первым химиотерапевтическим препаратом, одобренным в 1996 году Администрацией США по Пищевым Продуктам и Лекарственным Средствам для лечения рака простаты. Тем не менее, разницы в продолжительности жизни между группами лечения не отмечалось (6-10). Позже была проведена оценка доцетаксела у больных с метастатическим гормонорезистентным раком простаты. В рандомизированном исследовании проводилось сравнение 2 доз и режимов применения доцетаксела (доцетаксел 75 мг/м^2 внутривенно 1 раз в 3 недели; доцетаксел 30 мг/м^2 внутривенно 1 раз в неделю на протяжении 5 из 6 недель) по сравнению с митоксантроном (12 мг/м^2 внутривенно раз в 3 недели) у 1006 мужчин с метастатическим гормонорезистентным раком простаты (TAX 327). И в группах доцетаксела 1 раз в 3 недели, и в комбинированных группах доцетаксела (1 раз в 3 недели) отмечалось статистически значимое превосходство по общей продолжительности жизни по сравнению с митоксантроном (соотношение рисков = 0.761 [0.619-0.936], $p = 0.0094$ в группе ТХТ раз в 3 недели, что соответствует снижению риска смерти на 23.9%; соотношение рисков = 0.834 [0.701-0.992], $p = 0.0398$ для

комбинированных групп с доцетакселем). Медиана общей продолжительности жизни составила 18.92 месяцев в группе доцетаксела 75 мг/м² 1 раз в 3 недели, 17.38 месяцев в группе доцетаксела 1 раз в неделю, 18.27 месяцев для комбинированных групп с доцетакселем, и 16.49 месяцев в группе митоксантрона 1 раз в 3 недели. Безопасность и переносимость были приемлемыми и ожидаемыми на основании известного профиля безопасности доцетаксела. На основании этих результатов в США и Европе в 2004 году было предоставлено одобрение на применение доцетаксела в дозе 75 мг/м² внутривенно раз в 3 недели в сочетании с преднизолоном 10 мг в сутки у больных с метастатическим гормонорезистентным раком простаты (11-13).

На сегодняшний день доцетаксел является наиболее эффективных цитостатиком, применяемых при лечении гормонорезистентного рака предстательной железы (ГРРП).

Приведенные выше результаты клинических исследований могут являться базой для поиска новых путей по улучшению результатов лечения больных ГРРП и увеличения выживаемости.

Разработанный в ФГУ «РНЦ РР» Росмедтехнологий алгоритм комплексного лечения с использованием цитостатиков и последовательности введения методов комплексного лечения (паллиативной дистанционной лучевой и радиофармакотерапии с ⁸⁹Sr-хлорид) может быть с успехом применен в клинической практике онкологических учреждений для лечения тяжелой категории больных гормонорезистентным раком предстательной железы.

ПОКАЗАНИЯ К ЛЕЧЕНИЮ

1. Пациенты с метастатическим гормонорезистентным раком предстательной железы, с морфологически подтвержденным диагнозом;
2. Химиотерапия и лучевые методы лечения начинается при следующих показателях крови:
 - гемоглобин не менее 90 г/л;

- нейтрофилы не менее 1500 в 1 мкл;
 - лейкоциты не менее 3500 в 1 мкл;
 - тромбоциты не менее 100 000 в 1 мкл.
3. Статус по шкале ECOG 0-2;
 4. Индекс Карновского 60 – 100 %.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ЛЕЧЕНИЮ

1. Больные без морфологического подтверждения диагноза;
2. Химиотерапия и лучевые методы лечения не начинаются при показателях лейкоцитов менее 3500 в 1 мкл, тромбоцитов менее 100000 в 1 мкл;
3. Пациенты с наличием кахексии или хронических заболеваний в стадии обострения.

МАТЕРИАЛЬНО - ТЕХНИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ

Для применения данной медицинской технологии предлагается использование системной терапии с ^{89}Sr -хлоридом и медикаментами, разрешенными к практическому применению, которые серийно выпускаются:

Доцетаксел (№ 013044/01–2001 07.06.01)

Преднизолон (№013537/01-2001 07.12.01)

Дексаметазон (№ 3275-07.2003)

Эпрекс (№013583/01-2001, 27.12.01)

Нейпоген (№011221, 12.07.99)

Метоклопрамид (№013299/01-2001, 10.08.01)

Зофран (№015077/01-2003, 27.06.03)

Навобан (№008990, 01.06.99)

В качестве лечебного препарата применяется отечественный ^{89}Sr -хлорид (ФСП 42-0225-0809-01) регистрационный номер 001377/01-2002 от 30.04.2002 г.

Для проведения лучевой терапии используются ускорители медицинские линейные: комплекс медицинский радиотерапевтический модель Clinac с принадлежностями (регистр удостовер. №2005/1599), аппараты гамма-терапевтические для дистанционного облучения Theratron в составе основного блока моделей Elite 80, Elite 100, 780E, Equinox, Phoenix и системы планирования облучения, модель Theraplan Plus (регист. удостов. № 2006/1855).

ОПИСАНИЕ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ

На первом этапе пациентам проводилась химиотерапия по схеме доцетаксел + преднизолон):

- Доцетаксел 75 мг/м², 1 раз в 21 день;
- Преднизолон 10 мг в день постоянно.

