

# Порушення мінеральної щільності кісток у хворих на рак передміхурової залози, що отримують інтермітивну гормонотерапію

С.О. Возіанов<sup>1</sup>, О.А. Черниченко<sup>1</sup>, В.С. Сакало<sup>1</sup>, Ю.М. Бондаренко<sup>1</sup>, А.В. Сакало<sup>1</sup>, Ю.Ю. Куранов<sup>2</sup>, П.Г. Яковлев<sup>2</sup>, П.М. Салій<sup>2</sup>, Ю.В. Жильчук<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ДУ «Інститут урології НАМН України», м. Київ

<sup>2</sup> Київський міський клінічний онкологічний центр

Спостерігали 56 хворих на неметастатичний рак передміхурової залози, які отримували інтермітивну андроген-супресивну терапію – ІАСТ (2011–2013 рр.). У хворих визначали та порівнювали мінеральну щільність кісткової тканини за допомогою денситометрії під час лікування та в період «без лікування» гормонотерапією. Підсумовуючи отримані результати, можна стверджувати, що ІАСТ має менший негативний вплив на мінеральну щільність кісток, ніж безперервна андроген-супресивна терапія у хворих на неметастатичний рак передміхурової залози. При ІАСТ зниження мінеральної щільності кісткової тканини відбувається в період лікування та підвищення – за відсутності лікування. Зміни мінеральної щільності кісток прямопропорційно залежні від зміни рівня загального тестостерону у хворих на рак передміхурової залози.

**Ключові слова:** передміхурова залоза, рак, гормональна терапія, остеопороз, щільність кісток.

Андроген-супресивна терапія (АСТ), яка досягається двобічною орхіектомією або призначенням агоністів чи антагоністів гонадотропін-рилізинг-гормону є стандартом лікування хворих на метастатичний рак передміхурової залози (РПЗ), що також використовують для лікування неметастатичного та біохімічно-рецидивного РПЗ [1]. Тривала АСТ може призвести до приливів, зниження статевої функції, гіперліпідемії, підвищення ризику серцевого нападу тощо [2, 3]. АСТ також знижує мінеральну щільність кісткової тканини (МЩКТ), що підвищує ризик розвитку остеопорозу і переломів кісток [4]. Проведення АСТ тривалістю понад один рік збільшує швидкість втрати МЩКТ в 5–10 разів і відповідно підвищує ризик переломів [5]. Дослідження ефективності інтермітивної андроген-супресивної терапії (ІАСТ) у порівнянні з безперервною андроген-супресивною терапією (БАСТ) показали схожі результати, причому ІАСТ менш токсична, ніж БАСТ [6]. Хворі, що отримували ІАСТ та БАСТ, з біохімічно-рецидивним РПЗ після променевої терапії продемонстрували однакову загальну виживаність [7]. Зменшуючи частоту приливів і порушень еректильної функції, ІАСТ покращує якість життя хворих на РПЗ [8].

**Мета дослідження:** оцінювання впливу ІАСТ на МЩКТ у хворих на неметастатичний РПЗ.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

З квітня 2011 по травень 2013 року спостерігали 56 хворих на неметастатичний РПЗ, які отримували ІАСТ. До цієї групи входили також пацієнти з біохімічним рецидивом після радикальної простатектомії або променевої терапії. Хворим виконували радіоізотопне сканування кісток (РСК), комп'ютерну томографію (КТ) та рентгенівську остеоденситометрію (РОД). За допомогою РСК та КТ виключали на-

явність метастазів. На РОД визначали МЩКТ, скануючи поперековий відділ хребта та проксимальні відділи обох стегнових кісток. Пацієнти перебували 9 міс на комбінованій АСТ (флутамід + агоніст ЛГ-РГ (мал. 1)). Через 9 міс лікування повторно виконували РСК, КТ та РОД. Проведення АСТ припиняли за умови, що значення ПСА  $\leq 4$  нг/мл і не підвищується. Коли значення ПСА перевищувало критичний поріг (1 нг/мл – для радикальної простатектомії; 4 нг/мл – для променевої терапії або первинної АСТ), на 9 міс призначали новий курс АСТ і повторювали базові дослідження. Рівні ПСА та загального тестостерону вимірювали щомісячно, маркери кісткового обміну вимірювали кожні 3 міс протягом ІАСТ. Кожен цикл терапії складав 9-місячний період лікування і невизначений період «без лікування». Усі пацієнти отримували ІАСТ до виникнення гормонорезистентності, яка визначалась двома послідовними підвищеннями рівня ПСА під час застосування АСТ з каstraційним рівнем тестостерону менше 50 нг/дл (див. мал. 1).



