

Литература

1. Оха У.К., Логью Дж. Рак простаты. М.: Рид Элсивер, 2009.
2. Мазо Е.Б., Григорьев М.Э., Конорев В.А. Диагностическая и прогностическая ценность маркеров костного метаболизма в мониторинге больных раком предстательной железы, получающих гормональную терапию. В сб.: Материалы 2-го Конгресса РООУ. М., 2007.
3. Беневоленская Л.И. Бисфосфонаты и остеопороз. В кн.: Руководство по остеопорозу. Под ред. Л.И. Беневоленской. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2003.
4. Russell R.G., Croucher P.I., Rogers M.J. Bisphosphonates: pharmacology, mechanisms of action and clinical uses. *Osteoporos Int* 1999;9(Suppl 2): 66—80.
5. Кушлинский Н.Е., Любимова Н.В. Бисфосфонаты в лечении метастазов рака предстательной железы в кости. В кн.: Рак предстательной железы. Под ред. Н.Е. Кушлинского, Ю.Н. Соловьева, М.Ф. Трапезникова. М.: ПАМН, 2002.
6. Body J.J., Lortholary A., Romieu G. et al. A dose-finding study of zoledronate in hypercalcemic cancer patients. *J Bone Miner Res* 1999;14(9):1557—61.
7. Lipton A., Theriault R.L., Hortobagyi G.N. et al. Pamidronate prevents skeletal complications and is effective palliative treatment in women with breast carcinoma and osteolytic bone metastases: long term follow-up of two randomized, placebo-controlled trials. *Cancer* 2000;88(5):1082—90.
8. Migliorati C.A., Siegel M.A., Elting L.S. Bisphosphonate-associated osteonecrosis: a long-term complication of bisphosphonate treatment. *Lancet Oncol* 2006;7(6):508—14.
9. Матвеев Б.П., Карякин О.Б., Матвеев В.Б. и др. Зомета в лечении больных распространенным раком предстательной железы (результаты Российского многоцентрового исследования). *Совр онкол* 2004;6(3).
10. Hillner B.E., Ingle J.N., Chlebowski R.T. et al. Update on the role of bisphosphonates and bone health issues in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2003;21(21):4042—57.
11. Brown J.E., Cook R.J., Major P. et al. Bone turnover markers as predictors of skeletal complications in prostate cancer, lung cancer, and other solid tumors. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(1): 59—69.
12. Kyle R.A., Yee G.C., Somerfield M.R. et al. Clinical practice guideline update on the role of bisphosphonates in multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2007;25(17): 2464—72.
13. Герасимов А.Н. Медицинская статистика. М.: МИА, 2007.

Анализ концентрации остазы в сыворотке крови больных раком предстательной железы

Поддержано грантом РГНФ № 08-06-00262a

М.Э. Григорьев¹, В.Б. Матвеев², В.А. Конорев¹, А.А. Аксенов³, А.Д. Рыжков²

¹Кафедра урологии ГОУ ВПО РГМУ Росздрава; ²ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН;

³кафедра онкологии ФУВ ГОУ ВПО РГМУ Росздрава, Москва

ANALYSIS OF SERUM OCTASE CONCENTRATIONS IN PATIENTS WITH PROSTATE CANCER Supported by Russian Humanitarian Research Foundation Grant № 08-06-00262a

M.E. Grigoryev¹, V.B. Matveyev², V.A. Konorev¹, A.A. Aksenov³, A.D. Ryzhkov²

¹Department of Urology, Russian State University Medical University, Russian Agency for Health Care;

²N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences;

³Department of Oncology, Russian State Medical University, Russian Agency for Health Care, Moscow

Objective: to estimate the diagnostic value of octase in patients with prostate cancer (PC) to detect whether they have metastases to the skeleton.

Subjects and methods. To examine the impact of PC on the serum level of octase, the study included 58 PC patients who had received various treatment modalities and 8 control males without PC.

Results. Higher serum octase concentrations in PC patients receiving the maximum androgenic blockade allow one to suspect metastatic progression of a tumor to the skeleton, which necessitates osteoscintigraphy in these patients.

Discussion. The findings lead to the conclusion that octase may be used in the screening of PC patients receiving antiandrogen therapy in order to predict whether there will be bone metastases.

