

КОМБІНОВАНА ГОРМОНАЛЬНА ТА РАДІОНУКЛІДНО-МЕДИКАМЕНТОЗНА ТЕРАПІЯ РАКУ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ

В.М. Григоренко¹, О.В. Щербіна², С.С. Волков¹, Р.О. Данилець¹, М.В. Вікарчук¹

¹ ДУ «Інститут урології НАМН України»

² Київський міський клінічний онкологічний центр

Вступ. Рак передміхурової залози (РПЗ) нині є однією з найпоширеніших патологій у структурі онкозахворюваності серед чоловічого населення світу, особливо в економічно розвинутих країнах [1, 2, 3]. В Україні спостерігається подібна динаміка – протягом 2016 року в нашій країні зареєстровано 6443 нових випадки РПЗ, а захворюваність склала 37,2 на 100 тис. чоловічого населення [4]. З накопиченням досвіду, узагальненням та систематизацією знань, широким застосуванням скринінгових процедур – визначення простатспецифічного антигену (ПСА) в якості онкомаркера та мультифокальної пункційної біопсії передміхурової залози (ПЗ) створюються нові можливості для ранньої діагностики та лікування РПЗ. Тим не менш, лише 43,4% первинно діагностованих випадків РПЗ припадають на локалізовану форму захворювання стадій Т1–Т2. У більшій частині хворих все ще діагностуються місцево-розповсюджена та генералізована форми пухлинного процесу [4].

Радикальна простатектомія (РПЕ) є золотим стандартом лікування хворих на локалізований РПЗ, але залишається дискусійним методом вибору при місцево-поширеному процесі, та особливо при наявності віддалених метастазів [6, 7]. Лише комбінація декількох методів лікування дає змогу досягти задовільного терапевтичного ефекту [8, 9].

При неможливості проведення радикального хірургічного лікування на перший план виходять променева терапія, хірургічна або медикаментозна кастрація, гормональна терапія (ГТ) та різноманітна комбінація цих методів.

Окремий підхід до лікування необхідний при наявності віддалених метастазів у кістки скелета, що проявляється больовим синдромом, обмеженням рухової активності, деформацією, патологічними переломами та значним зниженням якості життя хворих. Наркотичні та ненаркотичні анальгетики лише тимчасово усувають больовий синдром. Дистанційна променева терапія має тільки місцеву дію, тому її застосовуван-

ня при множинних метастатичних вогнищах обмежено. В останні роки можливості паліативного лікування метастазів у скелет, а також отримання тривалого вираженого анальгезуючого ефекту значно розширились за рахунок впровадження в клінічну практику остеотропних препаратів для системної радіонуклідної терапії, а також бісфосфонатів, що є інгібіторами кісткової резорбції. Ефективне лікування можливе за рахунок комбінованого застосування гормональної, радіонуклідної та медикаментозної терапії.

Мета дослідження: покращити якість надання спеціалізованої допомоги хворим на РПЗ шляхом оцінки віддалених результатів ефективності різних схем та режимів гормональної та радіонуклідно-медикаментозної терапії.

Матеріали і методи дослідження. На базі ДУ «Інститут урології НАМН України» та Київського міського клінічного онкологічного центру проведено ретроспективне дослідження ефективності гормональної терапії у хворих на РПЗ. До дослідження було залучено 246 хворих із локалізованим та розповсюдженим РПЗ, які отримували паліативну гормональну терапію за різними схемами в період з 1997 до 2010 року.

Усі хворі пройшли уніфіковану програму обстежень. Проведено: загальноклінічні лабораторні дослідження, біопсію передміхурової залози (ПЗ) з морфологічною верифікацією, визначення рівня сироваткового простат специфічного антигену (ПСА), пальцеве ректальне дослідження (ПРД), урофлоуметрію (УФМ), ультразвукове дослідження (УЗД), магнітно-резонансну томографію (МРТ) або комп'ютерну томографію (КТ) органів малого таза, остеосцинтиграфію (ОСГ), а також додаткові обстеження за показаннями.

За даними трансректальної мультифокальної пункційної біопсії ПЗ у всіх хворих було гістологічно підтверджено наявність аденокарциноми ПЗ.

Рівень первинного ПСА в сироватці крові до лікування склав (нг/мл): $\leq 10,0$ – у 46 хворих,

10,1–19,9 – у 51, ≥ 20 – у 149. Середнє значення – $45,64 \pm 2,2\%$.

За результатами аналізу розподілу хворих за ступенем диференціювання пухлини ПЗ (шкала Глісона) встановлено, що РПЗ із сумою 2–4 бали був у 68 (27,64%), 5–6 балів – у 102 (41,46%), 7–10 балів – у 76 (30,8%) осіб. Середнє значення склало – $5,6 \pm 0,5\%$, Me = 6,00 балів.

Залежно від методики проведеної гормональної терапії хворі були розподілені на п'ять груп. Перша представлена 51 хворим із II–III стадіями злюкисного процесу, які приймали ципротерон ацетат (ЦПА) у формі таблеток по 100 мг 3 рази на добу протягом 24 тижнів. До другої групи увійшли 34 пацієнти із II–III стадіями, яким був призначений тримісячний курс лікування аналогом ЛГ–РГ (трипторелін) по 3,75 мг в/м один раз на місяць. 88 хворим, які ввійшли до третьої групи призначався нестероїдний антиандроген (флутамід) у стандартній дозі (по 250 мг х 3 рази/добу). Четверта група (26 хворих) отримувала антиандроген (флутамід) у редукованій дозі (по 125 мг х 4 рази/добу). П'ята група була представлена 47 хворими, лікування яких здійснювалося за обґрунтованою та запропонованою комбінованою схемою низькодозової естроген-антиандрогенної терапії (HEAT) – нестероїдний антиандроген (флутамід) у стандартній дозі по 250 мг х 3 рази/день, у сполученні з сублінгвальним прийомом естрогену (хлортрианізен) у субтерапевтичних дозах (0,006 г х 2 рази/добу). Далі, при подвоєнні рівня ПСА хворі продовжували лікування в інтермітуючому режимі або появі специфічної симптоматики з боку кісток – у неперервному.

