

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ГОРМОНОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

М.Н. ТИЛЛЯШАЙХОВ¹, Ш.Х. ЮСУПОВ², Е.В. БОЙКО², Р.М. ВАЛИЕВА³

1 - Республиканский Онкологической Научный Центр;

2 - Ташкентский городской онкологической диспансер;

3 - Ташкентская Медицинская Академия, Республика Узбекистан, г. Ташкент

ТАРҚАЛГАН ПРОСТАТА БЕЗИ САРАТОНИДА ГОРМОНАЛ ТЕРАПИЯНИ СОЛИШТИРМА-ҚИЁСИЙ САМАРАДОРЛИГИ

М.Н. ТИЛЛЯШАЙХОВ¹, Ш.Х. ЮСУПОВ², Е.В. БОЙКО², Р.М. ВАЛИЕВА³

1 - Республика Онкология Илмий Маркази;

2 - Тошкент шаҳар онкология диспансери;

3 - Тошкент Тиббиёт Академияси, Ўзбекистон Республикаси, Тошкент

COMPARATIVE ANALYSIS OF EFFICIENCY OF HORMONAL THERAPY IN ADVANCED PROSTATE CANCER PATIENTS

M.N. TILLYASHAYKHOV¹, Sh.X. YUSUPOV², E.V. BOYKO², R.M. VALIEV³

1 - National center of oncology

2 - Tashkent city oncology dispensary;

3 - Tashkent Medical Academy, Republic of Uzbekistan, Tashkent

Тадқиқот ишида 235 тарқалган простата беzi саратони ташиxi билан даволанган беморлар киритилди. “Максимал андроген блокада” режимидаги гормонотерапия асосида простата беziда андрогенларни (антиандроген) ўз рецепторлари билан боғланишни олдини олиш ва андроген синтезини тўсишга (РГЛГ аналоглари - рилизинг гормонни лютиенловчи гормони) қаратилган қўшма даво усули бўлиб, солиштириш йўли билан қиёсий самарадорлик ўрганилди. Простата беzi саратонини прогностик омилларни ҳисобга олиб, гормонал даволашни оптимал режимини танлаш натижасида беморларни ҳаёт сифатини яхшилаш билан бирга даво самарадорлигини яхшилашга эришдик.

Калит сўзлар: *простата саратони, гормонал даво, кастрация.*

The study included 235 patients with advanced prostate cancer (PCa). There was provided comparative study of the effectiveness of the treatment methods, based on combination of the biosynthesis of androgen suppression (LHRH analogues) and prevent the binding of androgens (anti-androgens) to their receptors in the prostate tissue - hormone "maximal androgen blockade" (MAB). Certain path we select the optimum mode of hormonal therapy, depending on prognostic factors have led to improve treatment outcomes and quality of life of patients with advanced prostate cancer.

Keywords: *prostate cancer, surgical castration, hormonal therapy.*

Рак предстательной железы (РПЖ) является наиболее распространенной онкологической патологией у мужчин после 50 лет и занимает второе место в ряду причин смерти мужчин от рака после опухоли легкого [1].

Опухоль предстательной железы является гормонально-зависимой, медленно, но постоянно увеличивается в размерах. Андрогенная зависимость возникновения РПЖ подтверждена клинической практикой, т.е. антиандрогенная терапия способствует уменьшению выраженности симптомов более чем в 80% случаев [2]. За последние десятилетия разработано большое количество методов гормонотерапии РПЖ, направленных на снижение уровня основного активного андрогена - тестостерона в крови путем подавления его синтеза в яичках и коре надпочеч-

ников. Классическая гормонотерапия включает или двухстороннюю орхэктомию, или назначение препаратов эстрогенного действия [3].

Орхэктомия является эффективным методом снижения содержания в крови тестостерона (95% этого гормона продуцируется клетками Лейдига), но не оказывает действия на продукцию андрогенов надпочечниками. Препараты эстрогенного действия подавляют продукцию тестостерона яичками путем торможения секреции гонадотропинов, но не действуют на секрецию адренальных андрогенов. Эстрогенотерапия также вызывает повышение уровня пролактина в крови, который усиливает транспорт андрогенов в клетки РПЖ, что стимулирует рост опухоли. Кроме того, применение эстрогенотерапии связано с риском сердечно-сосудистых и тромбоэм-

болических осложнений. В связи с недостатками традиционных рутинных методов лечения РПЖ предлагаются альтернативные методы гормонотерапии [4].