Key words: prostate cancer, metastases to the skeleton, octase

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) — наиболее часто встречающаяся злокачественная опухоль, занимающая 2-е место среди причин смерти мужчин от рака [1]. Максимальная андрогенная блокада (МАБ) является методом выбора для лечения местно-распространенного метастатического РПЖ. Данные литературы свидетельствуют о том, что МАБ достоверно замедляет рост опухоли и увеличивает показатели выживаемости у этой категории пациентов [2—4]. В то же время появляется все больше данных о негативном влиянии МАБ на метаболизм костной ткани [5—8]. Андрогенная блокада у больных РПЖ сопровождается уменьшением костной массы, остеопорозом и, как следствие, повышенной частотой патологических переломов [9—12]. С другой стороны, важной проблемой остается ранняя диагностика метастазов в кости скелета у больных РПЖ как на этапе стадирования заболевания, так и в ходе мониторинга пациентов, перенесших МАБ и/или другие методы лечения этого заболевания [13]. Несмотря на то что остеосцинтиграфия является «золотым» стандартом в диагностике костных метастазов, она имеет достаточно низкую разрешающую способность и позволяет выявлять очаги размером >1 см [14]. Таким образом, проблема раннего выявления метастазов в костную ткань представляет определенные трудности.

В настоящее время в диагностике метастазов РПЖ в кости скелета используют количественное определение уровня концентрации щелочной фосфатазы в сыворотке крови, однако накопленный опыт позволяет говорить о низкой специфичности и чувствительности данного маркера [15, 16]. Все это диктует необходимость поиска новых, более специфичных для диагностики костных метастазов, маркеров костного метаболизма.

Анализ данных литературы показал, что перспективным является изучение костной фракции щелочной фосфатазы — остазы. Остаза синтезируется активно делящимися остеобластами. Доказана корреляция между уровнем остазы и скоростью формирования кости, эти данные подтверждаются инвазивными методами обследования — гистоморфометрией и кинетикой радиоактивного кальция в организме [17]. Повышение уровня остазы в сыворотке крови связывают с активностью процессов дифференцировки остеобластов, что имеет место в условиях ускоренного формирования кости и является характерным для костных метастазов РПЖ [18].

Целью исследования являлась оценка диагностической ценности остазы у больных РПЖ

с позиции выявления у них метастазов в кости скелета.

Материалы и методы

Исследования проводили в урологической клинике ГОУ ВПО Российского государственного медицинского университета (РГМУ) Росздрава на базе городской клинической больницы № 1 им. Н.И. Пирогова, а также на кафедре онкологии РГМУ Росздрава на базе РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН за период с 2005 по 2008 г.

С целью изучения влияния РПЖ на уровень остазы в сыворотке крови в исследование были включены 58 больных РПЖ, перенесших различные виды лечения, а также 8 мужчин контрольной группы, не имеющих РПЖ. В зависимости от стадии заболевания и вида проводимой терапии все больные были поделены на 3 группы.

Первую группу составили 30 больных РПЖ в возрасте от 55 лет до 81 года, у которых по результатам проведенного комплексного обследования не было выявлено метастазов в кости скелета. В зависимости от характера проводимой терапии больные данной группы распределены на 4 подгруппы: в 1-ю вошли 6 больных РПЖ в возрасте от 55 до 80 лет, которые на момент определения уровня концентрации остазы не получали какой-либо противоопухолевой терапии. Вторую подгруппу составили 14 больных РПЖ в возрасте от 55 лет до 81 года, которым проводили адъювантную или неoadъювантную МАБ. Третью и четвертую подгруппы составили соответственно 5 пациентов в возрасте от 49 до 65 лет, подвергшихся радикальной простатэктомии (РПЭ), и 5 больных в возрасте от 67 до 79 лет, перенесших дистанционную лучевую терапию (ДЛТ), не получающие МАБ на момент определения у них уровня концентрации остазы в сыворотке крови.

Вторая группа была сформирована из 28 больных РПЖ в возрасте от 55 до 74 лет, у которых на момент скрининга уже были диагностированы метастазы в кости скелета. Данная группа была поделена на 3 подгруппы в зависимости от вида проводимого противоопухолевого лечения. Первую подгруппу составили 10 пациентов с РПЖ в возрасте от 50 до 86 лет, получающих терапию МАБ. Во 2-ю подгруппу вошли 3 больных в возрасте от 59 до 67 лет, перенесших РПЭ, которые на момент определения уровня концентрации остазы не получали МАБ. В 3-ю подгруппу были включены 15 больных в возрасте от 62 до 77 лет, прошедших курс ДЛТ и также не получавших МАБ.