27 хворих на РПЗ з усіх груп, у яких з часом розвинулись множинні метастази в кістки скелета (не менше 5) та рівнем ПСА вище 20,0 нг/мл отримали комбіновану гормональну та радіонуклідно-медикаментозну терапію за схемою:

– Радіофармпрепарат ^{89}Sr у формі стронцію хлориду. Всю активність ^{89}Sr (150 МБк) хворому вводили внутрішньовенно одномоментно.

– Бікалутамід по 50 мг 1 раз на добу протягом всього курсу лікування.

– Золедроновна кислота – по 4 мг внутрішньовенно крапельно в 50 мл ізотонічного розчину натрію хлориду 1 раз на місяць.

– Препарат кальцію (кальцемін) – по 1 таблетці 2 рази на день.

Тривалість лікування склала в середньому 6,5 місяців. Усім пацієнтам була проведена хірургічна або медикаментозна кастрація.

^{89}Sr – це чистий β -випромінювач із періодом напіврозпаду 50,5 діб. Максимальна енергія β -випромінювання – 1,46 МеВ. Пробіг β -часток у м'яких тканинах – 8 мм, у кістках – 3,5 мм. Нуклід є аналогом кальцію, швидко проникає в мінеральну матрицю кістки і переважно нагромаджується кістковими метастазами з мінімальним опромінюванням здорових тканин. У патологічних осередках нагромаджується до 80% введеного ^{89}Sr , який не метаболізується і затримується в них до 100 днів, у той час як неуразена кісткова тканина втрачає ^{89}Sr протягом перших 14 днів. Співвідношення доз метастаз/кістковий мозок складає 10:1. Нефіксований у скелеті нуклід виводиться з організму нирками з періодом напіввиведення 1,5 доби.

Ґрунтуючись на даних фармакокінетики ^{89}Sr , можна зробити висновок, що пацієнти не представляють радіаційної небезпеки для оточуючих.

У всіх 27 пацієнтів застосовували шкалу Карновського оцінки якості життя пацієнтів та бальну систему оцінки анальгезуючого ефекту і болю.

Стадіювання РПЗ здійснювали за класифікацією ІUCC – TNM 7-го видання (2010). Розподіл хворих за стадіями РПЗ подано в табл.1.

Вивченню підлягали суб'єктивні (скарги) та об'єктивні дані (ПРД, УЗД, УФМ, ПСА) у динаміці через 3, 6 міс. Віддалені результати оцінювались за показниками виживаності (загальна, канцерс-пецифічна, та виживаність залежно від наявності метастазів) у терміни 3, 5, 7 років.

Вік хворих на момент включення в дослідження складав від 44 до 80 років, середній

Таблиця 1

Розподіл хворих за клінічними стадіями залежно від методу лікування

Схема лікування	Стадія I	Стадія II	Стадія III	Стадія IV	Разом
Ципротерон ацетат	0	35(68,6%)	16(31,4%)	0	51
ЛГ+РГ	0	5(14,7%)	29(85,3%)	0	34
Флутамід	1	57(64,7%)	23(26,1%)	7(7,9%)	88
Флутамід в редукованій дозі	0	21(80,7%)	5(19,2%)	0	26
HEAT	1	30(63,8%)	15(31,9%)	1	47
Загалом	2(0,8%)	148(60,2%)	88(35,8%)	8(3,2%)	246

вік – $67,92 \pm 0,5\%$. Найбільше хворих на РПЗ представлено віковою категорією 60–70 років, що узгоджується з особливостями розвитку захворювання.

Розподіл хворих за віком та основними даними результатів обстеження представлено в табл. 2.

Термін спостереження за хворими визначався як період від включення пацієнтів у дослідження до смерті (завершене спостереження) або до дати останнього візиту перед закінченням дослідження. Датою включення хворого в дослідження вважали день початку лікування.

Результати та їх обговорення. Перелік скарг серед усіх груп був подібним і за частотою та характером не різнився. Переважали дизуричні прояви, ноктурія, біль у кістках таза. Лікування, незалежно від застосованих препаратів, позитивно вплинуло на суб'єктивний стан хворих. Покращився загальний стан, акт сечовипускання, зникли або зменшилися больові відчуття у кожного третього, четвертого пацієнта, частота ноктурії зменшилася майже вдвічі. Через 6 міс.

кількість хворих із вказаними симптомами ще зменшилась, однак різниця не була суттєвою і тому коректно визнати такі поодинокі зміни, як стабілізацію. Усі хворі відносно добре перенесли лікування.

Підкреслимо, що, незважаючи на задовільну реакцію хворих на лікування, побічні ефекти мали місце у більшості з них (табл. 3).

Незважаючи на досить високу частоту побічних явищ, жоден хворий не відмовився від лікування. Артеріальний тиск у хворих другої групи було нормалізовано призначенням гіпотензивних препаратів. Прийом триптореліну не вплинув на щоденну фізичну і розумову активність.