Эффективность лекарственного лечения оценивалась после каждых 2 курсов терапии. Если на фоне лечения отмечалась стабилизация, то продолжалось проведение химиотерапии до момента наступления прогрессирования. При прогрессировании на фоне лекарственной терапии больным начиналось проведение паллиативной дистанционной лучевой терапии РОД 2-6,5 Гр, СОД 26-46 Гр. При достижении стабилизации пациенты оставались под наблюдением до прогрессирования. При наличии признаков прогрессирования больные получали лечение ⁸⁹Sr-хлоридом от 1 до 3 введений в зависимости от полученного ответа.

Доцетаксел разводился в 400 мл физиологического раствора и вводился внутривенно капельно в течение 1 часа на фоне премедикации дексаметазоном 8 мг за 12, 3 и 1 час до введения доцетаксела.

Дистанционная лучевая терапия проводилась по паллиативной программе на установках дистанционной гамма-терапии, либо на медицинских ускорителях электронов.

Применялось локальное облучение зоны поражения с захватом видимого мягкотканого компонента и окружающих клинически интактных тканей на 2-4 см в стороны от видимого поражения (5). Варианты методик облучения

выбирались в зависимости от клинической ситуации. При метастазах в позвонках использовалась двухполюсная методика с клиновидными фильтрами или подвижные варианты. При метастазах в крестце применялись также два поля с клиновидными фильтрами или подвижный метод или одно прямое поле. Разовая доза облучения (РОД) в зависимости от режима фракционирования варьировала от 2 до 6,5 Гр, СОД 26-46 Гр. В каждом случае выбор методики лучевой терапии осуществлялся с учетом локализации метастаза, распространенности и угрозе патологического перелома, риска развития лучевых реакций со стороны прилегающих органов, технических возможностей и прогнозируемой продолжительности жизни больного. При наличии множественных метастазов, проявляющихся клиническими симптомами, их облучение проводилось одновременно или последовательно, в зависимости от состояния больного. Если же очаг не проявлялся клиническими симптомами, и имелись другие метастазы, определяющие клиническую картину, то облучение бессимптомных поражений не проводилось. Мы не использовали также лучевую терапию в тех случаях, где выявлялись зоны гиперфиксации РФП на сцинтиграммах без клинических и рентгенологических проявлений. Величина суммарной очаговой дозы определялась наступлением анальгезирующего эффекта, а также особенностями каждого случая. При благоприятном для жизни прогнозе суммарная доза доводилась до 26-46 Гр, в то время как в прогностически неблагоприятных случаях лечение прекращалось по достижении анальгезии или в связи с ухудшением состояния и появлением новых очагов.

Раствор ^{89}Sr -хлорид вводился внутривенно в объеме 4,0 мл в среднетерапевтической дозе 150 МБк (4,08 мКи) с соблюдением мер радиационной безопасности в специализированном отделении (6). Дозиметрический контроль проводился при помощи радиометра ДРБП-03. Контроль динамики накопления и выведения радиофармпрепарата в зонах метастатического поражения скелета осуществлялся с помощью

компьютерно-сцинтиграфической системы, а для оценки изменений плотности костной ткани в очагах применялась рентгеновская компьютерная остеоденситометрия до и после лечения. Регистрация сцинтиграфической информации осуществлялась в первые 20 минут от начала введения в режиме динамической сцинтиграфии (с периодичностью 1 мин.), далее через 3 часа, на 3-и сутки и в течение курса лечения ^{89}Sr -хлоридом с интервалом 15 дней в режиме статической сцинтиграфии (время исследования 10 минут).

ВОЗМОЖНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ХИМИОТЕРАПИИ, ГОРМОНОТЕРАПИИ, ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ И РАДИОФАРМАКОТЕРАПИИ И СПОСОБЫ ИХ УСТРАНЕНИЯ

Побочные реакции, характерные для вида терапии, проводимой на данный момент, возникали на всех этапах нашего комплексного лечения. Мы оценивали осложнения, возникающие на фоне или после химиотерапии, гормонотерапии, дистанционной лучевой терапии и радиофармакотерапии. Реакции на лечение были оценены практически у всех пациентов.

Возможные осложнения химиотерапии

Информация о побочных эффектах у больных при введении цитостатиков представлена в таблице 1. Здесь указано число пациентов с токсическими проявлениями и количество реакций, полученных при той или иной схеме лечения. В скобках представлена частота реакций по отношению к числу оцененных больных.

Таблица 1

Побочные проявления химиотерапии доцетакселом

Характеристика токсичности	Схема ХТ, кол-во больных с токсическими проявлениями – абсолютное число и в (%)
Лейкопения	7 (33,3%)
Нейтропения	5 (23,8%)
Тромбоцитопения	10 (47,6%)
Анемия	8 (38,1%)
Кардиальные нарушения	-
Отеки	14 (66,7%)
Тошнота/рвота	7 (33,3%)

Диарея	6 (28,6%)
Стоматит	4 (19%)
Астения	11 (52,4%)
Гепатотоксичность	7 (33,3%)
Нейропатия	6 (28,6%)
Алопеция	7 (33,3%)
Кол-во оцененных больных	21

Из таблицы 1 видно, что наиболее частыми проявлениями токсичности при лечении по схеме доцетаксел+преднизолон (DP) (112 курсов) являются: тромбоцитопения – 47,6%, отеки – 66,7%, анемия – 38,1%, астения – 52,4%.

