

А. Н. Дубинина

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ И ТОКСИЧНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОЙ ХИМИОГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ НА ОСНОВЕ МИТОКСАНТРОНА У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАСТАТИЧЕСКИМ ГОРМОНАЛЬНО-НАИВНЫМ РАКОМ ПРОСТАТЫ

Харьковский национальный медицинский университет
КУОЗ «Областной центр урологии и нефрологии им. В.И.Шаповала»

Summary. Dubinina A. N. **SIDE EFFECTS AND TOXICITY OF COMBINED CHEMOHORMONAL THERAPY ON THE GROUND OF MITOXANTRONE IN PATIENTS WITH METASTATIC HORMONE-NAIVE PROSTATE CANCER.**- *Kharkiv National Medical University, МНУ; " V. I. Shapovalov Regional Center of Urology and Nephrology "*, e-mail: torak@list.ru. The objective: to study toxic effects of combined chemohormonal therapy on the ground of mitoxantrone in patients (n=96) with metastatic hormone-naive prostate cancer. The patients under examination were divided into two groups: I – the group of combined therapy which included treatment with mitoxantrone at the background of androgen deprivation (n = 36) and II - group where only androgen deprivation therapy (n = 60) was used. Adverse effects occurred significantly more frequently in chemohormonal therapy group (15 (78.9%) compared with 1 (5.3%) in the second group, at that 19 parameters were studied (p <0.014). The effects mentioned were connected with toxicity of mitoxantrone. At the same time, the incidence of side effects that limit the life activity of patients (3-4 scale) was relatively small and mainly concerned neutropenia (36.2%), febrile neutropenia (11.1%) and anemia (8.3%). Cardiac toxicity of 1-2 gradation does not exceed 13.8%.

According to the discriminative analysis the feeling of hot flushes (p <0,001; f = 22,52) and sensory neuropathy (p <0,003; f = 13,35) were of the greatest prognostic value among the side effects studied. Combined modality therapy on the ground of mitoxantrone had a low incidence of side effects (gradation 3-4).

Key words: metastatic hormone-naive prostate cancer, chemo-hormonal therapy, androgen deprivation therapy, mitoxantrone, side effects of chemotherapy

Реферат. Дубинина А. Н. **ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ И ТОКСИЧНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОЙ ХИМИОГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ НА ОСНОВЕ МИТОКСАНТРОНА У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАСТАТИЧЕСКИМ ГОРМОНАЛЬНО-НАИВНЫМ РАКОМ ПРОСТАТЫ.** Работа посвящена изучению токсических эффектов комбинированной химиогормональной терапии на основе митоксантрона у 96 пациентов с метастатическим гормонально-наивным раком простаты, которые были разделены на две группы: I - группа комбинированной терапии, включавшей лечение митоксантроном на фоне андрогенной депривации (n=36) и II - группа только андрогенной депривационной терапии (n=60). Побочные эффекты достоверно чаще имели место в группе химиогормональной терапии (15 (78,9%) по сравнению с 1 (5,3%) из 19 исследованных параметров; p<0,014), что было связано с токсичностью митоксантрона. Но, частота побочных эффектов, ограничивающих жизненную активность больных (градация 3-4), была относительно небольшой и в основном касалась нейтропении (36,2%), фебрильной нейтропении (11,1%) и анемии (8,3%). Частота кардиологической токсичности градации 1-2 не превышала 13,8%. В соответствии с данными дискриминантного анализа среди исследованных побочных эффектов наибольшее прогностическое значение в отношении общей выживаемости имели два фактора: ощущение приливов (p<0,001; F=22,52) и

сенсорная нейропатия ($p < 0,003$; $F = 13,35$). Комбинированная химиогормональная терапия на основе митоксантрона продемонстрировала низкую частоту побочных эффектов градации 3-4.