Суб'єктивні дані підтверджені об'єктивними дослідженнями. Відповідно до результатів ПРД та УЗД об'єм ПЗ в усіх групах був подібним. Через 3 та 6 міс. лікування вдалося досягти суттєвого зменшення розмірів передміхурової залози. Також одним із основних критеріїв оцінки ефективності терапії є результати порівняння рівнів ПСА в динаміці. До лікування

Таблиця 2

Характеристика хворих за віком та основними параметрами з урахуванням схем призначеної терапії (середнє значення \pm станд. похибка, %)

Група	Період спостереж., міс.	Вік, роки	Об'єм ПЗ до лікування, см ³	Рівень ПСА до лікування	Сума балів за Глісоном
Флутамід	$61,8 \pm 3,3\%$	$67,8 \pm 0,8\%$	$45,9 \pm 2,8\%$	$47,7 \pm 5,3\%$	$5,6 \pm 0,4\%$
Флутамід редуц.	$73,4 \pm 6,8\%$	$68,5 \pm 1,6\%$	$56,6 \pm 4,5\%$	$45,8 \pm 10,8\%$	$5,7 \pm 0,3\%$
Флутамід + ХЛТР	$69,2 \pm 5,7\%$	$65,5 \pm 0,4\%$	$33,5 \pm 1,2\%$	$34,7 \pm 2,2\%$	$5,7 \pm 0,3\%$
ЦПА	$44,0 \pm 1,8\%$	$69,7 \pm 1,1$	$38,6 \pm 2,9\%$	$40,8 \pm 6,9\%$	$5,6 \pm 0,3\%$
ЛГ+РГ	$58,7 \pm 2,3\%$	$68,1 \pm 1,5\%$	$46,2 \pm 5,0\%$	$59,2 \pm 15,6\%$	$5,7 \pm 0,2\%$

Таблиця 3

Побічні ефекти лікування при застосуванні різних схем гормональної терапії

Прояви побічних ефектів	Частота ускладнень				
	ЦПА	ЛГ-РГ	флутамід, стандартна доза	флутамід, редукована доза	НЕАТ
Підвищена чутливість сосків та/або біль у грудних залозах	–	–	86,64%	50,11%	65,95%
Підвищення артеріального тиску	–	22,0%	–	–	–
Приливи	53,34%	78,0%	–	–	–
Біль у ділянці печінки та шлунка	3,51%	–	6,2%	3,72%	6,38%
Нудота, пронос	4,38%	–	5,85%	1,68%	4,25%
Імпотенція	2,37%	–	2,73%	1,2%	2,13%
Свербіж шкіри	5,52%	–	2,73%	–	2,13%

середні його величини між групами були без вірогідної різниці ($p < 0,05$). Незалежно від препарату, через 3 міс. рівень ПСА вірогідно зменшувався. Слід зазначити, що зміни у результаті монотерапії нестероїдними антиандрогенами були менш вираженими, ніж при застосуванні комбінованих схем лікування. Так, у групі застосування флутаміду в редукованій дозі зниження показника ПСА відбувалося більш інтенсивно, але без вірогідної різниці між групою стандартної дози. У групі НЕАТ рівень ПСА достовірно зменшувався і досяг рівнів, що не мають вірогідної різниці з іншими групами лікування. Через 6 міс. середні значення рівня ПСА були найбільш близькими до нормальних. Підсумовуючи, необхідно зазначити, що препарати мали подібний вплив на рівень цього показника. Результати обстежень хворих до лікування та в динаміці представлені в табл. 4.

За даними УФМ у порівняльному аспекті, знайдено ще одне об'єктивне підтвердження покращення суб'єктивного стану хворих. Воно обумовлене зменшенням дизуричних проявів. Оскільки під впливом лікування в обох групах суттєво на краще змінилися розміри та об'єм ПЗ, серед показників УФМ відмічена тенденція

до нормалізації. Зміни показників УФМ до початку терапії та в динаміці наведені в табл. 5.

Як видно з таблиці, через 3 та 6 міс. лікування показники максимальної (Q_{max}) та середньої (Q_{ave}) швидкості сечовипускання зросли в усіх групах лікування, а різниця між його величиною та вихідними даними стала статистично доведеною. Більш виражений приріст цих показників спостерігався в групі лікування нестероїдними антиандрогенами в режимі монотерапії (як стандартною, так і редукованою дозами), та в режимі комбінованої НЕАТ.

Оцінка безпосередніх результатів лікування хворих на РПЗ проводилась за критеріями RECIST (табл.6).

Отже, найближчі результати лікування в усіх групах були подібними. Прогресування захворювання виявлено лише у одного хворого.

Найбільш суттєвими, в плані визначення якості лікування, вважаються віддалені результати, які оцінювались за 3-, 5- та 7-річною загальною та канцер-специфічною виживаністю. Загальна характеристика виживаності по групах надана в табл. 7.

Графік загальної виживаності в різних групах продемонстрований на рис. 1.

Таблиця 4
Показники інструментальних та лабораторних показників до лікування та в динаміці

Група	До лікування		Через 3 міс.		Через 6 міс.	
	ПСА, нг/мл	об'єм ПЗ, см ³	ПСА, нг/мл	об'єм ПЗ, см ³	ПСА, нг/мл	об'єм ПЗ, см ³
ЦПА	40,8±6,9	38,7±4,2	4,32±2,8	28,9±5,1*	6,31±3,12	29,3±5,1*
ЛГ+РГ	59,2±15,6	36,1±6,1	8,11±1,8	27,9±7,3*	4,1±2,01	28,0±7,3*
Флутамід	47,7±5,3	46,23±4,51	23,91±6,53	38,14±0,31*	16,83±5,12	40,85±0,79*
Флутамід редукований	45,8±10,8	45,43±0,54	29,49±5,15	29,93±0,51**	12,7±4,11	31,48±0,51**
НЕАТ	34,7±2,2	45,43±0,54	13,34±3,82	34,15±0,48*	9,45±4,29	26,30±0,51*

Примітки: * – достовірність різниці між показниками в групі до лікування, через 3 і 6 міс. – $p < 0,05$;
– достовірність різниці між показниками між групами – $p < 0,05$.

