

ЗАВИСИМОЕ ОТ ЗДОРОВЬЯ КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С ДИССЕМНИРОВАННЫМ ГОРМОНАЛЬНО-НАИВНЫМ РАКОМ ПРОСТАТЫ

Чл.-корр. НАМН Украины В. Н. ЛЕСОВОЙ^{1,2}, А. Н. ДУБИНИНА¹,
доц. Г. Г. ХАРЕБА^{1,2}, д-р мед. наук Д. В. ЩУКИН^{1,2}

¹ Харьковский национальный медицинский университет,

² КУОЗ «Областной клинический центр урологии и нефрологии имени В. И. Шаповала»,
Харьков, Украина

Изучены параметры зависимо от здоровья качества жизни у пациентов с метастатическим гормонально-наивным раком простаты, получавших комбинированную химиогормональную терапию на основе митоксантрона. В качестве инструмента исследования использовался опросник FACT-P. Характеристика болевого синдрома осуществлялась с помощью короткой формы опросника BPI-SF. Опросники заполняли через 9, 20, 28 и 44 недели после начала лечения. Данный подход продемонстрировал объективные преимущества зависимо от здоровья качества жизни по суммарному баллу, проценту пациентов, отмечающих улучшение, и динамике болевого синдрома.

Ключевые слова: метастатический гормонально-наивный рак простаты, химиогормонотерапия, андрогенная депривационная терапия, митоксантрон, зависимо от здоровья качество жизни.

Рак предстательной железы является одной из наиболее распространенных форм злокачественных новообразований. В 2014 г. в США было диагностировано более 220 тыс. новых случаев рака простаты, при этом 81 % составляли локализованные формы опухоли, в 12 % наблюдений пациенты имели региональные метастазы, а в 4% — отдаленное метастазирование [1]. В развивающихся странах пропорция пациентов с метастатическим поражением значительно выше [2].

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

В настоящее время доказано, что развитие кастрационной резистентности может быть опосредовано множеством механизмов, которые связаны со специфическими эффектами гормональной терапии [4]. АД индуцирует клональную селекцию с последующим увеличением андрогеннезависимых клеточных клонов [5]. Поэтому гормонально-чувствительный рак простаты следует рассматривать как гетерогенное заболевание, которое характеризуется сосуществованием как андрогенпозитивных, так и андрогеннегативных 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 андрогеннегативных клеточных

клонов и задержит развитие гормональной резистентности рака [6–8].

Одним из наиболее важных параметров оценки результатов лечения онкологических пациентов является изучение динамики зависимо от здоровья качества жизни (ЗЗКЖ) на фоне проводимого лечения [9–11].

Цель нашего исследования — сравнительный анализ параметров качества жизни у пациентов с метастатическим кастрационно-наивным раком простаты, которые получали комбинированную химиогормонотерапию на основе митоксантрона, и больных, которым назначалась только стандартная АД-терапия.

Материалом исследования служили данные 96 пациентов с метастатическим гормонально-наивным раком простаты, находившихся на обследовании и лечении в стационарах КУЗ «Областной клинический центр урологии и нефрологии имени В. И. Шаповала» Харькова с 2010 по 2015 г. Все больные были разделены на две группы: I ($n = 36$) — комбинированной терапии, включавшей лечение митоксантроном на фоне АД и II ($n = 60$) — только АД-терапии. Обследованные пациенты относились к группе гормонально-наивного рака, так как предварительно не получали какой-либо АД-терапии и ответ на нее не был известен.

Больным I группы проводилось противоопухолевое лечение по схеме: митоксантрон (12 мг/м² 1 раз в 21 день внутривенно) / преднизолон 5 мг/сут + АД. Каждый пациент получил шесть курсов химиотерапии. АД-терапию выполняли с помощью двухсторонней орхэктомии или аналогов рилизинг-гормона лютеинизирующего гормона.

Таблица 1

Показатели зависящего от здоровья качества жизни у пациентов обеих групп до лечения

Показатель	I группа, n = 36	II группа, n = 60	p
Общий балл	80,6±2,0	82,5±2,5	> 0,681
Физикальное состояние	17,2±0,9	18,2±1,2	> 0,559
Социальное состояние	25,6±1,2	24,8±1,5	> 0,638
Эмоциональное состояние	12,4±1,1	13,3±0,8	> 0,449
Функциональное состояние	25,4±1,8	26,2±1,6	> 0,979
Подшкала рака простаты (PCS)	24,3±1,5	22,8±1,6	> 0,449
TOI	66,9±3,4	67,2±5,3	> 0,973
BPI-SF	6,6±0,7	6,2±0,5	> 0,755

Таблица 2

Пациенты обеих групп, отмечающие улучшение по сравнению с исходными данными по четырем общим доменам, %

Временной интервал	I группа, n = 36	II группа, n = 60	p
9 нед	28,6	36,4	> 0,068
20 нед	39,1	44,0	> 0,656
28 нед	48,6	34,2	< 0,033
44 нед	42,2	31,6	< 0,045

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 простат специфического антигена (ПСА).