Ключевые слова: метастатический гормоно-наивный рак простаты, химиогормонотерапия, андрогенная депривационная терапия, митоксантрон, побочные явления химиотерапии

Реферат. Дубініна А. Н. **ПОБІЧНА ДІЯ І ТОКСИЧНІСТЬ КОМБІНОВАНОЇ ХІМІОГОРМОНАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ НА ОСНОВІ МІТОКСАНТРОНУ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ МЕТАСТАТИЧНИМ ГОРМОНАЛЬНИМ-НАЇВНИМ РАКОМ ПРОСТАТИ.** Робота присвячена вивченню токсичних ефектів комбінованої хіміогормональної терапії на основі митоксантрону у 96 пацієнтів з метастатичним гормонально-наївним раком простати, які були розділені на дві групи: I - група комбінованої терапії, яка включала лікування митоксантроном на тлі андрогенної депривації ($n = 36$) і II - група тільки андрогенної деприваційної терапії ($n = 60$). Побічні ефекти достовірно частіше мали місце в групі хіміогормональної терапії (15 (78,9%) в порівнянні з 1 (5,3%) з 19 досліджених параметрів; $p < 0,014$), що було пов'язано з токсичністю митоксантрону. Але частота побічних ефектів, які обмежують життєву активність хворих (градация 3-4), була відносно невеликою і в основному стосувалася нейтропенії (36,2%), фебрильної нейтропенії (11,1%) і анемії (8,3%). Частота кардіологічної токсичності градация 1-2 не перевищувала 13,8%. Відповідно до даних дискримінантного аналізу серед досліджених побічних ефектів найбільше прогностичне значення щодо загальної виживаності мали два фактори: відчуття припливів ($p < 0,001$; $F = 22,52$) і сенсорна нейропатия ($p < 0,003$; $F = 13,35$). Комбінована хіміогормональна терапія на основі митоксантрону продемонструвала низьку частоту побічних ефектів градация 3-4.

Ключові слова: метастатичний гормоно-наївний рак простати, хіміогормонотерапія, андрогенна деприваційна терапія, митоксантрон, побічні явища хіміотерапії

Основой терапии метастатического кастрационно-наивного рака простаты является андрогенная депривация (АДТ) в виде хирургической или медикаментозной кастрации. Однако, длительность ответа на АДТ при метастатической болезни не высока из-за быстрого развития гормональной резистентности рака. В подавляющем большинстве случаев у больных отмечается прогрессия рака в течение 1-3 лет, не смотря на проводимое лечение [1].

В настоящее время доказано, что развитие кастрационной резистентности может быть опосредовано множеством механизмов, которые связаны со специфическими эффектами гормональной терапии [2]. Андрогенная депривация индуцирует клональную селекцию с последующим ростом андроген-независимых клеточных клонов [3]. Поэтому гормонально-чувствительный рак простаты следует рассматривать, как гетерогенное заболевание, которое характеризуется сосуществованием как андроген-позитивных, так и андроген-негативных опухолевых клеток.

В данном контексте, пациенты с гормонально-чувствительным раком простаты могут иметь потенциальное преимущество от сочетания химиотерапии с эндокринной терапией, что будет способствовать ранней блокаде андроген-негативных клеточных клонов и задержит развитие гормональной резистентности рака. Это направление сейчас активно исследуется [4-6].

Но, необходимо учитывать, что лечебный эффект химиотерапии, может сопровождаться потенциальными побочными явлениями. При использовании митоксантрона кардиотоксичность является наиболее серьезным из них, так как лечение данным препаратом в отдельных случаях может приводить к кардиомиопатии, уменьшению фракции выброса левого желудочка и необратимой сердечной недостаточности [7]. Другие потенциальные побочные эффекты включают миелосупрессию, анемию и токсические изменения печени. Большинство клинических исследований, включающих использование митоксантрона по различным показаниям, описывают низкий уровень побочных эффектов, однако, в некоторых работах выявлена высокая частота осложнений, в частности, субклинических кардиальных побочных эффектов [8-10].

В данной работе представлен анализ частоты и выраженности побочных эффектов митоксантрона у пациентов с метастатическим гормоно-наивным раком простаты, которые получали комбинированную химиогормональную терапию на основе митоксантрона

Материал и методы

Материалом исследования являлись данные 96 пациентов с метастатическим гормоно-наивным раком простаты, находившихся на обследовании и лечении в стационарах КУОЗ «ОКЦУН им.В.И.Шаповала» г. Харькова с 2010 по 2015 гг. Все больные были разделены на две группы: I - группа комбинированной терапии, включавшей лечение митоксантроном на фоне андрогенной депривации (n=36) и II - группа только андрогенной депривационной терапии (n=60). Все больные относились к группе гормоно-наивного рака, так как предварительно не получали какой-либо андрогенной депривационной терапии и ответ на нее не был известен.