Таблиця 5
Показники урофлоуметрії до лікування та в динаміці

Група	До лікування		Через 3 міс.		Через 6 міс.	
	Q_{max} , мл/с	Q_{ave} , мл/с	Q_{max} , мл/с	Q_{ave} , мл/с	Q_{max} , мл/с	Q_{ave} , мл/с
ЦПА	9,6±1,4	4,8±0,8	11,1±2,3	5,79±0,7	12,2±2,3	6,8±0,7
ЛГ+РГ	10,1±1,9	6,8±0,9	12,5±2,3	7,7±1,1	14,6±1,3	8,3±0,7
Флутамід	9,42±0,96	4,89±0,4	12,34±1,29	6,56±0,71	16,23±1,14*	9,22±0,56
Флутамід редукований	9,96±1,02	5,55±0,61	11,62±2,23	8,91±0,61	14,63±1,32	7,75±0,75
НЕАТ	9,14±1,32	5,57±0,94	14,33±1,25	7,54±1,3	15,6±1,76*	7,07±1,3

Примітки: * – достовірність різниці між показниками в групі до лікування, через 3 і 6 міс. – $p < 0,05$;
 Q_{max} – максимальна швидкість сечовипуску;
 Q_{ave} – середня швидкість сечовипуску.

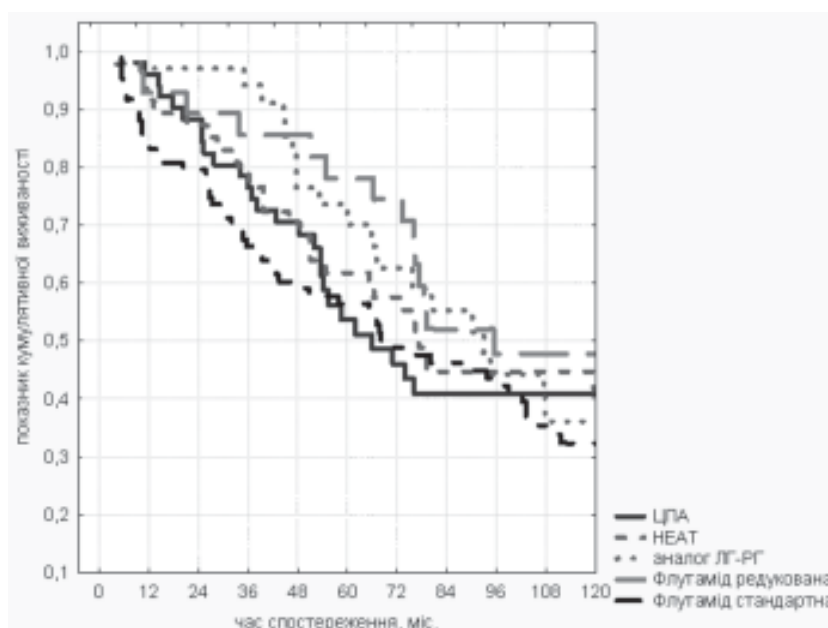
Найближчі результати гормонотерапії за різними схемами

Критерії	ЦПА 100 мг х 3 р. n=51	Аналог ЛГ-РГ, місячне депо №6, n=34	Флутамід 250 мг х 3 р. n=86	Флутамід 125 мг х 4 р. n=47	Флутамід+Хлтр 250 мг х 3 р. n=26
Часткова ремісія	44 (51,2%)	12 (46,1%)	31 (65,9%)	20 (58,8%)	28 (55,9%)
Стабілізація	41 (47,6%)	5 (53,9%)	16 (34,1%)	14 (41,2%)	23 (44,1%)
Прогресування	1 (1,3%)	—	—	—	—

Таблиця 7

Віддалені результати гормонотерапії за різними схемами
(канцер-специфічна виживаність)

Виживаність	ЦПА 100 мг х 3 р. n=51	Аналог ЛГ-РГ, n=34	Флутамід 250 мг х 3 р. n=86	Флутамід 125 мг х 4 р. n=47	Флутамід+Хлтр 250 мг х 3 р. n=26
3-річна	82,6±5,4%	93,3±5,4%	79,7±5,5%	75,3±8,2%	85,2±2,1%
5-річна	76,5±19,0%	74,9±8,0%	67,3±7,3%	64,0±9,3%	72,4±6,2%
7-річна	—	—	61,4±8,4%	62,5±7,3%	56,8±7,8%

Рис. 1. Загальна виживаність по групах ГТ ($p > 0,05$)

Вірогідної різниці між групами доведено не було. Медіана виживаності склала, по групах: перша – 51,00 (ДІ 95% 47,18–55,99) міс., друга – 63,90 (ДІ 95% 58,76–69,04) міс., третя – 76,61 (ДІ 95% 67,59–85,63) міс., четверта – 80,04 (ДІ 95% 65,23–94,84) міс., п'ята – 79,0 (ДІ 95% 63,6–99,4) міс. відповідно.

Канцер-специфічна виживаність по групах представлена на рис. 2.

Відповідно по групах до кінця спостереження в живих залишались: перша – 39 (76,4%), друга – 24 (70,5%), третя – 52 (45,7%), четверта – 17

(65,3%), п'ята – 28 (59,5%) хворих. У групах, що отримували ЦПА, ЛГ-РГ та флутамід у редукованій дозі у всіх випадках причиною смерті було прогресування захворювання, ($p > 0,05$). Тому загальна виживаність хворих в цих трьох групах збігалась із пухлиноспецифічною. У групі стандартної монотерапії флутамідом прогресування процесу було причиною смерті 32 із 36 хворих (88,9%), 4 (11,1%) пацієнти померли з інших причин. У групі HEAT у 8 хворих причиною смерті були супутні захворювання. Вірогідної різниці між групами доведено не було.