При проведении терапии доцетакселом, мы следили за появлением отеков различной степени выраженности, развитием астении и нейропатии, так как для этого препарата характерны вышеописанные побочные явления. IV степень токсических проявлений в нашей работе встречалась крайне редко, поэтому прекращения лечения доцетакселом не требовалось. При развитии вышеперечисленных осложнений проводилась симптоматическая терапия, по окончании которой и купировании симптомов продолжалось проведение химиотерапии.

При детальном анализе токсичности реакции были разделены по степени выраженности. Эти данные представлены в таблице 2.

Таблица 2

***Детальный анализ гематологической и гепатотоксичности
схемы доцетаксел+преднизолон (DP)***

Виды реакций	I степень	II степень	III степень	IV степень
Лейкопения	9,5% (2)	9,5% (2)	14,3% (3)	-
Нейтропения	4,8% (1)	9,5% (2)	9,5% (2)	-
Тромбоцитопения	19% (4)	14,3% (3)	14,3% (3)	-
Анемия	23,8% (5)	14,3% (3)	-	-
↑ АСТ	14,3% (3)	14,3% (3)	-	-
↑ ЩФ	14,3% (3)	14,3% (3)	4,8% (1)	-
↑ Билирубина	-	4,8% (1)	-	-

При проведении химиотерапии по схеме DP наиболее частыми проявлениями токсичности была лейкопения III степени – в 14,3% случаев (у 3 больных). Чаще всего при этой схеме лечения мы наблюдали «отсроченную» лейкопению. В среднем она возникала на 14 сутки, и восстановление лейкоцитов наблюдалось в среднем на 21 сутки.

Нейтропения II степени была выявлена у 2 (9,5%) пациентов. Падение нейтрофилов не служило причиной редукции дозы или прекращения терапии. Нейтропения, как правило, развивалась к концу второй недели лечения, то есть в среднем на 14 сутки. Она продолжалась в среднем 7 дней, нормализация количества нейтрофилов происходила к 21 дню.

Тромбоцитопения III степени выраженности наблюдалась в 14,3% случаев. Петехиальных высыпаний и кровотечений не было. Чаще всего падение тромбоцитов отмечалось на 7 сутки, продолжалось в среднем 7 суток, и восстановление числа тромбоцитов происходило в среднем на 21 сутки, что, как правило, совпадало с началом следующего курса. В данной ситуации мы также не проводили переливания тромбоцитарной массы.

При оценке негематологической токсичности, мы в первую очередь обращаем внимание на почечную, печеночную, гастроинтестинальную токсичность. В случае со схемой DP мы также тщательно следили за развитием отеков, и нейропатии.

Таблица 3

***Анализ негематологической токсичности схемы
доцетаксел+преднизолон.
(продолжение)***

Виды реакций	I степень	II степень	III степень
↑ Креатинина	14,3% (3)	4,8% (1)	4,8%(1)
Кардиальные нарушения	-	-	-
Отеки	28,3% (6)	23,8% (5)	14,3% (3)
Тошнота/рвота	9,5% (2)	23,8% (5)	-
Диарея	14,3% (3)	9,5% (2)	4,8% (1)
Стоматит	9,5% (2)	4,8% (1)	4,8% (1)
Астения	14,3% (3)	19% (4)	19% (4)
Нейропатия	9,5% (2)	19% (4)	-
Алопеция	28,3% (6)	4,8% (1)	-

Повышение уровня АСТ III-IV степени в нашей работе не отмечалось. Повышение уровня АСТ I-II степени при лечении доцетакселом, как правило, носило транзиторный характер, каких-либо клинических проявлений этого вида токсичности не получено (28,6%). Также выявлено повышение уровня щелочной фосфатазы чаще I-II степени (28,6%) и у 1 (4,8%) пациента III степени при проведении терапии по схеме DP. Повышение уровня билирубина II степени получено у 1 (4,8%) больного. Прекращения лечения из-за печеночной токсичности не было.

Проявления почечной токсичности нами были прослежены только по одному показателю – повышению уровня креатинина. Превышение нормальных значений этого показателя I-II степени у 4 (19,1%) пациентов, III степени – у 1 (4,8%), отмечено при проведении терапии доцетакселом. Клинических проявлений нефротоксичности также не получено. При необходимости выполнялась дегидратационная терапия.

Проявления гастроинтестинальной токсичности были зарегистрированы в виде тошноты/рвоты, диареи и стоматита. Так тошнота и/или рвота была в основном легкой и умеренной степени выраженности: I-II степени – у 7(30%) больных; Проявления стоматита I-II степени получены у 5 (16,7%) больных. Всем пациентам проводилась симптоматическая терапия.

Проведение химиотерапии по схеме доцетаксел+преднизолон может сопровождаться развитием отеков, астении, нейропатии. Так появление отеков I-II степени отмечено у 11 (52,1%), III степени – у 3 (14,3%) пациентов. На фоне терапии мочегонными средствами эти явления были купированы.

Астения I-II степени получена у 7 (33,3%), III степени – у 4 (19%) больных, а нейропатия I-II степени – у 6 (28,5%) пациентов. Вышеописанные токсические реакции не повлекли за собой прекращения терапии, так как их проявления удавалось купировать проведением симптоматической терапии.

Таким образом, можно считать, что токсичность схемы доцетаксел+преднизолон умеренная, однако при применении антиэметиков и некоторых методов сопроводительной терапии достаточно хорошо переносима.

