

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ХИМИОТЕРАПИИ ГОРМОНОРЕЗИСТЕНТНОГО РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

НИИ клинической онкологии ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

Целью исследования было определение оптимального режима лечения гормонорезистентного рака предстательной железы. Для этого проведен сравнительный анализ эффективности и токсичности 4 схем химиотерапии: 1) митоксантрон, 12 мг/м² внутривенно 1 раз в 3 нед; преднизолон, 10 мг/сут внутрь (МР); 2) митоксантрон, 12 мг/м² внутривенно 1 раз в 3 нед; цисплатин, 60 мг/м² внутривенно 1 раз в 3 нед; преднизолон 10 мг/сут внутрь (МСП); 3) доцетаксел, 75 мг/м² внутривенно 1 раз в 3 нед; эстрамустин, 300 мг/м²/сут внутрь; преднизолон, 10 мг/сут внутрь (DEP); 4) доксорубицин, 20 мг/м² внутривенно в 1-й день 1-, 3-, 5-й недель; кетоконазол, 1200 мг/сут внутрь в 1–7-й дни 1-, 3-, 5-й недель; доцетаксел, 20 мг/м² внутривенно в 1-й день 2-, 4-, 6-й недель; эстрамустин, 420 мг/сут внутрь в 1–7-й дни 2-, 4-, 6-й недель; преднизолон, 10 мг/сут внутрь (ДЕКАР). В исследование были включены 39 пациентов. Отмечена низкая эффективность комбинации МР (8,7%) в качестве 1-й линии химиотерапии гормонорезистентного рака предстательной железы и высокая эффективность схем с включением таксанов, применявшихся нами в основном в качестве 2-й линии химиотерапии — DEP (40%) и ДЕКАР (30%). Лечение гормонорезистентного рака предстательной железы наиболее эффективно в тех случаях, когда применяют комбинации, включающие доцетаксел. Они могут быть использованы в качестве 2-й линии химиотерапии после схем с митоксантроном.

Ключевые слова: гормонорезистентный рак предстательной железы, химиотерапия, доцетаксел, митоксантрон.

Одной из актуальных проблем современной онкоурологии является повышение эффективности лечения гормонорезистентного рака предстательной железы (ГР-РПЖ). Резистентность опухоли формируется, как правило, на заключительном этапе ее развития. Основным методом лечения распространенного рака предстательной железы является гормонотерапия, направленная на снижение воздействия андрогенов на ткань опухоли. К сожалению, эффект гормонотерапии временный, и позднее неизбежно развивается резистентность к гормональным препаратам. Средняя продолжительность жизни больных ГР-РПЖ без лечения составляет от 6 до 12 мес.

Тактика лечения ГР-РПЖ является предметом дискуссий во всем мире. Возможности хирургического лечения и лучевой терапии при большой распространенности опухоли ограничены, поэтому ведущим методом лечения ГР-РПЖ на сегодняшний день является химиотерапия. Долгое время эффективность химиотерапии при ГР-РПЖ оставалась довольно низкой. В 1993 г. A. Yagoda и D. Petrylak [22] проанализировали результаты 26 исследований по применению различных химиопрепаратов в монорежиме. Средний уровень их эффективности составил всего 8,7%.

Глубокое понимание биологии ГР-РПЖ позволило выбрать новые направления воздействия на опухоль [1; 4; 5; 12]. В качестве наиболее перспективных мишеней рассматриваются протоонкогены и антионкогены, положительно или от-

рицательно модулирующие апоптоз (bcl-2, p53), цитоплазматические микротрубочки, ядерный матрикс, белковые факторы роста, топоизомеразы, ингибиторы ангиогенеза [14; 17; 18]. Многочисленные исследования показали, что применение комбинаций препаратов с разными механизмами действия, как правило, усиливает лечебный эффект. Несмотря на это, стандартной схемы химиотерапии ГР-РПЖ пока нет. Чаще всего в последние годы используют комбинации, основанные на митоксантроне, эстрамустине и таксанах.