Больным первой группы проводилось противоопухолевое лечение по схеме: митоксантрон (12 мг/м² 1 раз в 21 день внутривенно)/преднизолон 5 мг/сут + андрогенная депривация. Каждому пациенту было проведено 6 курсов химиотерапии. Андрогенную депривационную терапию выполняли с помощью 2-сторонней орхэктомии или аналогов рилизинг-гормона лютеинизирующего гормона (ЛГРГ).

Пациенты обеих групп имели сходные характеристики по всем основным параметрам, включая возраст, выраженность симптомов, вид и частоту сопутствующих заболеваний, статус по шкале ECOG, T-стадию опухоли, объем и частоту отдаленных и региональных метастазов, суммарный балл Глисона и значения общего ПСА. Характеристики побочных эффектов лечения были сравнены в обеих группах.

Оценку токсичности химиопрепарата проводили по шкале NCIC-CTC 4.0, согласно которой в процессе лечения фиксировались все побочные эффекты с определением степени их выраженности.

Миелосупрессия, анемия и печеночная токсичность оценивались по количеству нейтрофилов, гемоглобина, уровню повышения аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспаргатаминотрансферазы (АСТ). Кардиотоксичность фиксировалась на основании снижения фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ). В работу были включены пациенты с нормальными значениями лабораторных показателей (\geq нижней границы нормы для нейтрофилов и гемоглобина; \leq верхней границы нормы для АЛТ или АСТ) и ФВЛЖ ($\geq 50\%$).

Кардиологическую токсичность диагностировали на основании снижения фракции выброса левого желудочка менее 50% при исследовании в покое или при абсолютном снижении ФВЛЖ более, чем на 10% от исходного уровня.

При наличии выраженных побочных эффектов использовалась модификация дозировки митоксантрона. Уменьшение дозировки препарата проводили индивидуально для каждого пациента (до 10 или 8 мг/м²). Основным показанием к этому являлось наличие миелосупрессии (нейтропения, лейкопения, анемия и тромбоцитопения) градации 3 или 4. Редукцию дозы митоксантрона у части пациентов сочетали с увеличением интервала между введением препарата максимум на 2 недели. В случае значительного снижения уровня гемоглобина использовали гемотрансфузии и введение препаратов рекомбинантного эритропоэтина.

У пациентов с выраженными проявлениями токсичности химиопрепарата проводили симптоматическую терапию, включавшую антиэметики при тяжелой тошноте и рвоте, антидиарейные, антигистаминные и антибактериальные препараты по показаниям.

Результаты

Среди всех 36 пациентов случаев прерывания химиотерапевтического лечения в связи с токсичностью препарата или в связи с побочными эффектами отмечено не было. Общая частота основных побочных явлений лечения у пациентов обеих групп представлена в таблице 1.

Побочные эффекты достоверно чаще имели место в группе химиогормональной терапии (15 (78,9%) по сравнению с 1 (5,3%) из 19 исследованных параметров в группе только гормонотерапии; $p < 0,014$), что в основном было связано с токсичностью митоксантрона.

Таблица 1

Общая частота побочных эффектов у пациентов обеих групп в течение 6 месяцев от момента начала лечения

	I группа (n=36)	II группа (n=60)	P
Снижение выброса левого желудочка	6 (16,7%)	2 (3,3%)	<0,028
Нейтропения	20 (55,6%)	2 (3,3%)	<0,001
Фебрильная нейтропения	5 (13,9%)	0 (0,0%)	<0,001
Анемия	29 (80,6%)	15 (25%)	<0,001
Тромбоцитопения	6 (16,7%)	3 (5%)	>0,062
Тошнота	16 (44,4%)	2 (3,3%)	<0,001
Рвота	6 (16,7%)	0 (0,0%)	<0,013
Общая слабость	27 (75,0%)	15 (25%)	<0,001
Диаррея	12 (33,3%)	1 (1,7%)	<0,001
Запор	9 (25,0%)	4 (6,7%)	<0,037
Облысение	19 (52,8%)	0 (0,0%)	<0,001
Нарушения дыхания	7 (19,4%)	4 (6,7%)	>0,114
Сенсорная нейропатия	11 (30,6%)	5 (8,3%)	<0,020
Периферические отеки	12 (33,3%)	4 (6,7%)	<0,006
Изменения ногтей	14 (38,9%)	0 (0,0%)	<0,001
Стоматит	5 (13,9%)	0 (0,0%)	<0,023
Ощущения приливов	14 (38,9%)	39 (65,0%)	<0,015
Гинекомастия	2 (5,5%)	4 (6,7%)	>0,832
Повышение уровня АЛТ	10 (27,8%)	5 (8,3%)	<0,012
Повышение уровня АСТ	11 (30,6%)	6 (10,0%)	<0,012

