

КОМБИНИРОВАННАЯ ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ ГОРМОНОРЕЗИСТЕНТНОГО РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ЭСТРАМУСТИНОМ ФОСФАТОМ

А.А. Грицкевич, И.Г. Русаков, В.Л. Медведев, И.Б. Сосновский

ГУЗ Краснодарский Онкологический Диспансер №1
ГУЗ Краевая Клиническая Больница №1 им С.В. Очаповского
ФГУ Московский Научно-исследовательский Институт им П.А. Герцена

Грицкевич Александр Анатольевич,
врач-онколог отделения онкоурологии ГУЗ КОД №1,
350000, Россия, г. Краснодар, ул. Димитрова, 146,
тел. 8 (861) 233-62-12,
e-mail: grekaa@mail.ru

В работе приведены результаты использования различных схем терапии гормонорезистентного рака предстательной железы на основе эстрамустина. Полученный благоприятный эффект оправдывает дальнейшее изучение эффективности сочетания нескольких препаратов.

Ключевые слова: гормонорезистентный рак предстательной железы, цитотоксическая терапия рака предстательной железы, эстрамустин фосфат, Эстрацит, Этопозид.

THE COMBINED MEDICINAL THERAPY OF HORMONE-REFRACTORY PROSTATE CANCER WITH ESTRAMUSTINE PHOSPHATE

A.A. Gritskevich, I.G. Rusakov, V.L. Medvedev, I.B. Sosnovskiy

Krasnodar Regional Oncology Dispensary №1
State Institution of Healthcare Ochapovsky S.V. Regional Clinical Hospital №1
P.A.Gertsen Moscow Scientific Research Oncology Institute

Results of different treatment schemes on the basis of estramustine phosphate in hormone-refractory prostate cancer treatment are presented in this study. Received favorable effect justify further research of efficacy of drug combination.

The key words: hormone-refractory prostate cancer, estramustine phosphate, cytotoxic treatment of prostate cancer, Estracyte, Etoposide.

Введение

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 стабилизации заболевания [1,7]. Среднее время до прогрессирования после гормонотерапии у этих больных составляет около 2 лет [4]. Несмотря на кастрационный уровень тестостерона ($< 1,7$ нмоль/л), почти у 80% этих пациентов в течение 12-18 месяцев наступает прогрессирование заболевания — развитие ГРПЖ. Дальнейшее лечение име-

ет, как правило, симптоматический характер [14] и включает в себя применение наркотических анальгетиков, глюкокортикостероидов, бисфосфонатов, дистанционной лучевой терапии на наиболее болезненные участки костного метастазирования, радиофармтерапии ^{153}Sm или ^{89}Sr . Важно отметить также тот факт, что за последнее 10-летие несколько изменилось соотношение групп больных с ГРПЖ. Если в период, предшествующий внедрению анализа содержания простатспецифического антигена (ПСА) крови в широкую практику, основную часть составляли пациенты с болезненными костными метастазами, то в настоящее время растет число больных с бессимптомным ростом уровня ПСА [3]. Химиотерапевтические препараты в лечении ГРПЖ традиционно рассматривали как дающие неболь-

шой ответ или же не влияющие вовсе на течение заболевания [8]. В 1985 г. М.А. Eisenberger и соавт. [7] провели обзор 17 рандомизированных клинических исследований, включающих 1464 пациента, пролеченных химиопрепаратами. Общая частота ответа среди этих больных составила 4,5% [15]. Позже, в 1993 г., Yagoda и Petrylak оценили эффективность 26 исследований, проведенных за период с 1987 по 1991 гг. В данном обзоре общая частота ответа составила 8,7% [17]. С конца 80-х годов изучались различные схемы химиотерапевтических, гормоноцитостатических, иммунотерапевтических препаратов. Оценена активность эстрамустина фосфата, подофиллотоксинов, виналкалоидов, сурамина, таксанов на опухолевый рост [5,10,13]. По данным Mittelman et al (1976), Benson (1979), объективный эффект при первичной монотерапии эстрамустином имеет место у 80% принимающих его пациентов. У больных с ГРПЖ положительный эффект наблюдался в 35-40% случаев. Для повышения эффективности терапии использовались различные комбинации химиопрепаратов. Комбинации этопозид, виналкалоидов с эстрамустином фосфатом позиционируются как одни из самых эффективных схем без использования таксанов [9,11,16]. Синергизм действия вышеуказанных препаратов связан с их общей точкой приложения: микротрубочки цитоплазматического веретена [6,12]. В настоящее время современные химиотерапевтические препараты увеличивают продолжительность и улучшают качество жизни пациентов, позволяют добиться регресса со стороны пораженных лимфатических узлов, костных и висцеральных метастазов, снизить уровень ПСА [2]. За прошедшее десятилетие изучалась эффективность различных комбинаций цитостатических химиопрепаратов и ГКС. Согласно результатам последних крупных рандомизированных исследований (TAX 327, SWOG 9916), показаны высокие возможности комбинаций на основе доцетаксела и эстрамустина фосфата.