При ГР-РПЖ широко применяют комбинацию митоксантрона с кортикостероидами в низких дозах. Так, в рандомизированном исследовании была сравнена эффективность комбинации митоксантрона, 12 мг/м² каждые 3 нед, с преднизолоном, 10 мг/сут, и эффективность монотерапии преднизолоном, 10 мг/сут [21]. В исследовании принял участие 161 больной ГР-РПЖ [21]. Обезболивающий эффект был выше (29%) и длился дольше (43 нед) у тех, кто получал комбинацию препаратов. Для сравнения: уменьшение боли наблюдалось только у 10% больных, получавших преднизолон, и продолжалось в среднем 18 нед. Различий в уровне простатического специфического антигена (ПСА) и выживаемости не было. В дальнейшем 50 больным, у которых отмечено прогрессирование на фоне монотерапии преднизолоном, дополнительно назначен митоксантрон. При этом у 22% больных отмечено уменьшение болевого синдрома.

В другом рандомизированном исследовании, в которое были включены 242 больных ГР-РПЖ, изучали эффективность комбинации митоксантрона и гидрокортизона, 40 мг/сут, по сравнению с монотерапией гидрокортизоном,

Т а б л и ц а 1

Эффективность комбинаций таксанов и эстрамустина

Автор	Препараты	Число больных	Доля больных со снижением ПСА не менее чем на 50%, %	Частота полного и частичного эффектов, %
Haas и соавт., 1999 [6]	Паклитаксел (3 ч) + эстрамустин	21	64	55
Hudes и соавт., 1997 [9]	Паклитаксел (96 ч) + эстрамустин	35	53	44
Hudes и соавт., 2001 [8]	Паклитаксел (1 ч) + эстрамустин	63	58	27
Kelly и соавт., 1999 [11]	Паклитаксел (1 ч) + эстрамустин + карбоплатин	26	73	64
Smith и соавт., 1999 [20]	Паклитаксел (1 ч) + эстрамустин + этопозид	40	65	45
Natale и соавт., 1999 [13]	Доцетаксел (еженедельно) + эстрамустин	18	78	67
Petrylak и соавт., 1999 [15]	Доцетаксел (1 раз в 3 нед) + эстрамустин	34	70	28
Savarese и соавт., 1999 [19]	Доцетаксел (1 раз в 3 нед) + эстрамустин	21	58	56

40 мг/сут [10]. Результаты лечения оценивали по следующим параметрам: выживаемость, время до прогрессирования, объективный эффект, токсичность и общее состояние (качество жизни). Снижение уровня ПСА более чем на 50% чаще отмечали у получавших комбинацию препаратов (38%), чем у получавших только гидрокортизон (22%). Время до прогрессирования заболевания составило 31,1 и 17,4 нед соответственно. Больные обеих групп хорошо переносили лечение. Заметной разницы в общей выживаемости не было: 12,3 мес при использовании комбинации препаратов и 12,6 мес при монотерапии гидрокортизоном.

При ГР-РПЖ часто используют эстрамустин. Его эффективность в монорежиме составляет 14% [7]. При этом отмечаются значительные побочные эффекты: тошнота, рвота, отеки, тромбозы, гинекомастия. Высокой эффективностью обладают комбинации таксанов с эстрамустином (табл. 1).

Особый интерес представляет исследование альтернирующего режима химиотерапии ГР-РПЖ: доксорубин, 20 мг/м², и кетоконазол, 1200 мг/сут в 1-, 3- и 5-ю недели; винбластин, 5 мг/м², и эстрамустин, 420 мг/сут во 2-, 4- и 5-ю недели [3]. В исследовании приняли участие 46 больных. Из 16 пациентов с измеряемыми опухолями эффект наблюдался у 12 (75%). Снижение уровня ПСА более чем на

50% наблюдалось у 67% больных. Периферические отеки были отмечены у 49%, тромбоз глубоких вен ног — у 18% пациентов. Гематологическая токсичность наблюдалась относительно редко.

Недавно опубликованы результаты двух больших мультицентровых, рандомизированных исследований. В одно из них были включены 1006 больных [2]. Сравнивали эффективность следующих комбинаций: 1) митоксантрон и преднизолон; 2) доцетаксел, 1 раз в неделю, и преднизолон; 3) доцетаксел, 1 раз в 3 нед, и преднизолон. Результаты этого исследования представлены в табл. 2.

В другом исследовании, в которое были включены 770 больных, сравнивали комбинации: 1) доцетаксел, 60 мг/м² 1 раз в 3 нед, и эстрамустин, 280 мг/м² в 1—5-й дни; 2) митоксантрон, 12 мг/м² 1 раз в 3 нед, и преднизолон, 10 мг/сут длительно [16]. Выявлено увеличение медианы выживаемости в группе получавших доцетаксел с эстрамустином (18 мес) по сравнению с таковой в группе получавших митоксантрон с преднизолоном (15 мес). Частота эффектов при оценке по измеряемым опухолям составила 17 и 10% соответственно.