Согласно современным представлениям, пролиферативные процессы в нормальной и опухолевой ткани предстательной железы зависят от сочетанного влияния андрогенов, вырабатываемых тканью яичек и корой надпочечников, а стимуляцию их биосинтеза осуществляет гормон передней доли гипофиза - лютеинизирующий гормон релизинг-гормон (ЛГРГ) [5]. Использование агонистов ЛГРГ приводит к снижению концентрации тестостерона в крови (до уровня после кастрации) путем десенсибилизации гипофизарных рецепторов гонадотропин-релизинг-гормона [6]. Нами было проведено изучение эффективности гормонотерапии с использованием агонистов ЛГРГ в комбинации с бисфосфонатами у больных с распространенным РПЖ.

Цель: Сравнительная оценка эффективности гормонотерапии с использованием агонистов ЛГРГ в комбинации с бисфосфонатами у больных с распространенным РПЖ и у больных с проведенной орхиэктомией.

Материал и методы. В исследование было включено 235 больных с распространенным РПЖ, проходивших лечение в Городском онкологическом диспансере, г. Ташкента.

Больные были разбиты на 2 группы: группа 1 (n=49) – больным была проведена хирургическая кастрация; группа 2 (n=186) – больные получали комбинированную гормональную терапию.

Все больные из группы 2 принимали лечение в режиме максимальной андрогенной блокады (МАБ) препаратом - агонистом ЛГРГ – гозерелина ацетат 3,6 мг в виде депо-инъекции 1 раз в месяц и инъекционной формой ципротерона ацетат по 300 мг 2 раза в месяц в комбинации с бисфосфонатами. Больные, получавшие препараты из группы бисфосфонатов - золедроновую кислоту, дополнительно ежедневно получали 500 мг кальция в виде пищевой добавки и витамин D в таблетированной форме (500 I.U). Прием этих препаратов уменьшал компенсаторное возрастание уровня паратгироидного гормона (ПТГ) в сыворотке, который возникает в ответ на транзиторную гипокальцемию, вызванную введением бисфосфоната. Длительность лечения составляла 12 мес.

Объективная оценка результатов проведенной терапии производилась перед началом лечения и через 6 мес. При оценке принимались

во внимание данные пальцевого ректального исследования, уровень простата специфического антигена (PSA), морфологическое исследование, данные УЗИ, компьютерной томографии, сцинтиграфии скелета, необходимых рентгено-радиологических исследований.

Результаты и обсуждение. В исследование было включено 235 больных с распространенной аденокарциномой предстательной железы.

В группе 1 (n=49), где больным была проведена орхиэктомия, средний возраст больных составил $77,08 \pm 1,12$ лет. У 18 больных ($36,7 \pm 6,88\%$) степень распространенности опухолевого процесса была $T_2N_xM_x$, у 26 ($53,1 \pm 7,12\%$) – $T_3N_xM_x$, у 5 ($10,2 \pm 4,32$) – $T_3N_xM_x$. У 19 больных ($38,7 \pm 6,96\%$) обнаруживались метастазы в кости скелета, забрюшинные и подвздошные лимфоузлы.

В группе 2 (n=186), где больные получали комбинированную гормонотерапию, средний возраст больных составил $75,46 \pm 0,66$ лет. У 59 больных ($31,7 \pm 3,41\%$) степень распространенности опухолевого процесса была $T_2N_xM_x$, у 102 ($54,8 \pm 3,64\%$) – $T_3N_xM_x$, у 25 ($13,4 \pm 2,50$) – $T_3N_xM_x$. У 37 больных ($19,9 \pm 2,92\%$) обнаруживались метастазы в кости скелета, забрюшинные и подвздошные лимфоузлы.

На рис. 1 приведены результаты определения PSA до начала и после проведения лечения.

Как видно из результатов определения PSA, до проведения лечения уровень маркера у больных РПЖ обеих групп значительно превышал концентрацию данного протеина в норме ($<4,0$ нг/мл). Проведение терапии в течение 1 месяца позволило снизить данный показатель до $12,41 \pm 1,94$ нг/мл в группе 2, у пациентов в группе 1 уровень PSA был значительно выше – $29,4 \pm 4,8$ нг/мл. При планировании интермиттирующей терапии нами еженедельно проводился мониторинг уровня PSA: если он был больше 20 нг/мл и в результате лечения снизился до показателей менее 4 нг/мл, то новый цикл гормонотерапии назначался до достижения концентрации PSA 10-20 нг/мл, при этом учитывался «биохимический рецидив», возможный после проведения 1 этапа лечения.

Через 6 месяцев после начала лечения у больных РПЖ в группе 2 уровень PSA в крови в среднем составлял $3,81 \pm 0,30$ нг/мл, что соответствует показателям нормы для здорового человека. У пациентов в группе 1 концентрация маркера оставалась все еще значительной и превышала показатели нормы более чем в 8 раз.