Мал. 1. Схема циклу ІАСТ

У хворих визначали середню різницю та середній відсоток різниці початкової МЩКТ у порівнянні з наступними вимірюваннями РОД під час лікування та «без лікування». Також оцінювали кореляцію між МЩКТ та іншими лабораторними показниками (тестостерон, лужна фосфатаза).

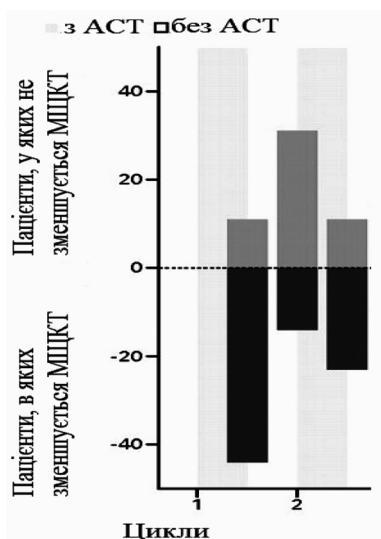
## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Характеристика досліджуваних пацієнтів наведена в таблиці.

Середній вік хворих складав 64,5 року (від 49,8 до 80,9 року) з середнім початковим рівнем тестостерону – показником МЩКТ (– 0,02) (від (– 2,48) – 4,64)). Кількість циклів АСТ – 2. Після перших 9 міс АСТ середня абсолютна різниця МЩКТ була 0,04 г/см<sup>2</sup> (p<0,001). Середня відносна різниця МЩКТ після першого періоду лікування була –3,4% (p<0,001). Після першого періоду «без лікування» середня абсолютна різниця МЩКТ складала +0,02 г/см<sup>2</sup> (p=0,001). Середня відносна різниця МЩКТ після першого періоду «без

Характеристика пацієнтів (N – кількість)

Вік, роки	N	Початкове лікування	N	Початкова середня МЩКТ	N
40-50	1	Радикальна простатектомія	3	>2,5	3
50-60	14			1,0-2,5	18
60-70	26	Променева терапія	13	0,0-1,0	35
70-80	14			(?1,0)-0,0	16
80-90	1	АСТ	40	(?2,5)-(-1,0)	11



Мал. 2. Кількість пацієнтів, у яких зменшується або не зменшується МЩКТ на початку періоду чи поза періодом лікування

лікування» склала +1,4% ( $p < 0,001$ ). Таким чином, збільшення МЩКТ було статистично достовірним після першого періоду «без лікування» (див. мал. 1).

Протягом першого періоду лікування у 44 із 56 пацієнтів (80,0%) спостерігали зменшення МЩКТ. Протягом першого періоду «без лікування» у 30 із 45 пацієнтів (66,7%) – збільшення МЩКТ хребта ( $p < 0,05$ ) (мал. 2).

З 56 пацієнтів 38 (67,9%) мали початкову середню МЩКТ в межах норми. З 38 пацієнтів у 5 (13,2%) розвинулася остеопенія під час лікування. Остеопенія була у 17 з 56 пацієнтів (30,4%) на початку дослідження. МЩКТ у 4 з 17 пацієнтів (23,5%) нормалізувалася протягом ІАСТ. Тільки один пацієнт з 56 (1,8%) мав початковий остеопороз. У жодного хворого не спостерігався патологічний перелом за даними рентгенографії поперекового відділу хребта.

Середній початковий рівень тестостерону був в межах норми і становив 320 нг/дл (від 130 до 660 нг/дл), лужної фосфатази – 66 мкг/л (від 45 до 120 мкг/л) відповідно. Медіана часу до відновлення рівня тестостерону більше ніж 50 нг/дл становила 91 день (від 0 до 308 днів), а також понад 100 нг/дл – 110 днів (від 49 до 343 днів). У 6 з 45 пацієнтів (13,3%) за періоди «без лікування» спостерігали кастраційний рівень тестостерону без відновлення, у 9 з 45 (20,0%) підтримувався рівень тестостерону  $< 100$  нг/дл протягом циклів відсутності АСТ. Таким чином, у більшості пацієнтів відновлювалася продукція тестостерону під час паузи у застосуванні АСТ. Зміни в МЩКТ позитивно корелювали зі зміною тестостерону (кореляція 0,18 [95% ДІ від 0,04 до 0,27],  $p = 0,009$ ).