Третью — контрольную — группу составили 8 мужчин в возрасте от 52 до 77 лет, не имеющих по данным проведенного комплексного обследования РПЖ.

Определение остазы в сыворотке крови проводили на иммуноанализаторе ACCESS™ фирмы «Beckman Coulter» с применением тест-системы Access Ostasa этой же фирмы. Необходимо отметить, что определение уровней концентрации остазы выполняли в одной лаборатории с использованием одного и того же набора, а нормальными считались значения от 15 до 41,3 ЕД/мл.

Результаты

Полученные результаты обследования больных РПЖ и здоровых мужчин контрольной группы представлены в табл. 1.

Как видно из данных табл. 1, у 30 больных 1-й группы, не имеющих костных метастазов РПЖ, уровни концентрации остазы в среднем составили $23,8 \pm 8,7$ ЕД/мл. При этом у 6 (20%) пациентов с РПЖ, не получающих противоопухолевого лечения, уровень концентрации остазы в среднем был равен $23,3 \pm 3,7$ ЕД/мл, в то время как у 5 (16,6%) больных РПЖ, подвергшихся РПЭ, и у 5 (16,6%) перенесших ДЛТ средние уровни концентрации остазы были $23,5 \pm 3,1$ и $22,9 \pm 8,7$ ЕД/мл соответственно. Иными словами, достоверных различий уровней концентрации остазы в данной группе пациентов получено не было, что позволяет сделать вывод об отсутствии влияния вида проводимой терапии РПЖ на изменение уровня концентрации данного маркера.

Необходимо отметить, что в группе из 30 больных РПЖ, не имеющих данных, подтверждающих наличие костных метастазов, средний уровень концентрации остазы был выше у 14 (46,6%) пациентов, которым на момент обследования проводили МАБ. Диапазон значений концентрации остазы у этих больных составил от 8,66 до 48,39 (в среднем $25,4 \pm 11,7$) ЕД/мл. Это связано с тем, что у 2 (6,6%) пациентов данной подгруппы уровень концентрации остазы был повышен и составил 43,25 и 48,39 ЕД/мл соответственно. Полученные результаты послужили основанием для повторного выполнения этим больным остеосцинтиграфии, выявившей у 1 пациента (уровень

концентрации остазы 48,39 ЕД/мл) очага гиперфиксации препарата в L_{II} (при рентгенологическом обследовании этого больного обнаружена метастатическая прогрессия РПЖ). В результате выполненной второму больному (уровень концентрации остазы 43,25 ЕД/мл) остеосцинтиграфии данные о наличии у него очагов гиперфиксации препарата в костях скелета не подтвердились. Это, на наш взгляд, может быть связано с недостаточными изменениями в костной ткани и как следствие — с отрицательными данными остеосцинтиграфии.

Анализ результатов обследования 28 больных 2-й группы, у которых на момент включения в данное исследование по результатам проведенной остеосцинтиграфии уже были диагностированы метастазы РПЖ в кости скелета, показал, что средний уровень концентрации остазы в сыворотке крови у них был равен 24,8 ЕД/мл, что статистически достоверно не отличалось от показателей в 1-й группе больных РПЖ и являлось нормальным значением. При этом у 9 (32,1%) пациентов, перенесших РПЭ, уровень концентрации остазы в среднем составил $22,11 \pm 4,8$ ЕД/мл, в то время как у 4 (14,2%) больных, которым в качестве лечения РПЖ была выполнена ДЛТ, средние уровни концентрации данного маркера были $30,5 \pm 5,1$ ЕД/мл.

Однако следует отметить, что наиболее высокие уровни концентрации остазы в сыворотке крови выявлены у 15 (53,5%) больных 2-й группы, получающих МАБ. Подробные результаты обследования этих больных представлены в табл. 2.