В качестве инструмента исследования был использован опросник FАСТ-Р (версия 4), который включает 39 вопросов, распределенных по четырем подразделам, характеризующим физикальное, эмоциональное, функциональное и социальное состояние пациентов, а также содержит отдельный блок PCS, описывающий симптомы, связанные с раком простаты.

Кроме среднего балла каждого домена, изучался общий суммарный балл четырех основных доменов, который мог варьировать от 0 до 108. Более высокие значения суммарного балла соответствовали лучшему ЗЗКЖ. Увеличение суммы баллов ≥ 5 соответствовало клиническому улучшению ЗЗКЖ, уменьшение ≤ 5 свидетельствовало об ухудшении этого параметра.

В работе также оценивался TOI (Trial Outcome Index — индекс тройного результата), представляющий собой сумму баллов из доменов

физикального и функционального самочувствия, блока PCS.

Характеристика болевого синдрома формировалась с помощью краткой формы опросника BPI-SF (The Brief Pain Inventory), состоящего из девяти вопросов, которые позволяют оценить выраженность боли и ее влияние на состояние пациента с помощью 11-балльной числовой шкалы. Выраженность боли исследовалась с помощью четырех шкал: worst (наиболее выраженные боли), least (наименее выраженные боли), average (в среднем) и right now (прямо сейчас). Интенсивность боли подсчитывалась как среднее арифметическое значений всех четырех шкал. Взаимоотношения болевого синдрома с другими симптомами и состоянием пациента в данной работе не изучались.

В I группе заполнение опросников проводилось непосредственно перед лечением (первая точка), перед проведением третьего курса химиотерапии (вторая точка — 9 нед), через 2 нед после последнего курса химиотерапии (третья точка — 20 нед), через 28 нед после начала лечения (четвертая точка), через 44 нед после начала лечения (пятая точка). Во второй группе оценка качества жизни выполнялась примерно через те же временные интервалы.

Показатели ЗЗКЖ у пациентов обеих групп до лечения не имели достоверных различий во всех исследованных доменах (табл. 1). Это касалось суммарного балла общих доменов, а также отдельных параметров как общих доменов, так и специфических, которые включали домены рака простаты и выраженности боли.

Показатель числа пациентов, отмечавших улучшение качества жизни после лечения, зависел от времени исследования и вида терапии (табл. 2).

В течение интервала времени, ограниченного первыми тремя конечными точками (период химиотерапии у больных из I группы), улучшение качества жизни было зафиксировано у большей пропорции пациентов II группы, хотя эти различия не являлись статистически достоверными. Данный факт можно объяснить наличием побочных реакций и осложнений, связанных с химиотерапией. Через 28 нед после начала лечения процент пациентов с улучшением параметров качества жизни достоверно был выше в I группе ($p < 0,033$). Эта же тенденция сохранялась и к 44-й неделе наблюдения ($p < 0,045$), хотя абсолютные показатели были ниже, чем в 4-й точке исследования (28 нед).

Динамика изменений суммарного балла четырех общих доменов качества жизни, представленная на рис. 1, также демонстрирует преимущества комбинированной химиогормональной терапии в более поздние сроки наблюдения. В группе, где использовалась только АД, значения суммарного балла качества жизни к 28-й и 44-й неделям достоверно не отличались от исходных ($+2,1$; $p > 0,168$ и $-2,3$; $p > 0,216$).

У пациентов I группы к 28-й и 44-й неделям значения суммарного балла качества жизни были

значительно лучше (+15,0; $p < 0,024$ и +11,5; $p < 0,038$).

Более детальный анализ данных общих четырех доменов продемонстрирован на рис. 2. Основные преимущества в группе химиогормональной терапии зафиксированы в доменах «социальное состояние» и «эмоциональное состояние» во всех временных точках. Однако достоверные различия в обоих доменах были зафиксированы лишь к 28-й и 44-й неделям исследования (+3,8; $p < 0,046$ и +5,5; $p < 0,028$ для социального домена и +3,6; $p < 0,048$ и +4,0; $p < 0,032$ для функционального домена).