Цель исследования

Оценка эффективности монотерапии эстрамустина фосфата против комбинации с этопозидом в лечении ГРПЖ.

Материалы и методы

В исследовании участвовало 45 пациентов с ГРПЖ, проходивших лечение в онкоурологическом отделении КОД №1 г. Краснодара с 2004 по 2008 г. Больные были разделены на 2 группы: 1-я группа (n=21) получала эстрамустин в виде монотерапии, 2-я группа (n=24) представлена комбинацией эстрамустин + этопозид. Возраст больных 1-й группы колебался от 48 до 79 лет (средний возраст – 62,3 года), 2-й группы – от 54 до 81 года (средний возраст – 64,7 года). У всех пациентов к началу лечения имелось морфологическое подтверждение диагноза рака предстательной железы. У 13 пациентов определялись костные метастазы, у 7 – метастазы в регионарные и отдаленные лимфатические узлы и у 17 – поражение лимфатических узлов и костей

скелета, висцеральные депозиты (печень, легкие) присутствовали у 3 пациентов. У всех пациентов был кастрационный уровень тестостерона (< 1,7 нмоль/л). У подавляющего большинства пациентов уровень ПСА достигал 50 нг/мл и более (при норме – до 4 нг/мл). Уровень ПСА до начала лечения составлял от 1 до 1156 нг/мл. До развития ГРПЖ гормональную терапию (хирургическая кастрация и антиандрогенная блокада) получили 37 больных; лечение LH-RH-аналогами и антиандрогенами – 3, эстрогенотерапию – 5, терапию кетоконазолом – 8, лечебную полихимиотерапию – 2. Дистанционная лучевая терапия на предстательную железу проводилась у 24 пациентов, паллиативная лучевая терапия на костные метастазы – у 7 пациентов, радиотерапию (Str89) до исследования получил 1 больной.

В исследовании оценивался уровень болевого синдрома и статус активности как основные составляющие качества жизни. Оценка общего состояния оценивалась по шкале Карновского. Уровень болевой градации оценивался по шкале ВОЗ. 34 пациента имели статус активности > 80%, 8 пациентов – 60-70%, и 3 – 50-60%. У большинства больных имелся болевой синдром. Категории больных были следующие: у 15 больных градация боли соответствовала 0, у 21 – 1 степени, у 6 – 2 и у 3 – 3 степени. Большинство пациентов нуждалось в анальгезирующей терапии (66,7%). Лекарственная терапия назначалась следующим образом: пациенты 1-й группы (n=21) получали эстрамустин фосфат в дозировке 5 мг/кг/сутки в/в N 10 с последующим приемом препарата внутрь в дозировке 10 мг/кг/сутки до 21 дня с интервалом между курсами в одну неделю.

Характеристика групп больных представлена в таблице 1.