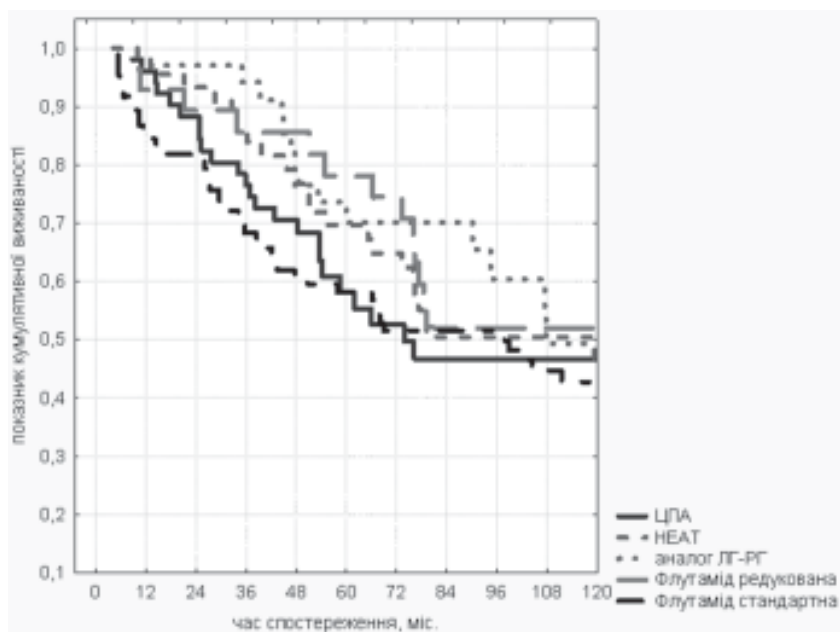


Рис. 2. Канцер-специфічна виживаність по групах ГТ ($p > 0,05$)

Цікавим і доцільним є подібний аналіз даних загальної та канцер-специфічної виживаності, отриманих при монотерапії флутамідом у стандартних і редукованих дозах та в режимі НЕАТ. Його результат свідчить про переваги саме комбінованого лікування за даними 5-річної канцер-специфічної виживаності.

Разом з тим можна прийти й до висновку, що монотерапія флутамідом досить ефективна, оскільки дані виживаності, які досягаються при її застосуванні, цілком порівнянні з тими, що маємо при комбінованому лікуванні, особливо в терміни спостереження більше ніж 5 років. При цьому редуковані дози препарату рекомендують-

ся для пацієнтів з непереносимістю стандартних, а також для підтримуючого лікування через їх меншу токсичність.

Різке погіршення виживаності хворих спостерігається за наявності метастазів пухлини, що продемонстровано на рис. 3, 4, 5, 6, 7.

За час спостереження в усіх групах мало місце виникнення метастазів, що різко погіршувало показники виживаності. Медіана виживаності у хворих з метастазами, які отримували ЦПА, досягнута на 27-му місяці спостереження, в групі аналогів ЛГ-РГ – на 47-му місяці, в групі стандартної монотерапії флутамідом – на 33-му місяці, при лікуванні редукованою дозою