Анализ специфического домена рака простаты (PCS) во все сроки наблюдения не выявил статистических различий у пациентов обеих групп, отмечавших улучшение (рис. 3). При детальной оценке распределения среднего балла PCS также не было обнаружено приоритетов какой-либо из групп (табл. 3). Однако у больных, получавших химиогормональную терапию, через 28 и 44 нед были лучшие показатели по вопросам P1, P2 и P3, характеризующим боли. Параметры состояния мочеиспускания (вопросы P7, BL2, P8)

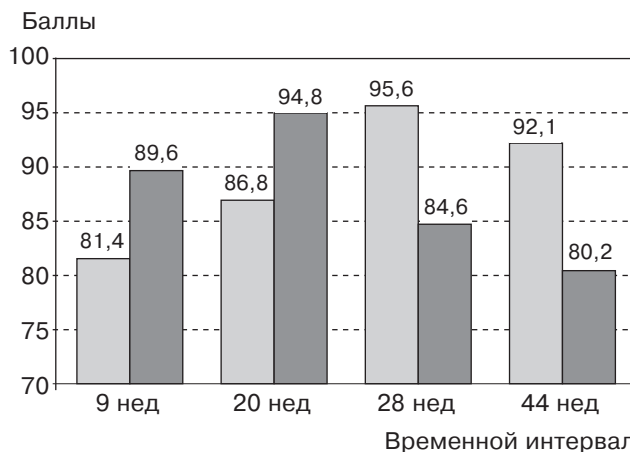
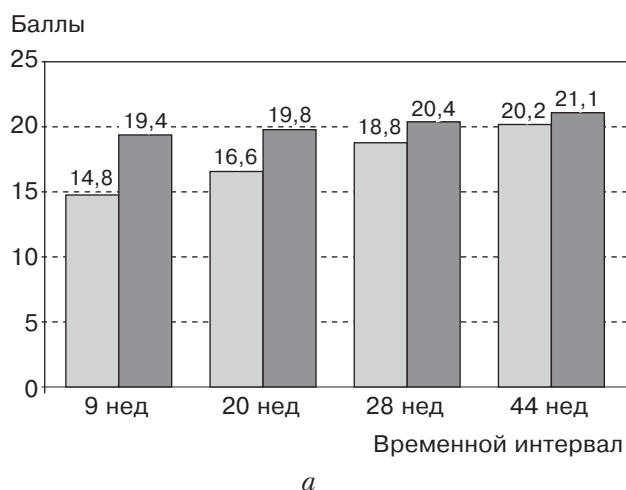


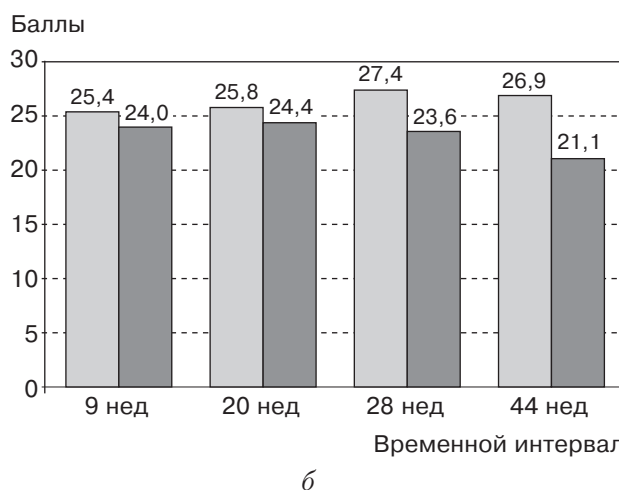
Рис. 1. Динамика изменений суммарного балла четырех общих доменов качества жизни у пациентов обеих групп: □ – I группа; ■ – II группа. То же на рис. 2–5

в обеих группах не отличались ни в одной из точек наблюдения.