Таким образом, литературные данные указывают на более высокую эффективность комбинаций на основе доцетаксела

Т а б л и ц а 2

Результаты исследования М. А. Eisenberger (2004) [2]

Схема	Митоксантрон + преднизолон	Доцетаксел, 1 раз в 3 нед, + преднизолон	Доцетаксел, 1 раз в неделю, + преднизолон
Число больных	337	335	334
Продолжительность жизни, мес	16,5	18,9	17,4
Снижение уровня ПСА, %	32	45	48

по сравнению с эффективностью комбинаций на основе митоксантрона при ГР-РПЖ.

Материал и методы

Целью нашего исследования был сравнительный анализ эффективности и токсичности разных схем химиотерапии и определение оптимального режима химиотерапии ГР-РПЖ. На базе отделения урологии НИИ клинической онкологии ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН проведено изучение 4 режимов химиотерапии, включавших препараты, уже зарекомендовавшие себя как наиболее эффективные при ГР-РПЖ. Использовали единые критерии оценки эффективности и токсичности исследуемых комбинаций. В наше исследование включены 39 больных ГР-РПЖ, которые получали лечение с 2000 по 2004 г. Критериями эффективности лечения были регрессия метастазов, снижение уровня ПСА не менее чем на 50%, улучшение качества жизни. Оценку токсичности каждой из исследуемых комбинаций проводили в соответствии с рекомендациями ВОЗ и NCIC-CTG на протяжении всех курсов.

Противоопухолевое лечение по схеме митоксантрон, 12 мг/м² внутривенно 1 раз в 3 нед, и преднизолон, 10 мг/сут длительно, проведено 23 больным ГР-РПЖ в качестве 1-й линии химиотерапии. Средний возраст больных в этой группе составил 63,7 года (48—81 год). Всем больным ранее проводили максимальную андрогенную блокаду, причем у 16 (69,6%) из них лечение было начато с хирургической кастрации в объеме двусторонней орхидэктомии или энуклеации яичек, а 7 (30,4%) — выполнена медикаментозная кастрация гозерелином (Золадексом). В дальнейшем 5 (21,7%) больным, у которых лечение было начато с медикаментозной кастрации, выполнена двусторонняя орхидэктомия. Минимальная длительность гормонального лечения составила 5 мес, максимальная — 65 мес. Медиана времени от постановки диагноза до развития гормонорезистентности составила 31,7 мес. Средняя концентрация тестостерона в сыворотке до начала химиотерапии была 0,9 нмоль/л (0,1—1,8 нмоль/л). Исходный уровень ПСА у всех больных превышал норму (7,1—6483,0 нг/мл). Средний уровень ПСА составил 430,0 нг/мл. У всех больных этой группы наблюдали диссеминированные опухоли с поражением костей. У 14 (60,9%) пациентов с метастазами в костях отмечался болевой синдром. Общее состояние (качество жизни) больных до химиотерапии оценивали по шкале ВОЗ. Оценка 0 баллов была у 8 (34,8%) больных, 1 балл — у 9 (39,2%), 2 балла — у 5 (21,7%) и 3 балла — у 1 (4,3%).

С целью повышения эффективности комбинация митоксантрона с преднизолоном была дополнена цисплатином. Этот режим выглядел следующим образом: митоксантрон, 12 мг/м² внутривенно 1 раз в 3 нед; цисплатин, 60 мг/м² внутривенно 1 раз в 3 нед; преднизолон, 10 мг/сут внутрь длительно. Эту комбинацию в качестве 1-й линии химиотерапии получали 13 больных. Средний возраст больных составил 62,6 года (45—72 года). Всем больным до химиотерапии проводили максимальную андрогенную блокаду, причем 10 из них — хирургическую кастрацию и лечение флутамидом, еще 3 — медикаментозную кастрацию и лечение флутамидом. К моменту развития гормонорезистентности все пациенты подверглись двусторонней орхидэктомии. Медиана времени до развития гормонорезистентности составила 26,4 мес (5—39 мес). Концентрация тестостерона в сыворотке у всех пациентов была на кастрационном уровне — 0—4,5 нмоль/л, в среднем — 1,4 нмоль/л. Исходный уровень ПСА составил

36,5—741,0 нг/мл, средний уровень — 253,0 нг/мл. До химиотерапии оценка 0 баллов по шкале ВОЗ была у 5 (38,4%) больных, 1 балл — у 3 (23,1%), 2 балла — у 4 (30,8%) и 3 балла — у 1 (7,7%). Жалобы на боли в костях предъявляли 7 (53,8%) больных.