Возможные осложнения лучевой терапии

В таблице 4 представлены данные о побочных реакциях при проведении лучевой терапии.

Таблица 4

Токсические реакции, наблюдаемые при проведении дистанционной лучевой терапии

Виды реакций	Количество пациентов (%)
Астения	5 (25%)
Тошнота	4 (20%)
Всего больных	9 (45%)

При проведении консервативного лечения симптомы осложнений были купированы и продолжено проведение лучевой терапии. Можно считать, что проведение дистанционной лучевой терапии на II этапе комплексного лечения пациентов ГР-РПЖ хорошо переносимо, уровень токсических реакций достаточно низок.

Радиофармакотерапия ^{89}Sr -хлоридом также сопровождалась токсическими реакциями в виде проявлений гематологической токсичности: анемии, тромбоцитопении, лейкопении. Эти данные представлены в таблице 5.

Таблица 5

Токсические реакции при радиофармакотерапии ^{89}Sr -хлоридом

Виды реакций	n (%)
Анемия	9 (56,3%)
Тромбоцитопения	11 (68,8%)
Лейкопения	10 (62,5%)

Всего больных	16
----------------------	-----------

Как правило, мы наблюдали проявления гематологической токсичности I-II степени на фоне лечения ⁸⁹Sr-хлоридом. Учитывая тот факт, что радиофармакотерапия являлась III этапом комплексного лечения пациентов ГР-РПЖ, то уровень токсических реакций здесь уже выше по сравнению с предыдущими этапами лечения. Следует отметить, что анемия III степени была выявлена у 3 (18,8%) пациентов, тромбоцитопения III степени зафиксирована в группе у 2 (12,5%) больных.

В целом же можно считать, что радиофармакотерапия хорошо переносится больными и может использоваться, как этап комплексного лечения больных с гормонорезистентным раком предстательной железы.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ

Всего в работу был включен 21 пациент, в возрасте от 45 до 69 лет, средний возраст составил 58,9 лет [95%CI=55,3-62,5]. Все больные этой группы имели диссеминированную стадию заболевания, метастатическое поражение костей отмечалось у 21 (100%) пациента, печени – у 2 (9,5%), подвздошных и забрюшинных лимфатических узлов – у 5 (23,8%).

Общее состояние пациентов оценивалось по шкале Карновского, таким образом, до начала лечения среднее значение индекса Карновского (ИК) равнялось 63,3% [95%CI=61,1-65,5], минимальное значение ИК до начала химиотерапии составило 60%, максимальное – 70%. Оценка боли проводилась по модифицированной 5-ти бальной шкале по Coleman et.al. В эту группу были набраны пациенты с уровнем боли 3 (сильные) – 4 (19%) и 2 (умеренные) – 81%. До начала химиотерапии всем больным проводилась гормональная терапия в режиме максимальной андрогенной блокады. Хирургическая кастрация в объеме орхидэктомии выполнена у 13 (61,9%) пациентов, медикаментозная кастрация – у 8 (38,1%). Ранее дистанционная лучевая терапия по радикальной программе проведена 7 больным (33,3%). Средний уровень сывороточного тестостерона при развитии

гормонорезистентной формы заболевания составлял 1,3 нмоль/л (от 0 до 4,5 нмоль/л). Длительность предшествующей гормональной терапии первой линии в среднем равнялась 42,2 месяцам (от 12 до 81 месяца). Уровень ПСА до начала лечения превышал норму, минимальное его значение – 116 нг/мл, максимальное – 176 нг/мл, при этом средний уровень ПСА составил 152,1 нг/мл [95%CI=140,0-164,3], медиана – 155,1 нг/мл.

На первом этапе лечения была проведена химиотерапия по схеме доцетаксел в монорежиме + преднизолон:

Доцетаксел 75 мг/м², 1 раз в 21 день;

Преднизолон 10 мг ежедневно.

При появлении болевого синдрома в костях и прогрессировании заболевания больным проводилась паллиативная дистанционная лучевая терапия РОД 2-6,5 Гр, СОД 26-46 Гр. При дальнейшем прогрессировании заболевания и усилении болевого синдрома в костях вводился ⁸⁹Sr-хлорид 4,08 мКи от 1 до 3 введений.

По данным литературы известно, что эффективность доцетаксела в монотерапии при лечении ГР-РПЖ составила 17-33%, а регрессия ПСА > 50% наблюдалась в 38-58% случаев. Поэтому в нашей работе мы решили использовать эту схему терапии для проведения комплексного лечения пациентов.

Тщательный гематологический контроль проводился перед каждым введением лекарственного препарата, на фоне дистанционного облучения общий анализ крови брался в среднем один раз в две недели, раз в неделю производился контроль анализа мочи; биохимический анализ крови назначался перед каждым курсом химиотерапии. Подробный опрос и осмотр больного выполнялся врачом перед каждым введением цитостатика и ⁸⁹Sr-хлоридом, а также перед каждым сеансом дистанционной лучевой терапии.

Эффективность лекарственного лечения оценивалась после каждых 2-х курсов терапии. Если на фоне лечения отмечалась стабилизация, то продолжалось проведение химиотерапии до момента наступления

прогрессирования. При прогрессировании на фоне лекарственной терапии больным проводили паллиативную дистанционную лучевую терапию РОД 2-6,5 Гр, СОД – 26-46 Гр. При получении стабилизации пациенты оставались под наблюдением до прогрессирования. При наличии признаков прогрессирования больные получали лечение ⁸⁹Sr-хлоридом от 1 до 3 введений в зависимости от полученного ответа.