Таблица 1

Характеристика групп больных

Критерии	Эстрамустин n=21	Эстра- мустин+ этопозид n=24
Возраст Средний возраст, лет	48-79 62,3	54-81 64,7
ПСА нг/мл ПСА (средний уровень)	1-983,7 194,3	6,3-1156 231,4
Локализация метастазов: лимфоузлы костная система лимфоузлы + костная система	3 7 8	4 6 9
висцеральные метастазы: печень легкие	1 -	1 1
Тестостерон, N=12-33 нмоль/ л Кастрационный уровень < 1,7 нмоль/л	0,15-0,7	0,2-0,67
ПСА < 10 нг/мл ПСА 10-50 нг/мл, % ПСА > 50 нг/мл	14,3 28,6 57,1	16,7 25 58,3

Критерии	Эстрамустин n=21	Эстра- мустин+ этопозид n=24
Предшествующая гормонотерапия: хирургическая кастрация + антиандрогены	18	19
лекарственная кастрация + антиандрогены	1	2
эстрогенотерапия	2	3
Предшествующая лучевая терапия: на предстательную железу	10	14
паллиативная на кости скелета	3	4
радиофармтерапия	-	1
Предшествующая цитотоксическая терапия	1	1
Предшествующая альтернативная терапия Кетоконазолом	5	3

Больные 2-й группы (n=24) получали терапию по схеме: эстрамустин: 5 мг/кг/сутки в/в N 10 с последующим приемом препарата внутрь в дозе 10 мг/кг/сутки до 21 дня + этопозид с 1 по 5 день в дозе 100 мг/м² в/в. Продолжительность курса - 28 дней.

В исследовании уделялось внимание оценке качества жизни. Качество жизни определялось степенью активности и уровнем болевого синдрома. Данные по группам приведены в таблице 2.

Таблица 2

Характеристика больных по степени активности и градации боли

Критерии	Эстрамустин n=21	Эстрамустин+ этопозид n=24
Активность по Карновскому, %		
80-100	16	18
60-70	3	5
50-60	2	1
30-50	-	-
Градация боли (ВОЗ)		
0	7	8
1	10	11
2	3	3
3	1	2
4	-	-

По достижению 6 курсов лечения оценивалась динамика проводимой терапии. В случае положительной динамики и функциональной сохранности пациента применялось до 10 курсов терапии. За период исследования пациенты 1-й группы получили 97 циклов химиотерапии, в среднем 4,6 циклов каждый. Минимальное и максимальное число проведенных циклов - 1 и 9 соответственно. Было проведено ≥ 6 циклов ХТ 7 больным (33,3%), 6 циклов - 2 (9,5%), 10 циклов - никому из больных. Во 2-й группе (эстрамустин фосфат + этопозид) всего проведено 132 цикла ХТ, в среднем - 5,5 циклов каждому. Минимальное и максимальное число проведенных циклов - 2 и 10 соответственно. Большинству

групп было проведено ≥ 6 циклов ХТ - 15 больным (62,5 %), 6 циклов - 10 (41,7 %), 10 циклов - 2 больным (8,3 %).

Таблица 3

Количество проведенных курсов химиотерапии

Схемы применения препаратов	6 курсов ХТ %, (n)	6 курсов %, (n)	10 курсов %, (n)	Всего курсов	Ср. количество курсов
Эстрамустин n=21	9,5 (2)	33,3 (7)	-	97	4,6 $\pm$ 2,2
Эстрамустин+ Этопозид n=24	41,7 (10)	62,5 (15)	8,3 (2)	132	5,5 $\pm$ 2,0

Результаты и обсуждение

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, оценка качества жизни: увеличение индекса Карновского на 20% и более, продолжительности жизни (общая выживаемость), снижение интенсивности накопления радиофармпрепарата согласно данных остеосцинтиграфии по M.S. Soloway. Сравнивалась эффективность и токсичность химиотерапевтических схем по системе NCIC-CTG.

Группа монотерапии эстрамустина фосфата.

Определяющий критерий эффективности ХТ представлен продолжительностью жизни больных, которая составила в группе монотерапии эстрамустина фосфата 10,1 $\pm$ 2,2 мес. Показатели однолетней выживаемости составили 33,7% (7). Двух лет ни один пациент не прожил. В группе, где проводилось лечение только эстрамустином, снижение уровня ПСА более чем на 50% от исходного до начала лечения отмечено у 6 пациентов (28,6%). Снижение уровня ПСА ниже 80% зарегистрировано у 2 пациентов (9,5%). Регрессия со стороны измеряемых метастатических очагов в этой группе выявлена у 2 из 11 больных (18,2%). Стабилизация костного метастазирования зарегистрирована в 26,7% у 4 из 15 пациентов. Улучшение качества жизни основывалось на снижении градации болевого синдрома по шкале ВОЗ и повышения статуса активности по системе Карновского на 20%. Эффект в отношении боли принимался во внимание при снижении болевого индекса на 1 пункт от исходного, сохраняющегося в течение как минимум 3 недель. Данный эффект зафиксирован у 2 из 14 больных (14,3%). Степень активности никак не изменилась в результате лечения.