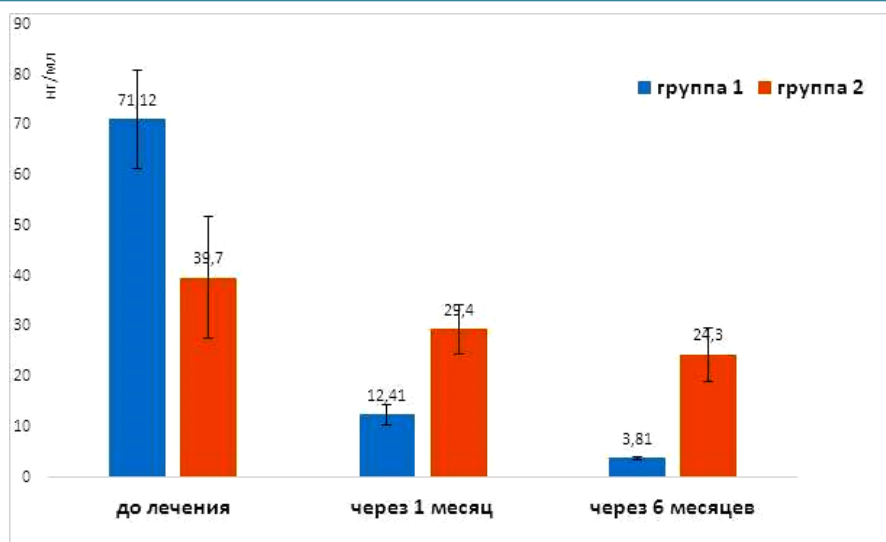


Рис. 1. Результаты определения PSA до начала и после проведения лечения у больных распространенным РПЖ: группа 1 (n=49) – больным была проведена хирургическая кастрация; группа 2 (n=186) – больные получали комбинированную гормональную терапию.

Максимальная концентрация тестостерона в обеих группах была в пределах 30-40 нг/дл, т.е. была меньше кастрационного уровня гормона (50 нг/дл). В процессе гормонотерапии распространенного РПЖ критериями назначения и отмены приема гормональных препаратов нами были определены динамика клинических симптомов рака, уровня PSA и тестостерона, тяжесть осложнений гормонотерапии со стороны сердечно-сосудистой системы и печени. При этом отмечалось важное преимущество выбранной нами тактики лечения - повышение качества жизни больных РПЖ за счет снижения побочных эффектов гормонотерапии.

На рис. 2 представлены результаты определения размера опухоли до и после проведен-

ного лечения у больных распространенным РПЖ. Динамика уменьшения объема опухоли после проведенной гормонотерапии показывает хорошие результаты лечения. Через 1 месяц после назначения препаратов объем опухоли у больных РПЖ уменьшился в среднем на 17,9%. В последующие 6 месяцев выбранная нами тактика лечения больных позволила ингибировать опухолевый процесс – противоопухолевый эффект составил 67,7%. У больных в группе 1 размер опухоли также уменьшался, однако динамика этого процесса была значительно ниже, если сравнивать с аналогичными показателями в группе 2.

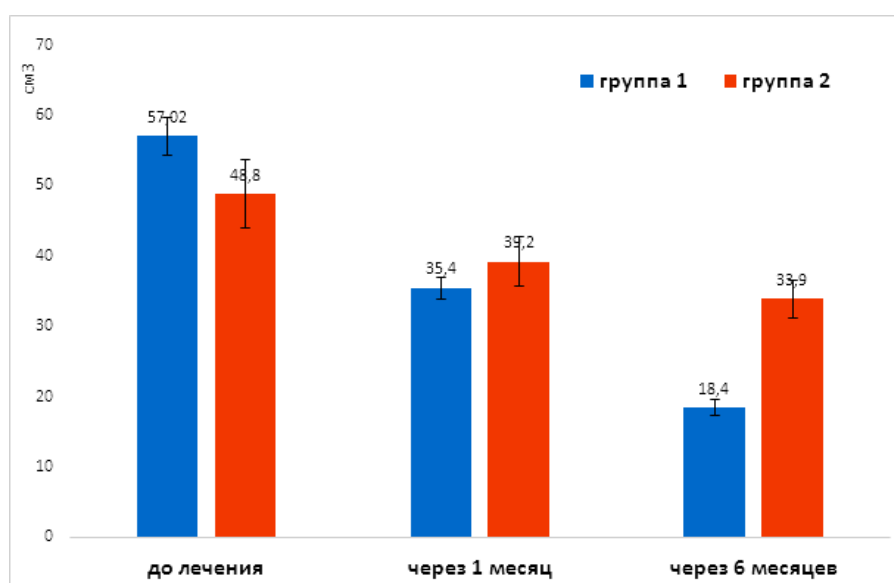


Рис. 2. Результаты определения объема опухоли (см³) до начала и после проведения лечения у больных РПЖ: группа 1 (n=49) – больным была проведена хирургическая кастрация; группа 2 (n=186) – больные получали комбинированную гормональную терапию.