Мы также изучили эффективность комбинации доцетаксел, 75 мг/м² внутривенно 1 раз в 3 нед; эстрамустин, 300 мг/м²/сут внутрь длительно; преднизолон, 10 мг/сут внутрь длительно. Эту комбинацию применяли в качестве 2-й линии химиотерапии при прогрессировании ГР-РПЖ у 10 больных. Среднее время от развития гормонорезистентности до начала лечения по данной схеме составило 5,8 мес. Средний возраст больных этой группы составил 63,8 года (55—79 лет). К моменту развития гормонорезистентности двусторонняя орхидэктомия была произведена 9 (90%) больным. Средний уровень тестостерона сыворотки при развитии гормонорезистентности составлял 1,3 нмоль/л (0—4,5 нмоль/л). Длительность предшествовавшей гормонотерапии равнялась в среднем 36,6 мес (8—66 мес). Исходный уровень ПСА превышал норму у всех пациентов и варьировал в пределах от 5,9 до 1132,0 нг/мл, составляя в среднем 352,2 нг/мл. Восемь пациентов до начала химиотерапии предъявляли жалобы на боли в костях. Оценка 0 баллов по шкале ВОЗ была у 3 (30%) больных, 1 балл — у 2 (20%), 2 балла — у 3 (30%) и 3 балла — у 2 (30%).

Десять больных ГР-РПЖ в качестве 2-й и 3-й линий химиотерапии получали лечение по схеме: доксорубин, 20 мг/м² в 1-й день 1-, 3-, 5-й недель; кетоконазол, 1200 мг/сут внутрь в 1—7-й дни 1-, 3-, 5-й недель; доцетаксел, 20 мг/м² внутривенно в 1-й день 2-, 4-, 6-й недель; эстрамустин, 420 мг/сут внутрь в 1—7-й дни 2-, 4-, 6-й недель; преднизолон, 10 мг/сут длительно. В эту группу вошли наиболее тяжелые больные ГР-РПЖ, получавшие ранее разные схемы химиотерапии. Медиана времени от развития гормонорезистентности до начала лечения по этой схеме составила 7,7 мес. Средний возраст пациентов этой группы был 66,5 года (62—73 года). На этапе гормонального лечения всем больным проводили максимальную андрогенную блокаду, включавшую хирургическую кастрацию. Среднее время до развития гормонорезистентности составило 36,1 мес (12—63 мес). Средняя концентрация тестостерона сыворотки равнялась 0,95 нмоль/л (0—1,8 нмоль/л), средний уровень ПСА до начала лечения — 426,8 нг/мл (62,0—1244,2 нг/мл). Тяжесть состояния пациентов перед началом лечения по данной схеме характеризует тот факт, что 8 (80%) из них получали обезболивающие препараты. Оценка 0 баллов по шкале ВОЗ была у 1 (10%) больного, 1 балл — у 3 (30%), 2 балла — у 5 (50%) и 3 балла — у 1 (10%).

Результаты

Ответ на химиотерапию по схеме МР зарегистрирован лишь у 6 (26,1%) пациентов, причем у 2 (8,7%) из них отмечена частичная регрессия, а у 4 (17,4%) — стабилизация. У остальных 17 (73,9%) больных болезнь прогрессировала на фоне лечения. Средняя продолжительность ответа (частичной регрессии и стабилизации) при применении комбинации МР составила 4,3 мес. У всех 6 пациентов, у которых химиотерапия была эффективна, отмечено снижение уровня ПСА. Однако снижение его уровня не менее чем на 50% наблюдалось только у 2 (8,7%) пациентов с признаками частичной регрессии. Улучшение общего состояния и качества жизни, сочетавшееся с уменьшением болей в костях, наблюдали у 3 (13%) пациентов. Токсичность режима МР была не-

высокой и заключалась преимущественно в кратковременных анемии и лейкопении I степени. Отсрочек очередного курса химиотерапии, связанных с побочными действиями химиотерапии, не было.