Группа терапии эстрамустин фосфат + этопозид.

Определяющий критерий эффективности ХТ представлен продолжительностью жизни больных, которая составила в группе эстрамустин+этопозид

13,2±4,8 мес. Показатели одногодичной выживаемости составили 41,7% (10 пациентов). Двухгодичная выживаемость составила 8,3% (2 больных). Снижение уровня ПСА более чем на 50% от исходного до начала лечения отмечено у 9 пациентов (37,5%). Снижение уровня ПСА ниже 80% зарегистрировано у 4 пациентов (16,7%). Регрессия со стороны измеряемых метастатических очагов в этой группе выявлена у 5 из 13 больных (38,5%). Стабилизация костного метастазирования зарегистрирована в 53,3% (у 8 из 15 пациентов). Снижение градации боли зафиксировано у 5 из 16 больных (31,3%). Степень активности изменилось в положительную сторону в 8,3% случаев (2 пациента).

Таблица 4
Результаты проведенной терапии

Объективный ответ на лечение	Эстрамустин n=21	Эстрамустин+ Этопозид n=24
Снижение ПСА >50%, (%)	28,6 (6)	37,5 (9)
Снижение ПСА >80%, (%)	9,5 (2)	16,7 (4)
Регрессия метастазов, (%)	18,2 (2/11)	38,5 (5/13)
Стабилизация костных метастазов, (%)	26,7 (4/15)	53,3 (8/15)
Снижение градации боли, (%)	14,3 (2/14)	31,3 (5/16)
Повышение степени активности, (%)	-	8,3 (2)
Снижение степени активности, (%)	-	-

Таблица 5
Общая выживаемость больных после лекарственной терапии

Показатели выживаемости	Эстрамустин n=21	Эстрамустин+ Этопозид n=24
Общая выживаемость, мес.	10,1±2,2	13,2±4,8
Одногодичная выживаемость, % (n)	33,3 (7)	41,7 (10)
Двухгодичная выживаемость, % (n)	-	8,3 (2)

Заслуживающие внимания побочные эффекты лечения в нашем исследовании были представлены гематологической и негематологической токсичностью.

Переносимость лечения в 1-й группе удовлетворительная. В группе монотерапии эстрамустином фосфатом преобладали явления негематологической токсичности, в частности, гастроинтестинальные и кардиоваскулярные 1-2 степени: тошнота - у 9,5% (2 пациента), отеки нижних конечностей - у 19% (4 пациента), транзиторное повышение печеночных трансаминаз - у 14,3% (3 пациента), анорексия - у 23,8% (5 пациентов), флебиты 1-2 степени - у 28,6% (6 пациентов). У пациентов, получающих пероральные эстрогены, отмечались выраженные венозные тромбозы, заставившие прекратить лечение у троих пациентов. Гематологическая токсич-

ность представлена нейтропенией 1-2 степени у 4 больных (19%). В целом явления токсичности были умеренными и непродолжительными, за исключением венозно-токсического синергизма эстрогенов и эстрамустина фосфата. Необходимости редукции доз эстрамустина фосфата не требовалось.

В группе комбинации эстрамустина и этопозиды наблюдались несколько выраженные явления токсичности. К вышеуказанным побочным эффектам присоединяется гематологическая токсичность более высокой степени. Показатели нейтропении 2-3 ст. и анемии 2-3 ст. соответственно - 20,8% (5 пациентов) и 8,3% (2 пациента). Степень гранулоцитопении заставила произвести редукцию дозы этопозиды в 8,3% случаев (2 пациента). При применении данной схемы лечения у троих пациентов, получающих одновременно эстрогены и эстрамустин фосфат, отмечена венозная токсичность 2 и 4 степени, которая в одном случае едва не привела к гибели пациента за счет развившейся тромбоэмболии легочной артерии.