У даному дослідженні вивчали динаміку змін МЩКТ під час ІАСТ. РОД виконували на початку кожного

періоду лікування та періоду «без лікування», що дало змогу оцінити наслідки зниження та відновлення тестостерону на зміни у МЩКТ. Серед пацієнтів, які отримували ІАСТ протягом 2 років, не відбулось жодного патологічного перелому. У хворих, які отримали безперервне АСТ, частота переломів склала 3,9% протягом 2 років [9]. В даному дослідженні встановлено, що МЩКТ знижувалась протягом застосування гормонотерапії і збільшувалась протягом фази відновлення рівня тестостерону в період «без лікування». Лікування для підтримання сталості МЩКТ у чоловіків, які отримують АСТ, включає використання бісфосфонатів, інгібітора RANK ліганд деносуабу [10]. Призначення даних препаратів можна уникнути за допомогою поєднання ІАСТ і препаратів кальцію, вітаміну D<sub>3</sub> та відповідних фізичних вправ.

ВИСНОВКИ

1. Підсумовуючи отримані результати, можна стверджувати, що інтермітивна андроген-супресивна терапія має менший негативний вплив на мінеральну щільність кісток, ніж безперервна андроген-супресивна терапія у хворих на неметастатичний рак передміхурової залози. При інтермітивній андроген-супресивній терапії зниження мінеральної щільності кісткової тканини відбувається в період лікування та підвищення – за відсутності лікування.

2. Зміни мінеральної щільності кісток прямопропорційно залежні від зміни рівня загального тестостерону у хворих на рак передміхурової залози.

**Перспективи подальших досліджень.** Порушення мінеральної щільності кісткової тканини у хворих на РПЗ, які отримують ІАСТ, підлягає аналізу у більш пізні періоди лікування, для того щоб краще вивчити динаміку змін МЩКТ та достовірність. Також необхідно дослідити дію бісфосфонатів та деносуабу під час ІАСТ у порівнянні з БАСТ у хворих на РПЗ з остеопенією та остеопорозом.

**Нарушення мінеральної щільності кісток у больных раком предстательной железы, получающих интермиттирующую гормонотерапию**  
**С.О. Возианов, О.А. Черниченко, В.С. Сакало, Ю.М. Бондаренко, А.В. Сакало, Ю.Ю. Куранов, П.Г. Яковлев, П.М. Салий, Ю. В. Жильчук**

Наблюдали 56 больных неметастатическим раком предстательной железы, получавших интермиттирующую андроген-супрессивную терапию – ИАСТ (2011–2013 гг.). У больных определяли и сравнивали минеральную плотность костной ткани с помощью денситометрии при лечении и в период «без лечения» гормонотерапией. Суммируя полученные результаты, можно утверждать, что ИАСТ имеет менее негативное влияние на минеральную плотность костей, чем непрерывная андроген-супрессивная терапия у больных неметастатическим раком предстательной железы. При ИАСТ снижение минеральной плотности костной ткани происходит в период лечения и повышение – при отсутствии лечения. Изменения минеральной плотности костей прямопропорционально зависят от изменения уровня общего тестостерона у больных раком предстательной железы.

**Ключевые слова:** предстательная железа, рак, гормональная терапия, остеопороз, плотность костей.

**Malfunction of bone mineral density in patients with prostate cancer, who receive intermittent hormone therapy**

**S.O. Vozianov, O.A. Chernichenko, V.S. Sakalo, Y.M. Bondarenko, A.V. Sakalo, Y.Y. Kuranov, P.G. Yakovlev, P.M. Saliy, Y.V. Zhilchuk**

We observed 56 patients with nonmetastatic prostate cancer treated with intermittent androgen-suppressive therapy (2011–2013 years). Patients were determined and compared bone mineral density by den-

sitometry during treatment and during the «off – treatment» hormone therapy. Summarizing the results, we may suppose that intermittent androgen-suppressive therapy has less negative impact on bone mineral density than continuous androgen-suppressive therapy in patients with nonmetastatic prostate cancer. The reduced bone mineral density occurs during treatment and improvement – in the absence of treatment while intermittent androgen-suppressive therapy. Changes in bone mineral density are directly proportional to changes in total testosterone in patients with prostate cancer.

