

Костный обмен при местно-распространенном и диссеминированном раке предстательной железы

Ю.Л. Демидко, Б.Д. Абутаева, А.З. Винаров, Е.А. Безруков

Урологическая клиника ММА им. И.М. Сеченова

BONE METABOLISM IN LOCALLY ADVANCED AND DISSEMINATED PROSTATE CANCER

U.L. Demidko, B.D. Abutaeva, A.Z. Vinarov, E.A. Bezrukov

Urology clinic, Moscow Medical Academy named after I.M. Sechenov

To determine features of the bone metabolism, 65 patients with prostate cancer (PC) were examined. Locally advanced process is determined in 41 patients, disseminated counterpart — in 24 patients. To specify the level of bone metabolism, the level of the osteoporosis markers — osteocalcin and β -cross-laps was measured. The markers level determines activity of the bone metabolism: osteocalcin shows the level of synthesis, β -cross-laps — resorption intensity.

In locally advanced PC, a significant positive correlation between resorption marker and the patients age is observed.

An increase in the value of the marker of bone synthesis and time of treatment after surgical castration in patients with locally advanced process is observed.

Thus, increase of the bone metabolism is revealed, reliably associated with the age changes and the treatment features in patients with locally advanced PC. The same changes accompany metastatic cancer progression. Based on these observations, the one can conclude, that the bone metabolism alterations in patients with locally advanced and disseminated PC are pathologic and can be measured fairly.

Bisphosphonates use, especially those of the last generation (zoledronic acid) is not only justified but is indicated in the locally advanced cancer to prevent progression of the pathologic bone metabolism caused by age and intense hormonal therapy. It will reduce a probability of the expansion of the tumor process into the bones and disease progression.

In disseminated PC, decrease in the pathologic bone metabolism will also allow to hamper disease progression and reduce the probability of the pathologic manifestations of the skeleton lesion.

Удельный вес местно-распространенного и диссеминированного рака предстательной железы (РПЖ) составляет до 60,8% [1, 2]. Показатель запущенности (IV стадия) равен 22,2%.

Кости являются мишенью для метастазов РПЖ. Частота метастазирования в кости достигает 60% [3]. Патологические процессы в скелете во многом определяют течение, эффективность лечения и исход заболевания. Наряду с этим костная система подвергается возрастным изменениям на протяжении жизни каждого человека. Совокупность физиологических и патологических процессов костной ткани является одной из составляющих клинической картины при РПЖ [4–6].

Таким образом, у больных РПЖ влияние на состояние костей оказывают различные факторы.

Для определения особенностей костного метаболизма были обследованы 65 больных РПЖ. У 41 из них установлен местно-распространенный, а у 24 — диссеминированный процесс. Помимо общепринятых методов обследования для уточнения состояния костного обмена определяли уровень маркеров остеопороза — остеокальцина и β -cross-laps. Уровень маркеров позволяет определить интенсивность костного метаболизма: остеокальцин отражает уровень синтетических процессов, а β -cross-laps — интенсивность резорбции.

Средний возраст в описываемой группе составил $67,5 \pm 7,06$ года. По этому показателю больные с

местно-распространенным процессом ($67,6 \pm 6,7$ года) значимо ($p=0,5$) не отличались от пациентов с диссеминацией РПЖ ($67,2 \pm 7,7$ года).

Уровень маркеров резорбции β -cross-laps в группе больных местно-распространенным РПЖ составил $0,59 \pm 0,3$ нг/мл, а при диссеминированном — $0,86 \pm 0,8$ нг/мл (норма $< 0,3$ нг/мл). Несмотря на различие средних показателей, значимой разницы между группами не выявлено ($p=0,063$).

При сравнении показателя костеобразования — остеокальцина — его уровень при отсутствии метастазов был $24,7 \pm 12,4$ нг/мл, а при их наличии — $34,0 \pm 33$ нг/мл ($p=0,055$; норма $< 26,3$ нг/мл).

С учетом полученных данных следует уточнить факторы, влияющие на костный метаболизм у больных РПЖ.