Среди всего спектра побочных явлений мы обнаружили приоритеты группы химиомонотерапии только по одному параметру - ощущению приливов. Они встречались достоверно чаще во второй группе ($p < 0,015$). Таблица 2 демонстрирует градацию побочных эффектов у пациентов I группы.

Таблица 2

Характеристики градации побочных эффектов у пациентов из группы комбинированной химиогормональной терапии

	Градация 1-2	Градация 3-4	P
Снижение выброса левого желудочка	5 (13,9%)	0 (0%)	<0,023
Нейтропения	6 (16,7%)	14 (38,9%)	<0,039
Фебрильная нейтропения	1 (2,8%)	7 (19,4%)	<0,028
Анемия	26 (72,2%)	3 (8,3%)	<0,001
Тромбоцитопения	6 (16,7%)	0 (0,0%)	<0,013
Тошнота	16 (44,4%)	0 (0,0%)	<0,001
Рвота	6 (16,7%)	0 (0,0%)	<0,013
Общая слабость	24 (66,7%)	3 (8,3%)	<0,001
Диаррея	12 (33,3%)	0 (0,0%)	<0,001
Запор	9 (25,0%)	0 (0,0%)	<0,002
Облысение	18 (50,0%)	1 (2,8%)	<0,001
Нарушения дыхания	7 (19,4%)	1 (2,8%)	<0,028
Сенсорная нейропатия	10 (27,8%)	1 (2,8%)	<0,004
Периферические отеки	12 (33,3%)	0 (0,0%)	<0,001
Изменения ногтей	13 (36,1%)	1 (2,8%)	<0,001
Стоматит	5 (13,9%)	0 (0,0%)	<0,023
Ощущения приливов	13 (36,1%)	2 (5,6%)	<0,002
Гинекомастия	2 (5,5%)	0 (0,0%)	>0,158
Повышение уровня АЛТ	7 (19,4%)	1 (2,8%)	<0,028
Повышение уровня АСТ	8 (22,2%)	1 (2,8%)	<0,015

Частота побочных эффектов, ограничивающих жизненную активность больных (градация 3-4), была относительно небольшой и в основном касалась нейтропении (36,2%), фебрильной нейтропении (11,1%) и анемии (8,3%) (Табл.3).

Таблица 3

Зависимость общей выживаемости пациентов из группы химиогормональной терапии от характера побочных эффектов

Исследованные признаки	Частота клинических признаков в группе выживших к 36 месяцу наблюдения (n=25)	Частота клинических признаков в группе умерших к 36 месяцу наблюдения (n=11)	Достоверность отличий частоты клинических признаков между группами
Нейтропения	3 (12,0%)	3 (27,3%)	>0,265
Тошнота	9 (36,0%)	7 (63,6%)	>0,134
Диаррея	1 (2,8%)	7 (19,4%)	>0,210
Облысение	26 (72,2%)	3 (8,3%)	>0,080
Сенсорная нейропатия	6 (16,7%)	0 (0,0%)	<0,003
Изменения ногтей	16 (44,4%)	0 (0,0%)	>0,137
Ощущения приливов	6 (16,7%)	0 (0,0%)	<0,001
Повышение уровня АЛТ	24 (66,7%)	3 (8,3%)	>0,098
Повышение уровня АСТ	12 (33,3%)	0 (0,0%)	>0,184

Тем не менее, пропорция пациентов с тяжелыми побочными эффектами, включающими нейтропению и фебрильную нейтропению, была достоверно больше пропорции больных с градацией побочных эффектов 1-2 ($p < 0,039$ и $< 0,028$ соответственно). У одного пациента отмечались нарушения дыхания, еще у одного больного имела место выраженная сенсорная нейропатия, что потребовало снижения дозировки митоксантрона и увеличения интервала между введениями препарата.