Оценка результатов лечения проводилась, как минимум трижды, первый раз на фоне проведения химиотерапии (таблица 6), второй раз по окончании дистанционного облучения и третий раз на фоне радиофармакотерапии.

Таблица 6

Результаты лечения доцетакселом в зависимости от типа аденокарциномы

Морфологический тип аденокарциномы	Число больных	Частичная регрессия	Стабилизация	Прогрессирование
Темноклеточная мелкоацинарная	7	-	2 (28,6%)	5 (71,4%)
Светлоклеточная	9	4 (44,4%)	3 (33,3%)	2 (22,2%)
Криброзного строения	5	-	3 (60%)	2 (40%)
Всего	21	4 (19%)	8 (38,1%)	9 (42,9%)

Таблица 7

Результаты лечения доцетакселом в зависимости от локализации метастатических очагов

Локализация опухолевого очага	Кол-во очагов	Оценка эффекта лечения		
		Частичная регрессия	Стабилизация	Прогрессирование
Первичная опухоль	14	-	6 (42,9%)	8 (57,1%)
Метастазы в кости	21	4 (19%)	9 (42,9%)	8 (38,1%)
Метастазы в печень	2	-	2 (100%)	-
Метастазы в лимфоузлы	5	4 (80%)	-	1 (20%)

При лечении доцетакселом (таб. 6) частичная регрессия получена у 19%, а стабилизация – 38,1% пациентов. При этом наиболее чувствительной к химиотерапии в группе оказалась светлоклеточная аденокарцинома, здесь

выявлено 44,4% частичных регрессий, также у 4 (80%) больных отмечена частичная регрессия метастазов в забрюшинные и подвздошные лимфатические узлы. Стабилизация получена и при метастатическом поражении печени во всех случаях.

Средняя продолжительность ремиссии (частичная регрессия + стабилизация) при лечении по схеме доцетаксел+преднизолон составила 4,6 месяца.

При ГР-РПЖ важным критерием эффективности химиотерапии является изменение уровня ПСА. У больных отмечалось достоверное снижение среднего значения ПСА до 129,6 нг/мл [95%CI=126,5-133,1], медиана – 131 нг/мл. Проводимое лечение привело к снижению уровня ПСА у 12 (57,1%) пациентов, при этом регрессия маркера более чем на 50% отмечена у 6 (28,6%) человек с признаками частичной регрессии и стабилизации.

У пациентов, получавших комплексную терапию, выявлена достоверная зависимость уровня ПСА от морфологического типа опухоли, как до, так и после химиотерапии. При темноклеточной аденокарциноме уровень среднего значения ПСА до лечения - 166,0 нг/мл [95%CI=149,5-182,5] был выше среднего значения ПСА при аденокарциноме криброзного строения – 125,4 нг/мл [95%CI=94,4-178,9] ($p=0,019$). После химиотерапии наблюдается также достоверное различие уровней ПСА при разных гистологических типах. Так при темноклеточной аденокарциноме среднее значение ПСА равно 260,1 нг/мл [95%CI=230,3-290,0], при светлоклеточной аденокарциноме – 64,2 нг/мл [95%CI=49,4-79,0], при аденокарциноме криброзного строения – 94,2 нг/мл [95%CI=83,1-105,3]. При этом различия между 1 и 2 типом аденокарциномы и 1 и 3 ее типами достоверны ($p=0,01$ и $p=0,02$, соответственно). Таким образом, мы получили доказательства зависимости уровней ПСА от гистологического варианта опухоли до и после химиотерапии по схеме доцетаксел+преднизолон (таблица 8).

Таблица 8

Зависимость ПСА до и после ХТ от гистологического типа аденокарциномы

Тип аденокарциномы	Число больных	Средние значения ПСА до ХТ	Конфиденциальный интервал	Средние значения ПСА послеХТ	Конфиденциальный интервал
Темноклеточная мелкоацинарная	7	166 нг/мл	95% CI 149,5-82,5	260,1 нг/мл	95% CI 230,3-290,0
Светлоклеточная	9	156 нг/мл	95% CI 133,6-78,8	64,4 нг/мл	95% CI 49,4-79,0
Криброзного строения	5	125,4 нг/мл	95% CI 114,3-36,5	94,2 нг/мл	95% CI 83,1-105,3
Всего	21	152,1 нг/мл	95% CI 140,0-64,3	125,4 нг/мл	95% CI 94,4-178,9

При появлении болевого синдрома в костях и прогрессировании заболевания больным проводилась паллиативная дистанционная лучевая терапия РОД 2-6,5 Гр, СОД 26-46 Гр. Результаты облучения отражены в таблице 9.

Таблица 9

Результаты дистанционного облучения пациентов при прогрессировании после проведения химиотерапии по схеме доцетаксел+преднизолон

Тип аденокарциномы	Число больных	Стабилизация	Прогрессирование
Темноклеточная мелкоацинарная	7	5 (71,4%)	2 (28,6%)
Светлоклеточная	9	5 (55,6%)	4 (44,4%)
Криброзного строения	5	-	5 (100%)
Всего	21	10 (47,6%)	11 (52,4%)

При проведении дистанционной лучевой терапии стабилизация была зарегистрирована у 10 (47,6%) пациентов, прогрессирование – у 11 (52,9%). Наиболее чувствительной к облучению оказалась темноклеточная аденокарцинома.