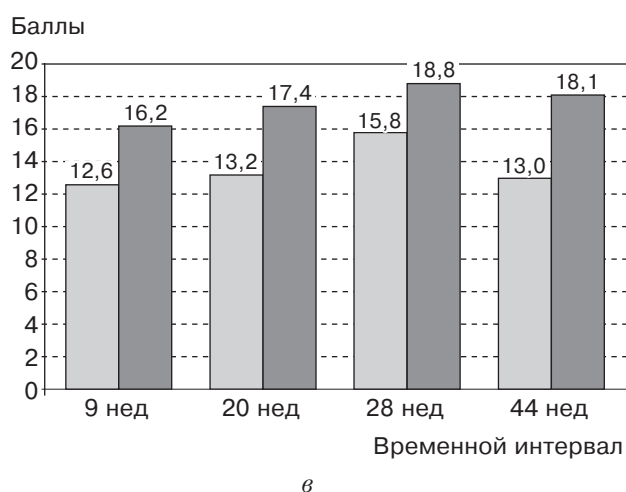
ТОИ был значительно лучше в группе комбинированной терапии, но это касалось только точки



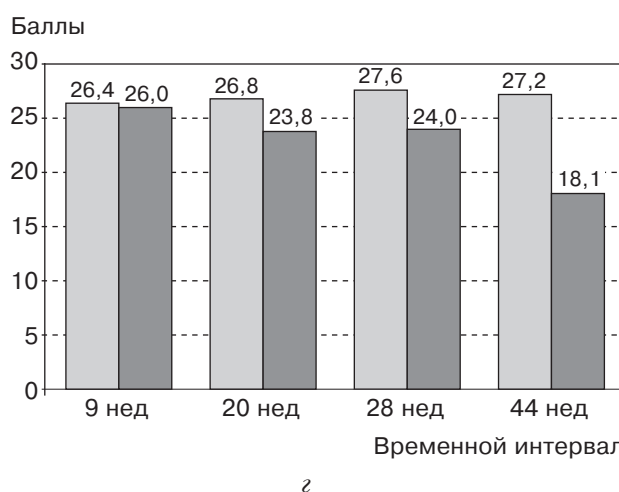
a



б



в



г

Рис. 2. Изменение балла качества жизни у пациентов обеих групп в различных общих доменах: *a* – физикальный, *б* – социальный, *в* – эмоциональный, *г* – функциональный

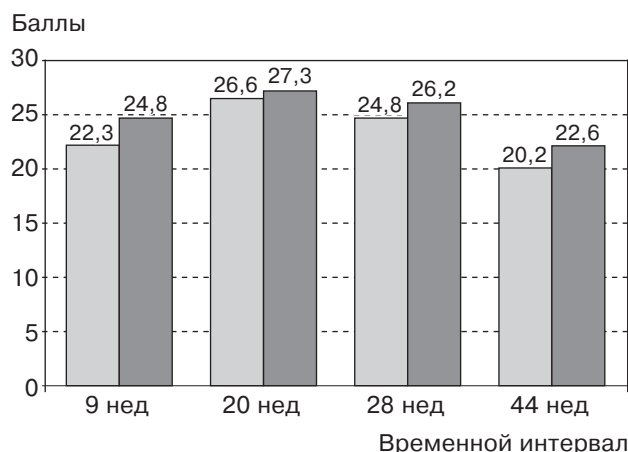


Рис. 3. Динамика изменения пропорции пациентов обеих групп, отмечающих улучшение по домену рака простат

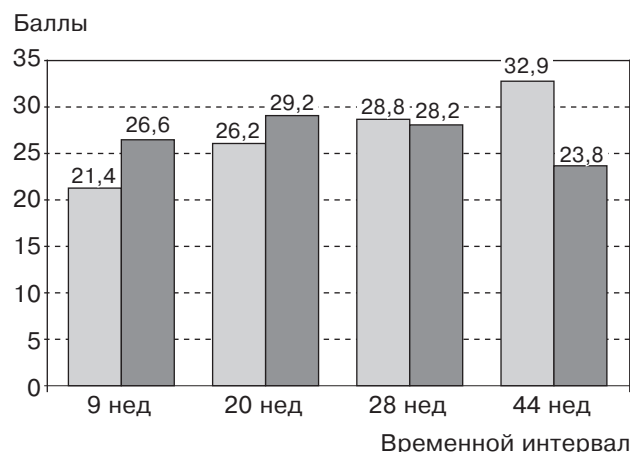


Рис. 4. Динамика изменения пропорции пациентов обеих групп, отмечающих улучшение по индексу тройного результата