Заключение

Комбинация эстрамустина фосфата и этопозиды имеет преимущество по величинам объективного ответа, продолжительности ответа на лечение, периода общей выживаемости, степени анальгетического эффекта, улучшения качества жизни. Таким образом, мы видим, что данный режим ХТ является безопасным и хорошо переносимым и контролируемым при достаточно высокой его эффективности. Следует быть крайне осторожными при совместном использовании эстрогенов и эстрамустина фосфата, т.к. риск тромбоэмболических осложнений многократно возрастает.

Следует отметить, что в настоящее время ни в одном из исследований не отмечено существенного увеличения продолжительности жизни больных, а поиски наиболее эффективной схемы лечения в настоящее время продолжаются. Несмотря на разнообразие проводимых исследований, для постоянно растущего количества пациентов с ГРПЖ необходима разработка и адаптация новых стратегий, ведущей из которых остается лекарственная терапия.

Список литературы

1. Лопаткин Н.А., Сивков А.В., Аполихин О.И., Мартов А.Г., Чернов Н.А. Рак предстательной железы. - М., 2002.
2. Матвеев Б.П. Клиническая онкоурология. - М., 2003.
3. Пушкарь Д.Ю. Простат-специфический антиген и биопсия предстательной железы. - М., 2003.
4. Abrahamson Per-Anders. Revolutions in the management of hormone-refractory prostate cancer // European Urology Supplements. - 2003. - Vol. 2. - P. 1-2.
5. Arah I.N., Dixon S.C., Horti J., Figg W.D. Enhanced activity of estramustine, viblastine, etoposide, and suramin in prostate carcinoma // National Cancer Institute. - Maryland, 1999.

6. 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. - Vol. 3. - P. 827-841.
 7. Garnick M.B. Prostate cancer: screening, diagnosis, and management // *Ann Intern Med.* - 1993. - Vol. 118. - P. 804-818.
 8. Huges G., Einhorn L., Ross E. et al. Vinblastin vs. Vinblastin plus oral estramustin phosphate for patients with hormone-refractory prostate cancer. A Hoosier Oncologi Group and Fox Chase Network Phase // *J Clin Oncol.* - 1999. - Vol. 17. - P. 3160-3166.
 9. Murase T., Honda N. et al. Clinical study of Estracyt on prostatic cancer // *Acta Urologica Japonica.* - Vol. 35. - P. 1089.
 10. Natale R.B., Zaretsky S. Phase III study of estramustin and taxotere in patient with metastatic hormone-refractory prostate cancer // *Proc Am Soc Clin Oncol.* - 1998. - Vol. 17. - P. 358.
 11. Panda D., Miller H.P., Islam K., Wilson L. Stabilization of microtubule dynamics by binding to a novel site in tubulin: a possible mechanistic basis for its anti-tumor action. - University of California, 1997.
 12. Pienta K.J., Redman B., Hussein M. et al. Phase II evaluation of oral estramustine and oral etoposide in hormone-refractory adenocarcinoma of the prostate // *J Clin Oncol.* - 1994. - Vol. 12. - P. 2005-2012.
 13. Pienta K.J., Redman B.G., Bandekar R., Strawderman M., Cease K., Esper P.S., Naik H., Smith D.C. A phase II trial of oral estramustin and oral etoposid in hormone-refractory prostate cancer. - Detroit: Michigan Prostate Institute, 1997.
 14. Scher H.I., Steineck G., Kelly W.K. Hormone-refractory (D3) prostate cancer: refining the concept // *Urology.* - 1995. - Vol. 46. - P. 142-148.
 15. Smith D.C., Esper P., Strawderman M., Redman B., Pienta K.J. Phase II trial of estramustin, oral etoposide, and intravenous paclitaxel in hormone-refractory prostate cancer. - USA: University of Michigan School of Medicine, 1999.
 16. Yagoda A., Petrylak D. Cytotoxic chemotherapy for advanced hormone-resistant prostate cancer // *Cancer.* - 1993. - Vol. 71. - P. 1098-1109.
-