Хотя ощущения приливов гораздо чаще беспокоили пациентов из группы только гормональной терапии, значительное ухудшение самочувствия из-за этого осложнения было зафиксировано у 2 (5,6%) больных из группы комбинированной терапии. Но, процент выраженных приливов (градация 3) был объективно выше во второй группе (11,7% по сравнению с 5,6%, $p < 0,043$). В нашей работе не было выявлено каких-либо инфекционных осложнений, а также выраженных гастроинтестинальных побочных эффектов.

Обращает на себя внимание невысокая частота кардиологической токсичности - 5 из 36 пациентов (13,8%). У всех 5 больных развилось умеренное снижение объема выброса левого желудочка (градация 2). В четырех наблюдениях пациенты не отмечали каких-либо симптомов сердечной недостаточности. У одного пациента имела место умеренная одышка, которая требовала медикаментозной коррекции. Однако уже при следующем обследовании показатели ФВЛЖ имели нормальные значения у всех больных.

Мы также исследовали прогностическое значение некоторых побочных эффектов в отношении общей выживаемости пациентов первой группы. При этом было обнаружено, что достоверное прогностическое значение имели только такие параметры, как ощущение приливов и сенсорная нейропатия.

График 1 демонстрирует соотношение дискриминантного межгруппового коэффициента этих двух признаков у пациентов из группы химиогормональной терапии.

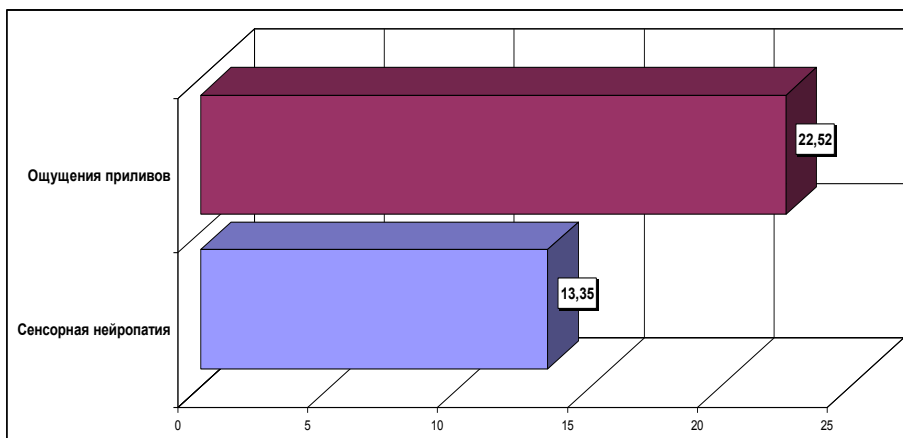


График 1. Соотношение дискриминантного межгруппового коэффициента двух основных признаков у пациентов из группы химиогормональной терапии.

На основании этих результатов был создан дискриминантный алгоритм прогнозирования высокой степени выживаемости у пациентов с метастатическим гормононаивным раком простаты, состоящий из двух уравнений:

$$K1 = 7,12*CH+7,11*ОП-13,61;$$

$$K2 = 6,88*CH+2,82*ОП-7,54,$$

где СН = при наличии сенсорной нейропатии - 1, при отсутствии сенсорной нейропатии - 2;

ОП = при наличии ощущения приливов - 1, при отсутствии ощущения приливов - 2.

При $K1 > K2$ констатируют высокую степень выживаемости после лечения с помощью комбинированной химиогормональной терапии с применением митоксантрона

Заключение

Побочные эффекты достоверно чаще имели место в группе химиогормональной терапии (15 (78,9%) по сравнению с 1 (5,3%) из 19 исследованных параметров; $p < 0,014$), что было связано с токсичностью митоксантрона. Но, частота побочных эффектов, ограничивающих жизненную активность больных (градация 3-4), была относительно небольшой и в основном касалась нейтропении (36,2%), фебрильной нейтропении (11,1%) и анемии (8,3%). В работе не было выявлено инфекционных осложнений, выраженных гастроинтестинальных побочных эффектов и кардиологической токсичности градации 3-4. Частота кардиологической токсичности градации 1-2 не превышала 13,8%.