Диапазон значений уровня концентрации остазы в сыворотке крови у этих больных составил от 10,28 до 150,77 (в среднем $55,5 \pm 52,2$) ЕД/мл. При этом показатели остазы $>41,3$ ЕД/мл (верхняя граница нормы) отмечены у больных РПЖ с множественными очагами гиперфиксации препарата (по данным остеосцинтиграфии). У больных с выявленными единичными очагами, нуждающихся в дополнительном обследовании

Таблица 1. Уровни остазы в сыворотке крови больных РПЖ и мужчин контрольной группы

Стадия РПЖ	Число больных	Вид терапии	Остаза (ЕД/мл)
T1—4N0—1M0	6	Нет	$23,3 \pm 3,7$
	14	МАБ	$25,4 \pm 11,6$
	5	РПЭ	$23,5 \pm 3,1$
	5	ДЛТ	$22,9 \pm 8,7$
T1—4N0—1M1	15	МАБ	$55,5 \pm 52,2$
	9	РПЭ	$22,1 \pm 4,8$
	4	ДЛТ	$30,5 \pm 13,5$
Нет	8	Нет	$26,6 \pm 8,6$

Таблица 2. Результаты обследования 15 больных РПЖ

Стадия TNM	Сумма баллов по шкале Глисона	ПСА до лечения, нг/мл	МАБ, нг/мл	МПКТ	Число очагов МТС	Остаза 15—41,3 ЕД/мл
T2bN1M1	8	28	4	-2,5	1	17,66
T3bN0M1	7	68	6	-2,6	>15	65,38
T4N1M1	7	120,3	18	-2,8	>20	150,77
T4N1M1	6	70	20	-2,9	>20	147,91
T3bN1M1	7	184,3	4	-1,8	>20	80,45
T4N1M1	8	241,5	5	-2,1	>20	98,4
T4N1M1	9	256,7	4	-2,7	>20	148,86
T2bN0M1	6	67,2	8	-1,7	1	20,33
T2aN1M1	7	62,1	17	-2,6	2	10,28
T4N1M1	6	6091	14	-3,1	>20	97,83
T4N1M1	7	180	22	-3	>20	49,97
T3bN1M1	6	742,26	9	-2,1	>20	55,57
T2bN1M1	7	36	4	-1,1	2	17,3
T3bN1M1	9	22,5	5	-1,7	2	15,59
T3aN1M1	7	69	6	-2,2	1	16,76

Примечание. ПСА — простатический специфический антиген, МПКТ — минеральная плотность костной ткани, МТС — метастазы.

(компьютерная, магнитно-резонансная томография), показатели данного маркера не всегда превышали верхнюю границу нормы.

Немаловажное значение имеет то, что в сыворотке крови 8 мужчин контрольной группы средние уровни концентрации остазы составили $26,6 \pm 8,6$ ЕД/мл, что статистически достоверно не отличалось от результатов обследования больных РПЖ без метастазов в кости скелета.

Обсуждение

Таким образом, полученные нами данные позволяют сделать вывод о возможности использования остазы в скрининге больных РПЖ, получающих антиандрогенную терапию, с позиции прогноза костных метастазов.

Иными словами, повышение уровня концентрации остазы в сыворотке крови у больных РПЖ, получающих МАБ, позволяет заподозрить метастатическую прогрессию опухоли в кости скелета, что диктует необходимость выполнения этим пациентам остеосцинтиграфии. Отсутствие статистически достоверных результатов в других группах больных

РПЖ может быть связано с малым числом пациентов в группах. Следовательно, использование остазы в мониторинге больных РПЖ позволяет избирательно подходить к назначению остеосцинтиграфии, что имеет несомненную практическую и экономическую значимость.

Необходимо отметить, что нормальные уровни концентрации остазы в сыворотке крови больных РПЖ с единичными метастатическими очагами в костях скелета могут быть обусловлены низкой опухолевой активностью (холодный очаг) в костной ткани. Это обстоятельство в известной мере может быть положено в основу не только диагностики метастазов РПЖ в кости скелета, но и осуществление мониторинга больных с позиции оценки эффективности проводимой терапии костных метастазов (МАБ, лучевая терапия, бисфосфонаты). Тем не менее для подтверждения вышесказанного требуется проведение отдельного исследования с участием достаточного с точки зрения статистической обработки числа пациентов.