Средняя продолжительность ремиссии после дистанционной лучевой терапии составила 3,5 месяца.

При прогрессировании заболевания и появлении выраженного болевого синдрома больным начинали вводить ⁸⁹Sr-хлоридом Cl 4,0 мКи за одно введение. Здесь также проводился контроль показателей общего анализа крови. Оценка эффективности данного вида лечения и число введений стронция-89 хлорид представлены в таблице 10.

Таблица 10

Эффективность и число введений ⁸⁹Sr-хлоридом

Число введений стронция	Количество больных	Эффективность	
		Стабилизация	Прогрессирование
1	11 (52,4%)	2 (18,2%)	9 (81,8%)
2	3 (14,3%)	-	3 (100%)
3	7 (33,3%)	7(100%)	-
Всего	21	9 (42,9%)	12 (57,1%)

Из таблицы видно, что стабилизация получена у 9 (42,9%) больных, прогрессирование – у 12 (57,1%). Интересно отметить, что зависимость между эффективностью терапии стронцием и уровнем эффективности, полученной при проведении химиотерапии не является достоверной ($p = 0,13$) (таблица 11).

Таблица 11

Зависимость между эффективностью терапии ⁸⁹Sr-хлоридом эффективностью химиотерапии

Эффективность стронция	Эффективность химиотерапии			Результаты РФТ больных
	Частичная регрессия	Стабилизация	Прогрессирование	
Стабилизация	1 (4,7 %)	4 (19,1%)	4 (19,1%)	9 (42,9%)
Прогрессирование	3(14,3%)	4 (19%)	5 (23,8%)	12 (57,1%)
Результаты ХТ больных	4 (19%)	8 (38,1%)	9 (42,9%)	21

Также получена недостоверная зависимость между эффективностью терапии стронцием-89 хлорид и дистанционным облучением ($p=0,24$) (таблица 12)

Таблица 12

Зависимость между эффективностью терапии стронцием и результатами дистанционного облучения пациентов

Эффективность стронция	Эффективность ДЛТ		Результаты РФТ больных
	Стабилизация	Прогрессирование	
Стабилизация	2 (9,6%)	7 (33,3%)	9 (42,9%)
Прогрессирование	8 (38%)	4 (19,1%)	12 (57,1%)
Результаты ДЛТ	10 (47,6%)	11 (52,4%)	21

Оценку качества жизни, мы проводили по двум параметрам, во-первых, мы оценивали общее состояние пациентов по шкале Карновского, во-вторых, определяли степень изменения болевого синдрома до и после химиотерапии и облучения.

Отмечено изменение среднего значения индекса Карновского с 63,3% [95%CI=61,1-65,5] до 86,7% [95%CI= 84,5-88,9] после химиотерапии (p=0,01). Также как и в группе А прослеживается обратно пропорциональная зависимость между уровнем ПСА после ХТ и индексом Карновского (p=0,01), чем ниже уровень ПСА, тем выше ИК. Таким образом, по индексу Карновского с определенной степенью достоверности можно предполагать изменения ПСА на фоне лечения у больных ГР-РПЖ.

Динамика изменения уровня болевого синдрома на фоне ХТ и ДЛТ представлена в таблице 13.

Таблица 13

Динамика изменения боли после ХТ и ДЛТ

	Симптоматический эффект				Всего больных
	Полная регрессия	Частичная регрессия	Без динамики	Прогрессирование	
Боли после ХТ	3 (14,2%)	6 (28,6%)	6 (28,6%)	6 (28,6%)	21 (100%)
Боли после ДЛТ	2 (9,5%)	5 (23,9%)	7 (33,3%)	7 (33,3%)	21 (100%)

После проведения химиотерапии уменьшение или исчезновение болей выявлено у 42,8%, а после дистанционной лучевой терапии – у 33,4% пациентов. Уменьшение дозы ненаркотических анальгетиков отмечено у 3 и 3 больных, соответственно.

Анализ выживаемости

Общая выживаемость пациентов получивших комплексное лечение составил 19,2 месяца [95%CI=15,5-22,1], медиана выживаемости – 21 месяц [95%CI=18,87-22,13]. При получении частичной регрессии заболевания на фоне химиотерапии медиана продолжительности жизни равная 20±2,0 месяца недостоверно выше (p=0,06) медианы выживаемости пациентов, у

которых была отмечена стабилизация на фоне ХТ – $19,6 \pm 2,5$ месяцев и прогрессирование заболевания – $18,6 \pm 1,5$ месяцев (*Приложения, рисунок 1*).

Также не получено достоверных различий между медианами продолжительности жизни, полученных при стабилизации заболевания на фоне ДЛТ – $20,2 \pm 0,7$ месяца и при прогрессировании заболевания – $18,5 \pm 0,6$ месяцев (*Приложения, рисунок 2*).

Нами была прослежена зависимость выживаемости от морфологического типа аденокарциномы. Медиана выживаемости больных с темноклеточной аденокарциномой равна $20,3 \pm 2,0$ месяца, со светлоклеточной аденокарциномой – $19,1 \pm 2,6$ месяц, с аденокарциномой криброзного строения – $18,2 \pm 2,0$ месяца, полученные различия недостоверны ($p=0,06$). (*Приложения, рисунок 3*).