В соответствии с данными дискриминантного анализа среди исследованных побочных эффектов наибольшее прогностическое значение в отношении общей выживаемости имели два фактора: ощущение приливов ($p < 0,001$; $F = 22,52$) и сенсорная нейропатия ($p < 0,003$; $F = 13,35$).

Литература/References:

1. James ND, Spears MR, Clarke NW, et al. Survival with Newly Diagnosed Metastatic Prostate Cancer in the "Docetaxel Era": Data from 917 Patients in the Control Arm of the STAMPEDE Trial (MRC PR08, CRUK/06/019). *Eur Urol* 2015; 67:1028-1038.
2. Scher HI, Sawyers CK. Biology of progressive, castration-resistant prostate cancer: directed therapies targeting the androgen-receptor signaling axis. *J Clin Oncol* 2005;23:8253-61.
3. Ahmed M, Li LC. Adaptation and clonal selection models of castration-resistant prostate cancer: current perspective. *Int J Urol* 2013;20:362-71.

4. Murphy GP, Beckley S, Brady MF, et al: Treatment of newly diagnosed metastatic prostate cancer patients with chemotherapy agents in combination with hormones versus hormones alone. *Cancer* 51:1264-1272, 1983
5. Gravis G, Boher J-M, Joly F et al. Androgen deprivation therapy (ADT) plus docetaxel (D) versus ADT alone for hormone-naïve metastatic prostate cancer (Pca): long-term analysis of the GETUG-AFU-15 phase III trial. *J Clin Oncol* 2015; (GU suppl): abstr 140.
6. Sweeney Ch.J., Chen Y.-H., Carducci M., et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2015;373:737-46.
7. Kingwell E, Koch M, Leung B, Isserow S, Geddes J, Rieckmann P, Tremlett H. Cardiotoxicity and other adverse events associated with mitoxantrone treatment for MS. *Neurology*. 2010 Jun 1;74(22):1822-6
8. Scott LJ, Figgitt DP. Mitoxantrone: a review of its use in multiple sclerosis. *CNS Drugs*. 2004;18(6):379-96.
9. Tannock IF, Osoba D, Stockler MR, 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;14:1756-64.
10. Kantoff PW, Halabi S, Conaway M, et al. Hydrocortisone with or without mitoxantrone in men with hormone-refractory prostate cancer: results of the Cancer and Leukemia Group B 9182 study. *J Clin Oncol* 1999; 17:2506-13.

Работа поступила в редакцию 28.10.2016 года.

Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования

УДК 616.895.8-06

К. В. Аймедов, К. О. Стаханов

ПРОБЛЕМИ СІМЕЙНОГО ФУНКЦІОНУВАННЯ ХВОРИХ НА ШИЗОФРЕНІЮ

Одеський національний медичний університет

Summary. Aymedov K., Stakhanov K. **FAMILY FUNCTIONING OF SCHIZOPHRENIA PATIENTS.** – *Odessa National Medical University, e-mail: psychotype@list.ru*. In this paper, the authors reveal the results of scientific and theoretical analysis of the problem of timely diagnosis of schizophrenia and psycho-social adaptation of patients. Particular attention is paid to the problems that arise with relatives, on whose shoulders has laid down the burden of care for people with schizophrenia. Possible options for the assistance that can provide the next of kin during the maintaining and support of this category of patients.

Key words: schizophrenia, schizophrenic disorders, medical and social support, psychosocial adaptation, psychosocial rehabilitation.

Реферат. Аймедов К. В., Стаханов К. О. **ПРОБЛЕМЫ СЕМЕЙНОГО ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИИ.** В статье авторы раскрывают результаты научно-теоретического анализа проблемы своевременной диагностики шизофрении и социально-психологической адаптации больных. Особое внимание уделяется проблемам, которые возникают у родственников, на плечи которых легло бремя ухода за больным шизофренией. Рассматриваются возможные варианты помощи, которую могут