Частичный эффект при использовании схемы МСР отмечен у 3 (23%) больных, стабилизация — у 5 (38,5%), прогрессирование — у 5 (38,5%). Медиана продолжительности ответа на лечение составила 6,5 мес. Снижение уровня ПСА наблюдали у 8 (61,5%) больных, снижение не менее чем на 50% — у 3 (23%). На фоне химиотерапии у 6 (46,2%) пациентов уменьшились боли и улучшилось качество жизни. Токсичность указанной комбинации была как гематологической, так и негематологической. Гематологическая токсичность привела у 30,8% больных к небольшим отсрочкам лечения и у 7,7% — к его прекращению. Нефротоксичность в 38,5% наблюдений явилась причиной отмены цисплатина после 3—7 курсов лечения.

Химиотерапия по схеме ДЕР привела к частичной регрессии у 4 (40%) больных и стабилизации опухолевого процесса — у 3 (30%). Прогрессирование заболевания на фоне химиотерапии наблюдали у 3 (30%) пациентов. Ответ на лечение (частичная регрессия и стабилизация) получен у 70% больных. Продолжительность ответа составила в среднем 4,6 мес. Снижение уровня ПСА на фоне химиотерапии наблюдали у 6 (60%) пациентов, снижение не менее чем на 50% — у 4 (40%). Улучшение общего состояния и качества жизни отметили 4 (40%) пациента. У 3 (30%) больных уменьшились или исчезли боли в костях. Частота гематологической и негематологической токсичности была примерно одинакова. Довольно часто (40% пациентов) наблюдали флебиты подкожных вен в местах внутривенных инъекций. Между тем тяжелые сосудистые осложнения (тромбоз глубоких вен и тромбоэмболия легочной артерии) мы не наблюдали.

Высокая эффективность химиотерапии отмечена при использовании комбинации ДЕКАР. У 3 (30%) пациентов зафиксирована частичная регрессия и у 5 (50%) — стабилизация. Средняя продолжительность ответа составила 6,3 мес. Снижение уровня ПСА наблюдали у 9 (90%) больных, снижение не менее чем на 50% — у 6 (60%). Средняя продолжительность снижения уровня ПСА составила 6,8 мес. Улучшение качества жизни наблюдали у 60% пациентов. Токсичность комбинации ДЕКАР была как гематологической, так и негематологической, но ни разу не привела к отмене лечения. В 2 случаях кровотечений мы лишь откладывали очередной курс химиотерапии.

Обсуждение

Проведенная нами оценка 4 схем химиотерапии ГР-РПЖ показала, что их эффективность и токсичность различны. Сравнительная оценка эффективности лечения в зависимости от его влияния на метастазы ГР-РПЖ представлена в табл. 3.

Из представленных данных видно, что наименее эффективной является комбинация МР. Частота частичных регрессий и стабилизации при применении данной комбинации составила 26,1%. Наиболее эффективными оказались комбинации с включением доцетаксела (ДЕР и ДЕКАР). Частота частичных регрессий и стабилизации при их использовании была равна 70 и 80% соответственно. При сравнении с остальными комбинациями эффективность схемы МР оказалась статистически достоверно ниже. Медиана продолжительности эффекта разных схем лечения варьировала в небольших пределах: от 4,3—4,6 мес при использовании комбинаций МР и ДЕР до 6,3—6,5 мес при применении схем ДЕКАР и МСР.

Оценка эффективности лечения ГР-РПЖ по уровню ПСА также показала, что наименее эффективной является схема МР. Снижение уровня ПСА не менее чем на 50% наблюдали только у 8,7% больных, получавших лечение по этой схеме. Наиболее высокую эффективность при использовании данного критерия оценки имели комбинации с включением таксанов, особенно ДЕКАР, при назначении которых снижение ПСА более чем на 50% наблюдали у 60% больных.

Реже всего улучшение общего состояния (качества жизни) наблюдали у больных, получавших химиотерапию по схеме МР (13%). Среди больных, получавших комбинацию МСР, улучшение состояния отметили 46% больных. Хотелось бы особо подчеркнуть, что наиболее выраженное улучшение было отмечено у самых тяжелых больных, участвовавших в нашем исследовании, которым проводили 2-ю и 3-ю линии химиотерапии комбинациями с включением таксанов. Так, среди получавших комбинацию ДЕКАР улучшение качества жизни отметили 60% пациентов (60%), а у 40% уменьшились или исчезли боли.