Литература

1. Greenlee R.T., Hill-Harmon M.B., Murray T., Thun M. Cancer statistics, 2001. CA Cancer J Clin 2001;51:15—36.
2. Бухаркин Б.В. Современные методы лечения местнораспространенного и диссеминированного рака предстательной железы. Дис. ... докт. мед. наук. М., 1995.
3. Клиническая онкоурология. Под ред. Б.П. Матвеева. М.: Вердана, 2003. с. 547—87.
4. Fowler J.E., Bigler S.A., White P.C., Duncan W.L. Hormone therapy for locally advanced prostate cancer. J Urol 2002;168:546—9.
5. Bruder J.M., Welch M.D. Prevalence of osteopenia and osteoporosis by central and peripheral bone mineral density in men with prostate cancer during androgen deprivation [abstract]. J Bone Miner Res 2002;17:411.
6. Coates P.S., Wagner J., Ribich J., Trump D.L., Nelson J.B., Greenspan S.L. Acute androgen deprivation causes early rapid bone loss: a longitudinal study [abstract]. J Bone Miner Res 2002;17:155.
7. Mittan D., Lee S., Miller E. et al. Bone loss following hypogonadism in men with prostate cancer treated with GnRH analogs. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:3656—61.
8. Preston D.M., Torrens J.I., Harding P. et al. Androgen deprivation in men with prostate cancer is associated with an increased rate of bone loss. Prostate Cancer Prostatic Dis 2002;5:304—10.
9. Hatano T., Oishi Y., Furuta A. et al. Incidence of bone fracture in patients receiving luteinizing hormone-releasing hormone agonists for prostate cancer. BJU Int 2000;86:449—52.
10. Modi S., Wood L., Siminoski K. et al. A comparison of prevalence of osteoporosis and vertebral fractures in men with prostate cancer on various androgen deprivation therapies: preliminary report [abstract]. Proc Am Soc Clin Oncol 2001;20(Suppl B):167.
11. Melton L.J., Alotman K.I., Khosla S. et al. Fracture risk following bilateral orchiectomy. J Urol 2003;169:1747—50.
12. Oefelein M., Richevitti V., Conrad W. et al. Skeletal fracture associated with androgen suppression induced osteoporosis: the clinical incidence and risk factors for patients with prostate cancer. J Urol 2001;166:1724—8.
13. Sundkvist G.M., Algren L., Lilja B., Mattson S. Quantitative bone scintigraphy in prostatic carcinoma — long-term response to treatment. Nuklearmedizin 1993;32(5):231—5.
14. Koizumi M. Bone scintigraphy in oncology. Tokyo: Mediculture, 2000.
15. Насонов Е.Л., Скрипникова И.А., Насонова В.А. Проблемы остеопороза в ревматологии. М., 1997.
16. Chambers A.F., Groom A.C., MacDonald I.C. Dissemination and growth of cancer cells in metastatic sites. Nat Rev Cancer 2002;2(8):563—72.
17. Bettica P., Moro L. Biochemical markers of bone metabolism in the assessment of osteoporosis. JIFCC 1995;7(1):16—22.
18. Withold W., Degenhardt S., Castelli D. et al. Monitoring of osteoblast activity with an immunoradiometric assay for determination of bone alkaline phosphatase mass concentration in patients receiving renal transplant. Clinica Chimica Acta 1994;225:137—46.

Гормональная терапия препаратом лейпрорелин (Люкрин-депо®) у больных раком предстательной железы

И.Г. Русаков, Б.Я. Алексеев, К.М. Нюшко

МНИОИ им. П.А. Герцена

HORMONAL THERAPY WITH LEUPRORELIN (LUCRIN-DEPOT®) IN PATIENTS WITH PROSTATE CANCER

I.G. Rusakov, B.Ya. Alekseyev, K.M. Nyushko
P.A. Herzen Moscow Research Institute of Oncology

Leuproprelin acetate (Lucrin-depot) is an efficacious and safe luteinizing hormone-releasing hormone analogue, the efficiency of which has been proven in a number of large clinical studies. The agent exhibits a sustained release, is easy-to-use and well-tolerated, and causes minimal side effects. Lucrin-depot may be recommended for use as alone and in combination with other hormonal agents in patients with prostate cancer if androgenic deprivation is indicated.

Key words: prostate cancer, luteinizing hormone-releasing hormone agonists, Lucrin-depot

Рак предстательной железы (РПЖ) является актуальной проблемой современной онкологии, а также одним из наиболее распространенных онкологических заболеваний у мужчин. Ежегодно в мире регистрируют более 550 000 новых случаев РПЖ. Именно с этим связан тот факт, что диагностике и лечению данной патологии в последнее время уделяется все больше внимания как за рубежом,

так и в Российской Федерации. Наиболее высокие показатели заболеваемости РПЖ отмечены в США, Канаде и ряде стран Европы, где он выходит на 1-е место в структуре онкологической патологии. Так, по данным Национального института рака (National Cancer Institute) США в период с 1986 по 1992 г. показатель заболеваемости РПЖ для белых американцев вырос на 108%, для чернокожих — на 102% [1].