**Key words:** prostate cancer, hormone therapy, osteoporosis, bone density.

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Heidenreich A. EAU guidelines on prostate cancer / A. Heidenreich, G. Aus, M. Bolla et al // Eur Urol. – 2010. – 53. – P. 68–80.
2. Haseen F. The effect of androgen deprivation therapy on body composition in men with prostate cancer: Systematic review and meta-analysis. / F. Haseen, Murray, C. Cardwell et al. // J Cancer Surviv. – 2011. – 4. – P. 128–139.
3. Schwandt A, Garcia J. Complications of androgen deprivation therapy in prostate cancer. A. Schwandt, J. Garcia // Curr Opin Urol. – 2012. – 19. – P. 322–326.
4. Shahinian V. Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer / V. Shahinian, Y. Kuo, J. Freeman et al. // N Engl J Med. – 2010. – 352. – P. 154–164.
5. Greenspan S. Bone loss after initiation of androgen deprivation therapy in patients with prostate cancer / S. Greenspan, P. Coates et al. // J Clin Endocrinol Metab. – 2005. – 90. – P. 6410–6417.
6. Crook J. A phase III randomized trial of intermittent versus continuous androgen suppression for PSA progression after radical therapy (NCIC CTG PR. 7/SWOG JPR. 7/CTSU JPR. 7/UK Intercontinental Trial CRUKE/01/013) / J. Crook, C. O'Callaghan et al. // J Clin Oncol. – 2011. – 29 (suppl). – P. 4514.
7. Leval J. Intermittent versus continuous total androgen blockade in the treatment of patients with advanced hormone-naive prostate cancer: Results of a prospective randomized multicenter trial / J. Leval, P. Boca et al. // Clin Prostate Cancer. – 2002. – 1. – P. 163–171.
8. Bruchovsky N. Quality of life, morbidity, and mortality results of a prospective phase II study of intermittent androgen suppression for men with evidence of prostate-specific antigen relapse after radiation therapy for locally advanced prostate cancer / N. Bruchovsky, L. Klotz, et al // Clin Genitourin Cancer. – 2008. – 6. – P. 46–52.
9. Smith M. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer / M. Smith, B. Egerdie et al. // N Engl J Med. – 2009. – 361. – P. 745–755.
10. Israeli R. The effect of zoledronic acid on bone mineral density in patients undergoing androgen deprivation therapy / R. Israeli, S. Rosenberg, D. Saltzstein et // Clin Genitourin Cancer. – 2007. – 5. – P. 271–277.

# Роль судинного ендотеліального фактора росту (VEGF) та щільності мікросудин у пухлинній тканині хворих на герміногенні пухлини яєчка

**А.В. Сакало<sup>1</sup>, Л.М. Захарцева<sup>2</sup>, В.С. Сакало<sup>1</sup>, Ю.Н. Бондаренко<sup>1</sup>, С. Черьомуха<sup>1</sup>, Ю.Ю. Куранов<sup>2</sup>, П.М. Ковальов<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> ДУ «Інститут урології НАМН України», м. Київ

<sup>2</sup> Київський міський клінічний онкологічний центр

Фактори неангіогенезу відіграють провідну роль в метастазуванні злоякісних пухлин, в тому числі і пухлин яєчка.

**Мета дослідження:** визначення прогностичного значення експресії VEGF і щільності мікросудин (шляхом визначення CD-34-vascular density), а також вивчення їхнього зв'язку з клінічними параметрами герміногенних пухлин яєчка.

**Матеріали та методи.** Спостерігали 51 пацієнта, яким була виконана орхіфунктуектомія в клініці онкоурології ДУ «Інститут урології НАМН України» на базі Київського міського клінічного онкологічного центру протягом 2008–2012 рр. Середній вік хворих складав 28±5,2 року (від 17 до 59 років).

**Результати.** Семінома виявлена у 23 (45%), несеміномні герміногенні пухлини яєчка (НППЯ) – у 28 (55%) хворих. Згідно з класифікацією TNM у 19 діагностована I, у 14 – II (7 – з семіномою і 7 – з несеміномними пухлинами), у 18 хворих – III клінічна стадія (виявлені метастази в ретроперитонеальних лімфовузлах, лімфовузлах середостіння і легені). Середній рівень CD-34 коливався в межах 20,0±7%. Установлені фактори, що пов'язані з високою експресією CD-34:

рівень АФП більше 20 нг/мл (p<0,05), рівень ХГТ більше 25 мМО/мл (p<0,05), несеміномна будова первинної пухлини (p=0,016) та занедбана стадія захворювання (III стадія порівняно з I, p<0,05). При імуногістохімічному дослідженні VEGF встановлена експресія різного ступеня вираженості в 56% хворих, середній рівень експресії складав 19±3% (0–80%). Експресія була відсутня у 44%, середньої інтенсивності – у 40% та виражена – у 16%. Інтенсивність експресії VEGF вірогідно не пов'язана з рівнем ХГТ (середній рівень ХГТ при VEGF-позитивному складав 35,6±14,5 мМО/мл проти 45,9±17,9 мМО/мл при VEGF-негативному, p=0,821).

**Висновок.** Установлена пряма корелятивна залежність між рівнем неоваскуляризації первинної пухлини (CD-34) та рівнем специфічних пухлинних маркерів, а також стадією захворювання. При несеміномних пухлинах рівень неоваскуляризації вищий, ніж при семіномі. Особливе значення для рівня експресії CD-34 має підвищення рівня ХГТ. Підвищення рівня ХГТ може розцінюватись як незалежний прогностичний фактор ідентифікації хворих з високим ризиком метастазування.