Заключение

Проведенное нами сравнение разных режимов химиотерапии при ГР-РПЖ показало, что наименее эффективна стандартная схема МР, а наиболее эффективны комбинации с включением доцетаксела. Схема МР была также наименее токсичной из 4 изученных. Сравнение эффективности и токсичности 2 комбинаций, использовавшихся нами в качестве 1-й линии химиотерапии, показало, что наиболее эффектив-

Таблица 3

Сравнительная оценка эффективности разных режимов лекарственного лечения ГР-РПЖ^а

Схема	Частичная регрессия	Стабилизация	Частота эффекта, %	Медиана продолжительности эффекта, мес	Прогрессирование
МР	2 (8,7)	4 (17,4)	26,1	4,3	17 (73,9%)
МСР	3 (23,0)	5 (38,5)	61,5	6,5	5 (38,5%)
ДЕР	4 (40,0)	3 (30,0)	70,0	4,6	3 (30,0%)
ДЕКАР	3 (30,0)	5 (50,0)	80,0	6,3	2 (20,0%)

^а В скобках указаны проценты.

ной из них является комбинация МСР, однако и осложнения при ее использовании встречались чаще.

Мы считаем, что наиболее эффективными при ГР-РПЖ являются комбинации на основе доцетаксела. Применение этих комбинаций оправдано также в качестве 2-й линии химиотерапии при неэффективности митоксантрона. При изучении эффективности комбинаций на основе митоксантрона в качестве 1-й линии химиотерапии ГР-РПЖ отмечена достаточно высокая эффективность комбинации МСР. Если в процессе лечения возникают осложнения, из этой схемы можно исключить цисплатин и продолжить лечение по схеме МР.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Бухаркин Б. В. Лечение гормонорефрактерного рака предстательной железы // Матвеев Б. П. (ред.). Клиническая онкоурология. — М.: Вердана, 2003. — С. 593—596.
2. Eisenberger M. A., De Wit R., Berry W. et al. A multicenter phase III comparison of docetaxel + prednisone and mitoxantrone + prednisone in patients with hormone-refractory prostate cancer // Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. — 2004. — Vol. 45. — P. 5.
3. Ellerhorst J. A., Tu S. M., Amato R. J. et al. Phase II trial of alternating weekly chemogormonal therapy for patients with androgen-independent prostate cancer // Clin. Cancer Res. — 1997. — Vol. 3. — P. 2371—2376.
4. Graft N., Shostac Y., Carey M. et al. A mechanism for hormone-independent prostate cancer through modulation of androgen receptor signaling by the HER-2/neu tyrosine kinase // Nature Med. — 1999. — Vol. 5, N 3. — P. 280—285.
5. Green S., Furr B. Prospects for the treatment of endocrine-responsive tumors // Endocr. Relat. Cancer. — 1999. — Vol. 6, N 3. — P. 349—371.
6. Haas N., Garay C., Roth B. et al. Weekly paclitaxel by 3 hour infusion plus oral estramustine in metastatic HRPc // Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. — 1999. — Vol. 40. — P. 88.
7. Hudes G. R. Estramustine-based chemotherapy // Semin. Urol. Oncol. — 1997. — Vol. 15. — P. 13—19.
8. Hudes G. R., Manola J., Conroy J. et al. Phase II study of weekly paclitaxel by 1-hour infusion plus reduced-dose oral estramustine in metastatic hormone-refractory prostate carcinoma: a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group // Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. — 2001. — Vol. 42. — P. 177.
9. Hudes G. R., Nathan F., Khater C. et al. Phase II trial of 96 hour paclitaxel plus oral estramustine phosphate in metastatic hormone-refractory prostate cancer // J. Clin. Oncol. — 1997. — Vol. 15. — P. 3156—3163.