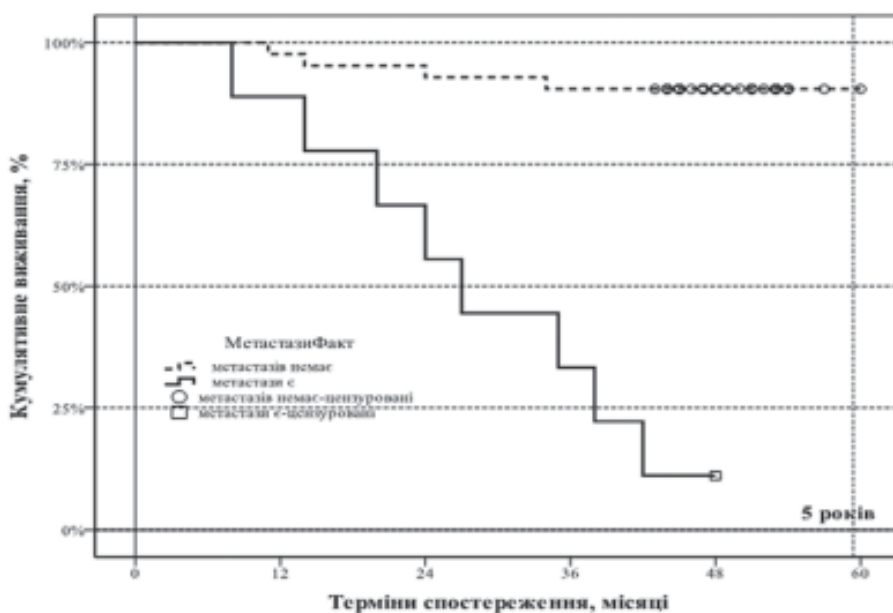


Рис. 3. Виживаність у групі ЦПА залежно від наявності метастазів

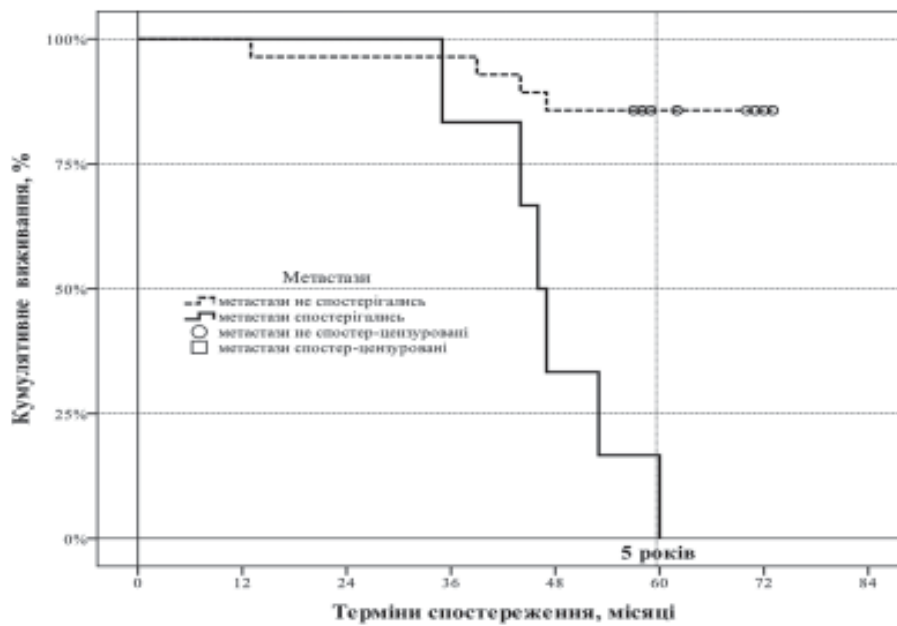


Рис. 4. Вживаність хворих у групі ЛГ-РГ залежно від наявності метастазів

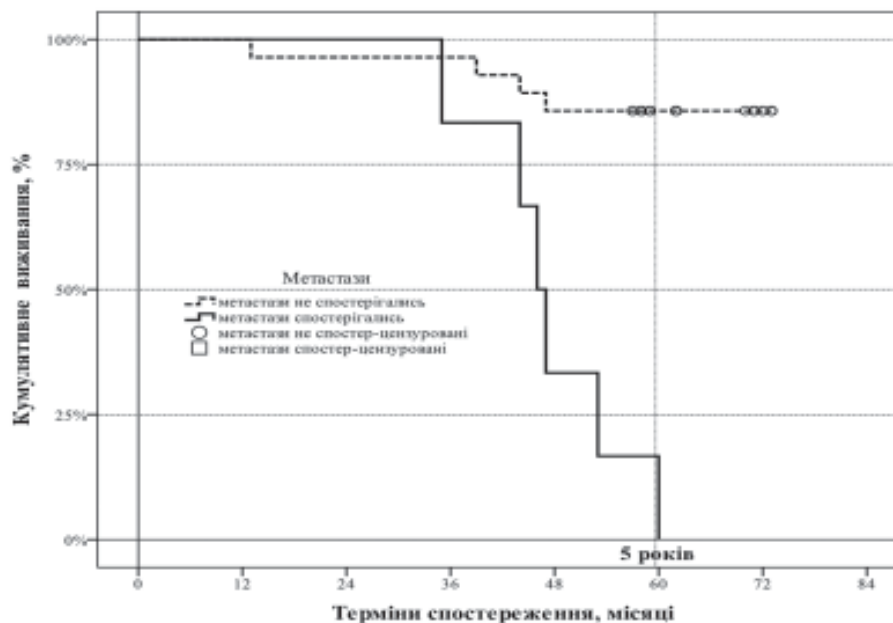


Рис. 5. Вживаність хворих залежно від наявності метастазів (стандартна доза флутаміду)

флутаміду – на 26-му місяці, в групі НЕАТ – на 34-му місяці.

Не залежно від групи лікування, виникнення метастазів достовірно зменшувало тривалість життя хворого ($p < 0,05$).

27 хворих з усіх груп з наявністю множинних метастазів у кістки скелета та вираженим больовим синдромом отримали комбіновану гормональну та радіонуклідно-медикаментозну терапію, оцінку ефективності лікування і якості життя якої проводили за допомогою ОСГ, МРТ, визначення концентрації ПСА, а також за шкалою Карновського та бальною системою анальгезуючого ефекту і болю.

Критерієм ефективності лікування при проведенні в динаміці радіонуклідних досліджень скелета вважали значне зниження на сцинтиграмах та томограмах рівнів накопичення РФП та зменшення кількості осередків із гіперфіксацією препарату. Критерієм ефективності лікування при проведенні МРТ-досліджень вважали підвищення інтенсивності сигналу на Т1-зважених зображеннях. При визначенні рівня ПСА критерієм ефективності лікування вважали зниження показника до 4,0 нг/мл і нижче. До початку лікування якість життя становила: у 16 хворих – 30% за шкалою Карновського, 4 бали згідно з бальною системою анальгезуючо-

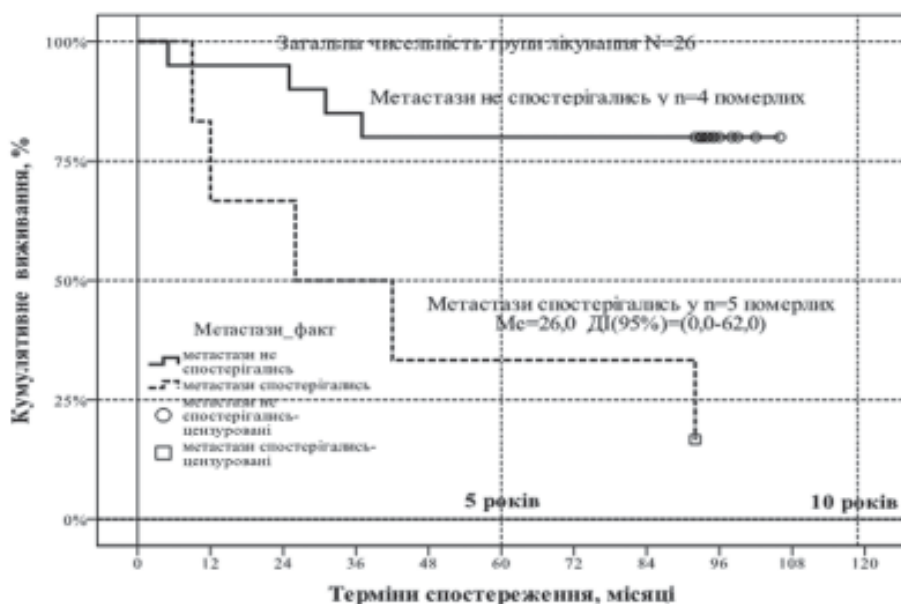


Рис. 6. Виживаність хворих залежно від наявності метастазів (редукована доза флутаміду)