Обобщая вышеперечисленные данные, следует сказать, что мы проанализировали эффективность, выживаемость и токсичность при проведении комплексного лечения больных ГР-РПЖ, состоящего из III этапов – химиотерапии по схеме доцетаксел+преднизалон (DP), дистанционной лучевой терапии и радиофармакотерапии, а также оценить качество жизни этих пациентов на фоне проводимого лечения (*таблица 14*).

Таблица 14

Эффективность лечения и выживаемость при проведении комплексного лечения пациентам ГР-РПЖ

	Результаты лечения	n (%)
Эффект ХТ или ГТ	Частичная регрессия	4 (19%)
	Стабилизация	8 (38,1%)
	Прогрессирование	9 (42,9%)
Эффект ДЛТ	Стабилизация	10 (47,6%)
	Прогрессирование	11 (52,4%)
Эффект РФТ	Стабилизация	9 (42,9%)
	Прогрессирование	12 (57,1%)
Выживаемость	Медиана (мес.)	$21 \pm 0,2$

	Общая (мес.)	19,2
Всего больных		21

Из таблицы 14 видно, что объективная эффективность получена только у пациентов, где проводилась химиотерапия по схеме доцетаксел+преднизолон – 19%, в этой группе получена большая общая выживаемость – 19,2 месяца и медиана выживаемости.

Таким образом, видно, что проведение комплексного лечения с включением химиотерапии, дистанционной лучевой терапии и радиофармакотерапии позволило получить достаточно высокую эффективность, при сравнительно невысокой токсичности, улучшить качество жизни пациентов с диссеминированной формой ГР-РПЖ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Rosental MA. Advances in the management of prostate cancer. *Austral. And N.Z.J Med* 2007;30(5):593-599.
2. Scher H, Steinneck G, Kelly WK. Hormone-refractory (D3) prostate cancer: refining the concept. *Urology* 1995;46:142-8.
3. Vogelzang NJ, Crawford ED, Zietman A. Current clinical trial design issues in hormone-refractory prostate cancer. *Cancer* 1998;82:2093-101.
4. Babley GJ, Carducci M, Dahur W, et al. Eligibility and response guidelines for phase II clinical trials in androgenindependent prostate cancer: recommendations from the prostate-specific antigen working group. *J Clin Oncol* 1999;17:3461-7.
5. Isaacs JT. The biology of hormone-refractory prostate cancer. Why does it develop? *Urol Clin North Am* 1999;26:263-73.
6. Oh WK, Kanthoff PW. Management of hormone refractory prostate cancer: current standards and future prospects. *J Urol* 1998;160:1220-9.
7. Barton J, Blackledge G, Walkeling A. Growth factors and their receptors: new targets for prostate cancer therapy. *Urology* 2001;58(suppl 2A): 114-22.
8. Manni A, Bartholomew M, Caplan R, et al. Androgen priming and chemotherapy in advanced prostate cancer: evaluation of determinants of clinical outcomes. *J Clin Oncol* 1988;6:1456-66.
9. Hissain M, Wolf M, Marshall E, et al. Effect of continued androgen-deprivation therapy and other prognostic factors on response and survival in phase II chemotherapy trial for hormone-refractory prostate cancer: a southwest oncology group report. *J Clin Oncol* 1994;12:1868-75.
10. Taylor CD, Elson P, Trump DL. Importance of testicular suppression in hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 1993;11:2167-72.
11. Crawford ED, Roseblum M, Ziada AM, et al. Overview: hormone-refractory prostate cancer. *Urology* 1999;54(Suppl 6A):1-7.
12. Heidereich A, von Knobloch R, Hofmann R. Current status of cytotoxic chemotherapy in hormone-refractory prostate cancer. *Eur Urol* 2001;39:121-30.

13. Yagoda A, Petrylak D. Cytotoxic chemotherapy for advanced hormone resistant prostate cancer. *Cancer* 1993;17(Suppl 3):1098-109.
14. Харченко В.П., Каприн А.Д., Гафанов Р.А., Костин А.А., Подшивалов А.В. Химиотерапия гормонорезистентного рака простаты // Тезисы 1 конгресса профессиональной ассоциации андрологов России. - Кисловодск-Домбай, 2001.- С.35-36.
15. Харченко В.П., Каприн А.Д., Гафанов Р.А., Иваненко К.В. "Эффективность "стронция 89" у больных с гормонорезистентным раком предстательной железы // Материалы 3-го Российского научного форума: "Лучевая диагностика и лучевая терапия в клинике 21 века". Москва, 2002.- С.196.
16. Гафанов Р.А. Диссертация на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по теме «Место лучевой терапии в комплексном лечении гормонорезистентного рака предстательной железы». Москва 2005 год.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Рисунок 1