Через 1 месяц после проведения операции объем опухоли у больных РПЖ в группе 2 уменьшился в среднем на 19,6%, а в последующие 6 месяцев противоопухолевый эффект составил 30,5%.

Гормональная зависимость РПЖ дала основание выработать, наряду с созданием современных гормональных препаратов, более эффективный метод лечения, основанный на комбинации подавления биосинтеза андрогенов (аналоги ЛГРГ) и предотвращения связывания андрогенов (антиандрогены) с их рецепторами в ткани предстательной железы [7]. Подобный комплексный подход к гормонотерапии РПЖ получил название «максимальной андрогенной блокады» (МАБ). В настоящее время МАБ является «золотым стандартом» в лечении РПЖ. Результаты наших исследований подтверждают эффективность гормонотерапии МАБ при сравнении с традиционным методом хирургической кастрации. Так, неэффективность лечения (прогрессирование заболевания, смерть) в течение 160 нед наблюдения чаще отмечалась нами у пациентов группы 1. В тоже время, при применении МАБ уровень PSA у 70% больных оставался в пределах нормы в течение 3 мес после лечения, а после кастрации (в том числе и медикаментозной) нормальный уровень PSA в течение 3 мес сохранялся лишь у 10% больных.

Заключение. Результаты наших исследований подтверждают эффективность гормонотерапии МАБ при сравнении с традиционным методом хирургической кастрации. Определенные нами пути выбора оптимального режима гормональной терапии в зависимости от прогностических факторов привели к улучшению результатов лечения и качества жизни больных распространенным РПЖ. При этом, преклонный возраст больных РПЖ ($75,46 \pm 0,66$ лет), распространенность опухолевого процесса стадий T2-3, наличие метастазов в кости скелета, забрюшинные и подвздошные лимфоузлы не являются лимитирующим фактором при назначении выбранной нами гормонотерапии.

Литература:

1. Bishr M., Boehm K., Trudeau V. Medical management of benign prostatic hyperplasia: Results from a population-based study. // Can Urol Assoc J. - 2016. - 10(1-2). - 55-59.
2. Foley C., Mitsiades N. Moving Beyond the Androgen Receptor (AR): Targeting AR-Interacting Proteins to Treat Prostate Cancer. // Horm Cancer. - 2016. - 7(2). - 84-103.
3. Chopra S., Rashid P. Management of castration-resistant (advanced) prostate cancer (CRPC): rationale, progress and future directions. // Aust Fam Physician. - 2015. - 44(5). - 302-305.
4. Chandrasekar T., Yang J.C., Gao A.C., Evans C.P. Mechanisms of resistance in castration-resistant prostate cancer (CRPC). // Transl Androl Urol. - 2015. - 4(3). - 365-380.
5. Soga N., Kageyama T., Ogura Y., Yamada T., Hayashi N. Clinical Effect of Switching from a Luteinizing Hormone-Releasing Hormone Agonist to an Antagonist in Patients with Castration-Resistant Prostate Cancer and Serum Testosterone Level ≥ 20 ng/dl. // Curr Urol. - 2016. - 9(1). - 31-35.
6. Sun M., Choueiri T.K., Hamnvik O.R. et al. Comparison of Gonadotropin-Releasing Hormone Agonists and Orchiectomy: Effects of Androgen-Deprivation Therapy. // JAMA Oncol. - 2015. - 23. - 1-8.
7. Hingorani M., Dixit S., Bashir F. et al. Sequential maximum androgen blockade (MAB) in minimally symptomatic prostate cancer progressing after initial MAB: two case reports. // Cancer Biol Med. - 2014. - 11(4). - 277-280.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ГОРМОНОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

М.Н. ТИЛЛЯШАЙХОВ¹, Ш.Х. ЮСУПОВ²,
Е.В. БОЙКО², Р.М. ВАЛИЕВА³

1 - Республиканский Онкологический
Научный Центр;

2 - Ташкентский городской онкологический
диспансер;

3 - Ташкентская Медицинская Академия,
Республика Узбекистан, г. Ташкент

В исследование было включено 235 больных с распространенным раком предстательной железы (РПЖ). Проведено сравнительное исследование эффективности метода лечения, основанного на комбинации подавления биосинтеза андрогенов (аналоги ЛГРГ) и предотвращения связывания андрогенов (антиандрогены) с их рецепторами в ткани предстательной железы - гормонотерапия «максимальной андрогенной блокады» (МАБ). Определенные нами пути выбора оптимального режима гормональной терапии в зависимости от прогностических факторов привели к улучшению результатов лечения и качества жизни больных распространенным РПЖ.

Ключевые слова: рак простаты, кастрация, гормональная терапия.