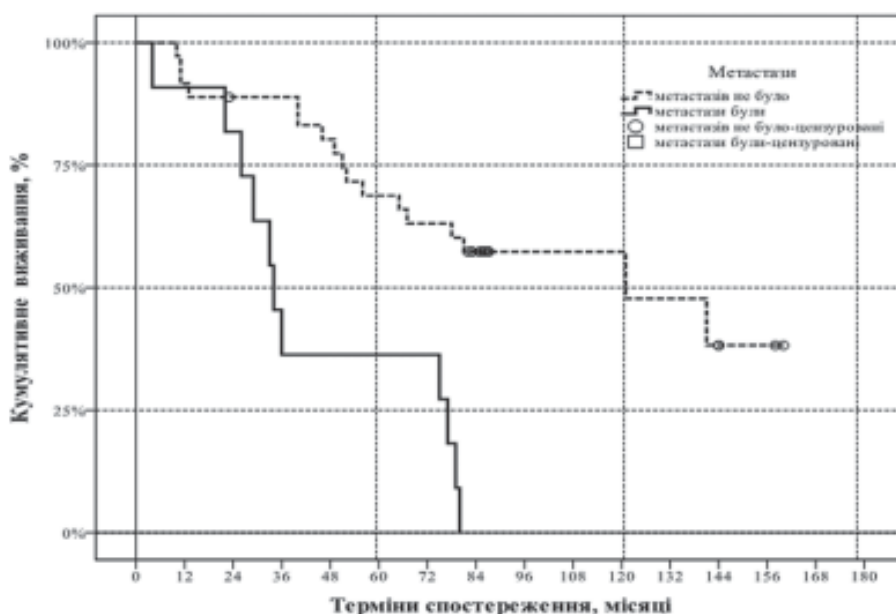


Рис. 7. Виживаність хворих залежно від наявності метастазів у групі HEAT

го ефекту і болю, у 11 хворих – 40% за шкалою Карновського, 3 бали згідно з бальною системою анальгезуючого ефекту і болю. Після двох етапів поєднаної радіонуклідно-медикаментозної терапії у 24 із 27 хворих (88,9%) досягнуто доброго ефекту лікування. Якість життя зросла до 60–90% за шкалою Карновського та 0–1 балів згідно з бальною системою анальгезуючого ефекту і болю. 60% за шкалою Карновського та 1 бал досягнуто у 6 хворих, 70% та 1 бал – у 9 хворих, 80% та 1 бал – у 7 хворих, 90% та 0 балів – у 2 хворих. При цьому відзначалася кореляція з інструментальними та лабораторними дослідженнями. На скінтиграмах та на емі-

сійних томограмах у всіх 24 хворих зменшилася інтенсивність накопичення радіофармпрепарату та кількість осередків із гіперфіксацією РФП. При проведенні МРТ на T1-зважених зображеннях відзначалось деяке підвищення інтенсивності сигналу. Проте, повної резорбції метастазів досягнуто не було.

У 3 хворих досягнуто часткового терапевтичного ефекту. Якість життя зросла у одного хворого з 30% до 50% за шкалою Карновського (з 4 до 2 балів). На скінтиграмах не відзначалось зменшення кількості метастатичних осередків, інтенсивність накопичення РФП у метастазах зменшилася на 10–20%. Рівень ПСА змен-

шився, але не нормалізувався. Через рік після закінчення лікування у цього хворого відмічено прогресування процесу.

У 2 хворих якість життя зросла з 30% до 40% за шкалою Карновського (з 4 до 3 балів). На сцинтиграмах не відзначалось зменшення кількості метастатичних осередків, інтенсивність накопичення РФП у метастазах зменшилася не більше ніж на 10–15% або залишалась без змін. Рівень ПСА залишався високим. У цих хворих через півроку після закінчення лікування діагностовано прогресування процесу.

Результати лікування хворих відображено в табл. 8.

При такому підході було досягнуто тривалої безбольової ремісії (до 10–12 місяців). У хворих відзначаються найкращі показники за всіма параметрами: якість життя, тривалість без-

больової ремісії, рухова активність, відсутність патологічних переломів та інших ускладнень, найтяжчим з яких є компресія спинного мозку при метастазах у хребет. Тільки 3 з 27 пацієнтів (11,1%) померли від генералізації процесу при тривалості життя 18, 20 та 26 місяців з моменту початку лікування.

Ускладнень при проведенні комбінованої гормональної та радіонуклідно-медикаментозної терапії не спостерігали в жодному випадку. Гематологічні показники оцінювали до лікування, у процесі лікування (при перебуванні у відділенні з інтервалом 7 днів) та після його завершення. Ніяких серйозних змін у картині крові виявлено не було. Відзначалося незначне зниження рівнів лейкоцитів, меншою мірою тромбоцитів. Ці хворі не вимагали будь-якого серйозного додаткового лікування.

Таблиця 8

Результати лікування хворих з метастазами в скелет

Шкала Карновського	Система балів анальгезії	Кількість пацієнтів	
		до лікування	після лікування
90	0	–	2
80	0–1	–	7
70	0–1	–	9
60	0–1	–	6
50	2–3	–	1
40	2–3	11	2
30	4	16	–
Всього		27	27

Висновки

Ефективність лікування за різними схемами гормональної терапії була подібною як за найближчими (симптоматика, результати ПРД, УЗД ПЗ, УФМ), так і віддаленими результатами (загальна, канцер-специфічна виживаність, виживаність залежно від наявності метастазів).

Простежується перевага застосування редукованих доз флутаміду перед стандартними за рахунок зменшення частоти розвитку побічних реакцій. У порівнянні з іншими схемами та режимами андрогенної депривації редукація дози флутаміду не погіршує показники загальної та канцер-специфічної виживаності хворих.

Схема лікування в режимі HEAT розширює можливості надання спеціалізованої допомоги хворим на РПЗ, забезпечує індивідуалізований вибір тактики ведення пацієнта, диференційований підхід при цьому, залежно від вихідних даних обстеження. Комбіноване застосування флутаміду в режимі HEAT дозволяє до-

сягти суттєвого терапевтичного ефекту в короткі строки з менш вираженими побічними реакціями, покращити виживаність та якість життя хворого.