Таблица 3

Изменение среднего балла домена PCS у пациентов обеих групп

Временной интервал	I группа, n = 36	II группа, n = 60	p
До лечения	24,3±3,1	22,8±1,8	> 0,802
9 нед	27,8±2,4	28,6±3,2	> 0,748
20 нед	29,4±4,6	30,4±2,2	> 0,824
28 нед	30,6±2,7	32,9±2,4	> 0,662
44 нед	29,8±2,4	29,2±3,2	> 0,942

www.imj.kh.ua

Баллы

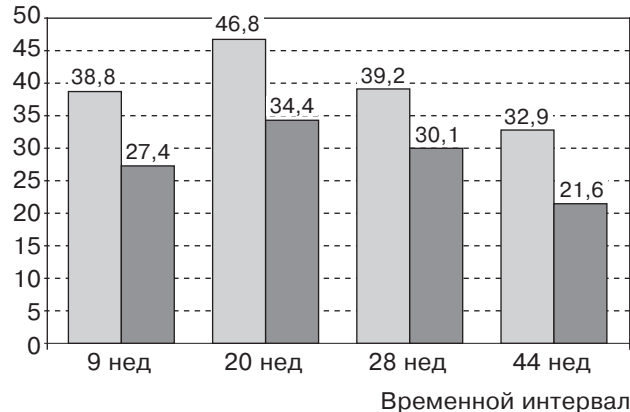


Рис. 5. Динамика изменения пропорции пациентов обеих групп, отмечающих улучшение по среднему баллу болевого синдрома опросника ВРІ

Таблица 4

Изменение параметров индекса тройного результата у пациентов обеих групп

Временной интервал	I группа, n = 36	II группа, n = 60	p
До лечения	66,9±4,9	67,2±1,8	> 0,632
9 нед	69,0±2,4	74,0±3,2	> 0,179
20 нед	72,8±4,6	74,0±2,2	> 0,148
28 нед	77,0±2,7	77,3±2,4	> 0,863
44 нед	77,8±2,4	68,2±3,2	< 0,036

44 нед наблюдения (+10,9 по сравнению с +1,0; $p < 0,036$), в остальных точках достоверных различий зафиксировано не было (табл. 4).

В отношении пропорции пациентов, отмечающих улучшение по индексу тройного результата, достоверные различия имели место также только к 44-й неделе наблюдения (рис. 4).

Динамика среднего балла болевого синдрома по опроснику ВРІ отчетливо продемонстрировала преимущества комбинированной химиогормональной терапии на протяжении всего периода наблюдения (табл. 5). Эти данные также подтверждает анализ пропорции пациентов, отметивших улучшение (рис. 5).

Уменьшение выраженности болей в I группе наступало гораздо быстрее (-2,6 балла в I группе по сравнению с -0,6 балла во II группе к 9 неделе после начала лечения, $p < 0,039$). Наиболее выраженная динамика снижения болевого синдрома наблюдалась к 20-й неделе в группе химиогормональной терапии (-3,0 балла). Хотя пропорция пациентов, отмечавших улучшение,

Таблица 5

Изменение среднего балла болевого синдрома по опроснику ВРІ у пациентов обеих групп

Временной интервал	I группа, n = 36	II группа, n = 60	p
До лечения	6,6±0,7	6,2±0,8	> 0,268
9 нед	4,0±0,4	5,6±1,2	< 0,039
20 нед	3,6±0,5	5,2±0,6	< 0,042
28 нед	3,8±0,6	5,6±0,5	< 0,034
44 нед	3,9±0,7	5,4±0,2	< 0,031

значительно уменьшалась к 44-й неделе (46,8% к 20-й неделе и 32,9% к 44-й неделе в I группе и соответственно 34,4% и 21,6% — во II группе), причем в I группе она не опускалась ниже 30,0%.

Анализ результатов исследования ЗЗКЖ выявил преимущества у пациентов из группы комбинированной химиогормонотерапии при оценке динамики суммарного балла четырех общих доменов и пропорции больных, отмечающих улучшение. Эти различия были статистически достоверны

во временных интервалах 28 и 44 нед. Основные преимущества в группе химиогормональной терапии зафиксированы в доменах «социальное состояние» и «эмоциональное состояние» во всех временных точках.

Динамика среднего балла болевого синдрома, а также анализ пропорции пациентов, отметивших улучшение по опроснику ВРІ, продемонстрировали приоритеты комбинированной химиогормональной терапии на протяжении всего периода наблюдения.