Выживаемость в зависимости от эффекта ХТ

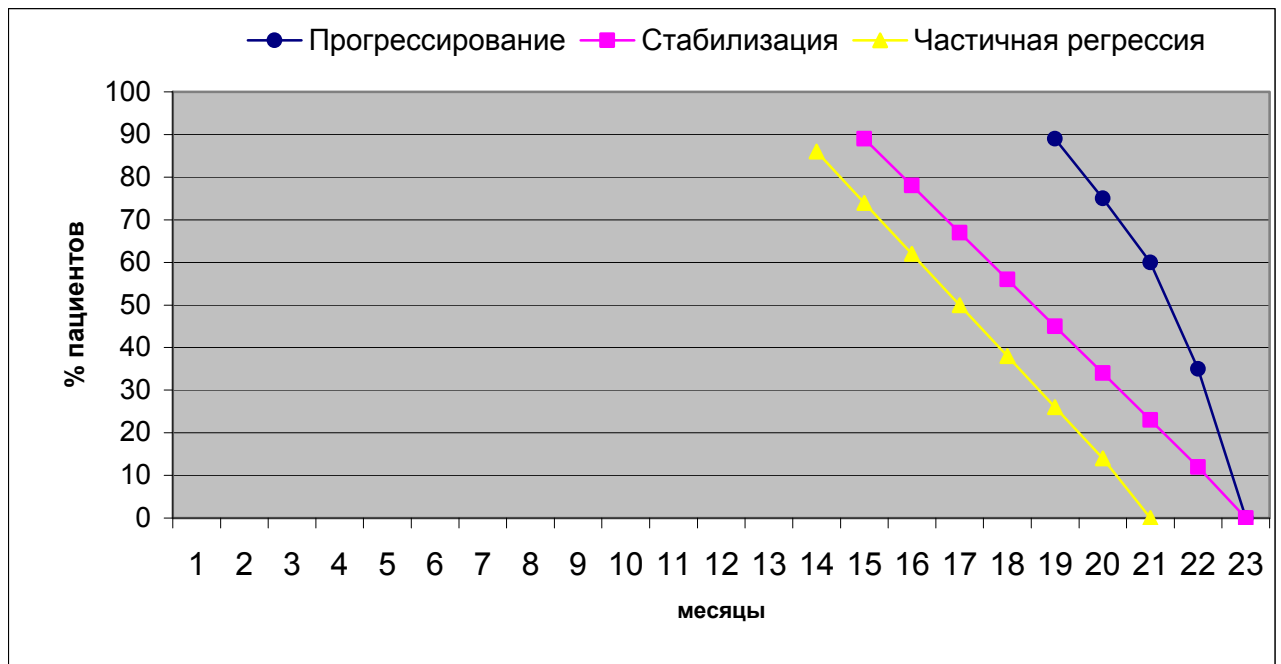


Рисунок 2

Выживаемость в зависимости от эффекта ДЛТ

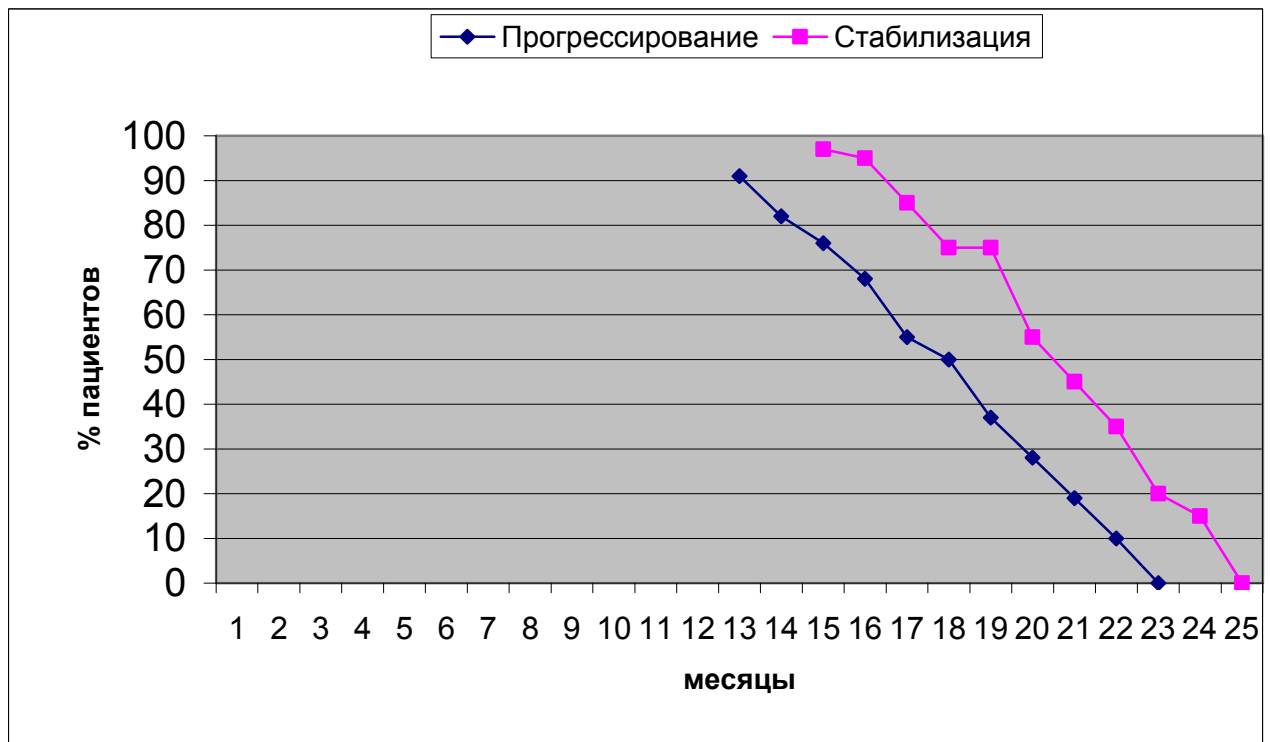


Рисунок 3

Зависимость выживаемости от типа аденокарциномы