Враховуючи подібність віддалених результатів лікування за викладеними схемами ГТ можна дійти висновку, що при відсутності терапевтичного ефекту, наявності виражених побічних ефектів або при вичерпанні ресурсів одного з режимів ГТ завжди існує можливість використання іншої схеми терапії.

Комбінована гормональна та радіонуклідно-медикаментозна терапія – ефективний спосіб системного лікування хворих на рак передміхурової залози з множинними метастазами в скелет. Завдяки безпосередньому впливу β -випромінювання на пухлинні клітини, відбувається їх загибель, зниження мітотичної активності, внаслідок чого уповільнюється прогресування кісткових метастазів, настає стабілізація наявних змін та часткова регресія метастазів. Завдяки ГТ досягається депривація андрогенної сти-

муляції пухлинних клітин. Бісфосфонати гальмують активність остеокластів, різко знижують резорбцію кісткової тканини та вірогідність появи нових метастатичних осередків. Комплексне

застосування цих препаратів призводить до вираженого клінічного ефекту, суттєво зменшує больовий синдром, покращує якість життя хворих та не має виражених побічних проявів.

Список літератури

1. Arnold, M., et al. Recent trends in incidence of five common cancers in 26 European countries since 1988: Analysis of the European Cancer Observatory. *Eur J Cancer*. 2015;51:1164.
2. United States Cancer Statistics: 1999–2006 Incidence and Mortality Web-based Report. Atlanta (GA): Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, and National Cancer Institute, 2010.
3. Oliver SE, May MT, Gunnell D. International trends in prostate-cancer mortality in the PSA-ERA // *Int. J. Cancer*. – 2001. – Vol. 92(6). – P. 893–898.
4. Федоренко ЗП, Гулак ЛО, Михайлович ЮЙ. та ін. Рак в Україні, 2015–2016. Бюлетень національного канцер-реєстру України. – Київ, 2017:54–55.
5. Sanda MG, Dunn RL, Michalski J et al. Quality of life and satisfaction with outcome among prostate-cancer survivors. *N Engl J Med*. 2008; 358: 1250–1261
6. Wiegel T, Bottke D, Steiner U. et al. Phase III postoperative adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy compared with radical prostatectomy alone in pT3 prostate cancer with postoperative undetectable prostate-specific antigen: ARO 96-02/AUO AP 09/95. *J Clin. Oncol*. 2009;27:2924–2930.
7. Dorff TB, Flaig TW, Tangen CM. et al. Adjuvant androgen deprivation for high-risk prostate cancer after radical prostatectomy: SWOG S9921 study. *J Clin Oncol*. 2011;29:2040–2045.
8. Daly T, Hickey BE, Lehman M, et al. Adjuvant radiotherapy following radical prostatectomy for prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011:CD007234.
9. Briganti A, Karnes RJ, Da Pozzo LF, et al. Combination of adjuvant hormonal and radiation therapy significantly prolongs survival of patients with pT2-4 pN0 prostate cancer: results of a matched analysis. *Eur Urol*. 2011;59:832–840.

Реферат

КОМБИНИРОВАННАЯ ГОРМОНАЛЬНАЯ И РАДИОНУКЛИДНО-МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В.Н. Григоренко, О.В. Щербина,
С.С. Волков, Р.О. Данилець,
М.В. Викарчук

Проведена сравнительная оценка ближайших и отдаленных результатов лечения по п'яти различным схемам гормональной терапии больных раком предстательной железы II–IV стадий. При наблюдении в динамике ближайшие результаты во всех группах были сходными. Показатели общей и канцер-специфической выживаемости и выживаемости в зависимости от наличия метастазов между группами также статистически не отличались ($p > 0,05$). Лечение в режиме НЕАТ позволяет достичь существенного терапевтического эффекта в короткие сроки с менее выраженными побочными реакциями. Редукция дозы флутамида не снижает показатели общей и канцер-специфической выживаемости

Summary

COMBINED HORMONAL AND RADIONUCLIDE-MEDICATION THERAPY OF PROSTATE CANCER

V.M. Grygorenko, O.V. Scherbina,
S.S. Volkov, R.O. Danylets,
M.V. Vikarchuk

Aim. To improve the quality of providing specialized care to patients with prostate cancer by evaluation the effectiveness of the long-term results of different regimes of hormonal and radionuclide-medication therapy.

Matherials and methods. Was studied effectiveness of hormonal therapy in 246 patients with localized and advanced prostate cancer who received hormonal therapy under different regimes from 1997 to 2010.

Results. During treatment in all groups there was a decrease in the intensity of complaints, improvement of uroflowmetry, reduction of prostate volume and reduction of PSA without a significant difference between the indicated parameters among the groups. Indicators of general and cancers-specific

и улучшает переносимость лечения. У больных с множественными метастазами в кости скелета удалось достичь выраженного терапевтического эффекта за счет назначения комбинированной гормональной и радионуклидно-медикаментозной терапии.

Ключевые слова: рак предстательной железы, гормональная терапия, стероидный антиандроген, нестероидный антиандроген, аналог ЛГ-РГ, эстроген, радиофармпрепарат, бисфосфонаты.

Адреса для листування

С.С. Волков

E-mail: sergeyvolkovmd@gmail.com

survival and survival, depending on the presence of metastases between the groups, also did not differ statistically ($p>0.05$). In the treatment of patients with multiple bone metastasis was achieved long pain reduction (up to 10–12 months), with improvement of quality of life, motor activity, absence of pathological fractures and other complications.

Conclusions. Treatment in the LDEAT mode can achieve a significant therapeutic effect in a short time with less pronounced side effects. The dose reduction of flutamide does not reduce the overall and cancers-specific survival rates and improves the tolerability of treatment. In patients with multiple bone metastasis it was possible to achieve a significant therapeutic effect by the appointment of combined hormonal and radionuclide-medication therapy.

Keywords: prostate cancer, hormone therapy, steroid antiandrogen, nonsteroidal antiandrogen, LH-RG analogue, estrogen, radiopharmaceutical, bisphosphonates.