Список литературы

1. Siegel R. L. Cancer statistics, 2015 / R. L. Siegel, K. D. Miller, A. Jemal // *Can. Cancer. J. Clin.*— 2015.— Vol. 65.— P. 5–29.
2. International variation in prostate cancer incidence and mortality rates / M. M. Center, A. Jemal, J. Lortet-Tieulent [et al.] // *Eur. Urol.*— 2012.— Vol. 61 (6).— P. 1079–1092.
3. 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) / N. D. James, M. R. Spears, N. W. Clarke [et al.] // *Eur. Urol.*— 2015.— Vol. 67.— P. 1028–1038.
4. Scher H. I. Biology of progressive, castration-resistant prostate cancer: directed therapies targeting the androgen-receptor signaling axis / H. I. Scher, C. K. Sawyers // *J. Clin. Oncol.*— 2005.— Vol. 23.— P. 8253–8261.
5. Ahmed M. Adaptation and clonal selection models of castration-resistant prostate cancer: current perspective / M. Ahmed, L. C. Li // *Int. J. Urol.*— 2013.— Vol. 20.— P. 362–371.
6. Treatment of newly diagnosed metastatic prostate cancer patients with chemotherapy agents in combination with hormones versus hormones alone / G. P. Murphy, S. Beckley, M. F. Brady [et al.] // *Cancer.*— 1983.— Vol. 51.— P. 1264–1272.
7. Androgen deprivation therapy (ADT) plus docetaxel (D) versus ADT alone for hormone-naive metastatic prostate cancer (Pca): long-term analysis of the GETUG-AFU-15 phase III trial / G. Gravis, J.-M. Boher, F. Joly [et al.] // *J. Clin. Oncol.*— 2015.— (GU suppl.): abstr. 140.
8. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer / Ch. J. Sweeney, Y.-H. Chen, M. Carducci [et al.] // *N. Engl. J. Med.*— 2015.— Vol. 373.— P. 737–746.
9. Docetaxel and/or zoledronic acid for hormone-naive prostate cancer: First overall survival results from STAMPEDE (NCT00268476) / N. D. James, M. R. Sydes, M. D. Mason [et al.] // *J. Clin. Oncol.*— 2015.— Suppl. 33.— Abstr. 5001.
10. Lis C. G. Patient satisfaction with health-related quality of life: implications for prognosis in prostate cancer / C. G. Lis, D. Gupta, J. F. Grutsch // *Clin. Genitourin. Cancer.*— 2008.— Vol. 6.— P. 91–96.
11. Quality of life as a potential predictor for morbidity and mortality in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer / P. W. Sullivan, J. B. Nelson, P. M. Mulani, D. Sleep // *Qual. Life Res.*— 2006.— Vol. 15.— P. 1297–1306.

ЗАЛЕЖНА ВІД ЗДОРОВ'Я ЯКІСТЬ ЖИТТЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ДИСЕМІНОВАНИМ ГОРМОНАЛЬНО-НАЇВНИМ РАКОМ ПРОСТАТИ

В. М. ЛІСОВИЙ, Г. М. ДУБІНІНА, Г. Г. ХАРЕБА, Д. В. ЩУКІН

Вивчено параметри залежної від здоров'я якості життя у пацієнтів із метастатичним гормонально-наївним раком простати, які отримували комбіновану хіміогормональну терапію на основі мітоксантрону. Як інструмент дослідження використовували опитувальник ФАСТ-Р. Характеристика болевого синдрому здійснювалася за допомогою короткої форми опитувальника ВРІ-SF. Опитувальники заповнювали через 9, 20, 28 і 44 тижні після початку лікування. Цей підхід продемонстрував об'єктивні переваги залежної від здоров'я якості життя за сумарним балом, відсотком пацієнтів, які відзначають поліпшення, і динамікою болевого синдрому.

Ключові слова: метастатичний гормонально-наївний рак простати, хіміогормонотерапія, андрогенна деприваційна терапія, мітоксантрон, залежна від здоров'я якість життя.

HEALTH-DEPENDENT QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH DISSEMINATED HORMONE-NAIVE PROSTATE CANCER

V. M. LISOVYI, H. M. DUBININA, H. H. KHAREBA, D. V. SHCHUKIN

The parameters of quality of life data that depend on health of patients' with disseminated hormone-naive prostate cancer undergoing combined chemohormone therapy based on mitoxantron were

investigated. FACT-P questionnaire was used as a research tool. The characteristics of pain were determined with the help of a short form of BPI-SF questionnaire. The questionnaires were filled in 9, 20, 28 and 44 weeks after starting the course of treatment. This approach showed fact-based advantages in terms of health dependent quality of life by the total score, the percentage of patients who showed improvement and dynamics of pain syndrome.

Key words: disseminated hormone-naive prostate cancer, chemohormone therapy, androgen deprivation therapy, mitoxantrone, health-dependent quality of life.

Поступила 11.08.2016