10. Kantoff P. W., Halabi S., Conoway M. et al. Hydrocortisone with or without mitoxantrone in men with hormone-refractory prostate cancer: results of the cancer and leukemia group B study // J. Clin. Oncol. — 1999. — Vol. 17. — P. 2506—2513.
11. Kelly K., Gaudin P., Slovin S. et al. Paclitaxel, estramustine and carboplatin in patients with advanced prostate cancer // J. Urol. — 1999. — Vol. 161. — P. 174.
12. Lein M., Yung K., Dinh L. K. et al. Synthetic inhibitor of metalloproteinases (batimastat) reduces prostate cancer growth in an orthotopic rat model // Prostate. — 2000. — Vol. 43, N 2. — P. 77—82.
13. Natale R., Zaretsky S. Phase I/II trial of estramustine and taxotere in patients with hormone refractory prostate cancer // Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. — 1999. — Vol. 40. — P. 339.
14. Petrylak D. P. Chemotherapy for advanced hormone refractory prostate cancer // Urology. — 1999. — Vol. 54. — P. 30—35.
15. Petrylak D. P., Macarthur R. B., O'Connor J. et al. Phase I trial of docetaxel with estramustine in androgen-independent prostate cancer // J. Clin. Oncol. — 1999. — Vol. 17. — P. 958—967.
16. Petrylak D. P., Tangen C., Hussain M. et al. SWOG 99-16: Randomized phase III trial of docetaxel/estramustine versus mitoxantrone/prednisolone in men with androgen independent prostate cancer // Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. — 1999. — Vol. 45. — P. 5.
17. Primo L. N., Meyers F. K. Treatment options in androgen-independent prostate cancer // Cancer Invest. — 1999. — Vol. 17, N 2. — P. 137—144.
18. Rosenthal M. A. Advances in the management of prostate cancer // Austral. & N. Z. J. Med. — 2000. — Vol. 30, N 5. — P. 593—599.
19. Savarese D. M., Talpin M. E., Halabi S. et al. A phase II study of docetaxel (Taxotere), estramustine, and low-dose hydrocortisone in men with hormone-refractory prostate cancer: preliminary results of cancer and leukemia group B. Trial 9780 // Semin. Oncol. — 1999. — Vol. 26. — P. 39—44.
20. Smith D. C., Esper P., Strawderman M. et al. Phase II trial of oral estramustine, oral etoposide, and intravenous paclitaxel in hormone-refractory prostate cancer // J. Clin. Oncol. — 1999. — Vol. 17, N 6. — P. 1664—1671.
21. Tannock I. F., Osoba D., Stockler M. R. et al. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points // J. Clin. Oncol. — 1996. — Vol. 14. — P. 1756—1764.
22. Yagoda A., Petrylak D. Cytotoxic chemotherapy for advanced hormone resistant prostate cancer // Cancer (Philad.). — 1993. — Vol. 71. — P. 1098—1109.

Поступила 08.12.2004

B. P. Matveyev, V. A. Gorbunova, B. V. Bukharkin, S. A. Kalinin

EFFICACY OF CHEMOTHERAPY IN HORMONE-RESISTANT PROSTATE CANCER

Institute of Clinical Oncology, N. N. Blokhin RCRC RAMS, Moscow

The purpose of the study was to find optimal treatment for hormone-refractory prostate cancer. We compared efficacy and toxicity of 4 chemotherapy schedules: 1) mitoxantrone 12 mg/m² intravenously once three-weekly; prednisolone 10 mg daily *per os* (MP); 2) mitoxantrone 12 mg/m² intravenously once three-weekly; cisplatin 60 mg/m² intravenously once three-weekly; prednisolone 10 mg daily *per os* (MCP); 3) docetaxel 75 mg/m² intravenously once three-weekly; estramustine 300 mg/m² daily *per os*; prednisolone 10 mg daily *per os* (DEP); 4) doxorubicin 20 mg/m² intravenously, day 1, weeks 1, 3 and 5; ketoconazole 1200 mg/day *per os*, days 1 through 7, weeks 1, 3 and 5; docetaxel 20 mg/m² intravenously day 1, weeks 2, 4 and 6; estramustine 420 mg/day *per os*, days 1 through 7, weeks 2, 4 and 6; prednisolone 10 mg/day *per os* (DEKAP). A total of 39 patients were enrolled. The MP combination was low effective (8.7%) in first-line chemotherapy for hormone-refractory prostate cancer, while taxane-based schedules used mainly in the second-line induced a rather high response: DEP 40% and DEKAP 30%. Maximal response in cases with hormone-refractory prostate cancer was achieved when docetaxel-containing regimens were used. They may be recommended as second-line chemotherapy after mitoxantrone-containing schedules.

Key words: hormone-refractory prostate cancer, chemotherapy, docetaxel, mitoxantrone.