Снижение минеральной плотности кости начинается в возрасте 45–50 лет, однако риск остеопороза значимо увеличивается с 65 лет. Следовательно, возраст 65 лет и старше учитывается как предиктор переломов костей. Развитие РПЖ происходит у мужчин пожилого и старшего возраста.

Для уточнения влияния возраста мы сравнили уровни маркеров резорбции (рис. 1) и костеобразования (рис. 2) у больных РПЖ с костными метастазами и без них, так как данные маркеры служат индикаторами интенсивности костного обмена.

Как при местно-распространенном, так и при диссеминированном РПЖ отмечен рост показателя с возрастом. В отсутствие доказанного метастатического поражения костей коэффициент корреляции составил ($R=0,63$, $p=0,01$). Следует отметить, что изменения показателя β -cross-laps, которые развиваются с возрастом, были более выражены в группе больных РПЖ без метастатического поражения костной ткани. Столь выраженную корреляцию между маркером резорбции и возрастом у больных местно-распространенным РПЖ можно объяснить процессом развития опухоли и «подготовкой» к распространению в кости. При наличии опухолевого поражения костей корреляция между уровнем резорбции и возрастом также была положительной ($R=0,115$, $p=0,65$), но не значимой. При обнаружении метастазов влияние возраста менее выражено в группе.

Уровень маркера костеобразования у больных РПЖ без метастазов с возрастом повышается — $R=0,28$ ($p=0,014$), при наличии метастазов также отмечено повышение маркера с возрастом — $R=0,276$ ($p=0,26$). При сопоставлении с резким возрастанием уровня резорбции у больных местно-распространенным раком можно говорить о более выраженном процессе остеопороза. У больных с метастатическими изменениями костей, по-видимому, идет процесс реакции костной ткани на ее опухолевое поражение.

Гормональная терапия занимает важное место в лечении больных местно-распространенным РПЖ и является основным методом лечения при обнаружении костных метастазов. Наряду с подавлением продукции андрогенов и блокадой их взаимодействия с предстательной железой достигается торможение опухолевого процесса и регрессия клинической симптоматики.

Побочные эффекты гормональной терапии связаны также с подавлением синтеза андрогенов и предотвращением их взаимодействия с органами-мишенями. Это ослабление либидо и потенции, гинекомастия, приливы. Помимо вышеуказанных признаков обнаружены и другие. Так, по данным метаанализа, выявлено, что агонисты гонадотропного релизинг-гормона (ЛГ-РГ) и другие виды андрогенной блокады способствуют остеопорозу. По аналогии с развитием остеопороза у женщин в климактерии развитие подобных изменений у мужчин, получающих терапию антиандрогенами, весьма вероятно. Через 48 нед гормональной терапии минеральная плотность костной ткани поясничного отдела позвоночника снижается в среднем на 8,5% [4].

На рис. 3 и 4 сопоставлены уровни маркеров резорбции и костеобразования в зависимости от продолжительности гормональной терапии, основой которой была медикаментозная или хирургическая кастрация.

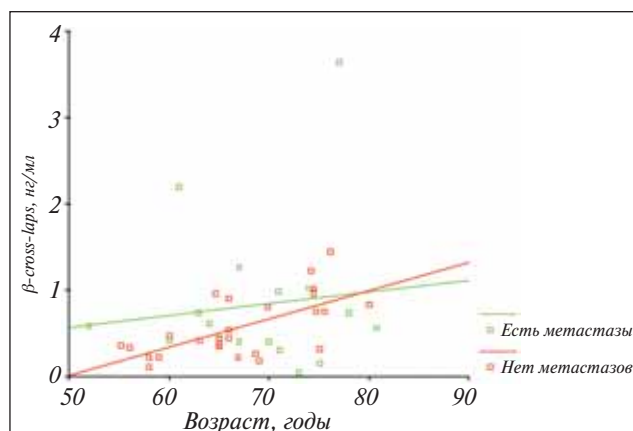


Рис. 1. Уровень β -cross-laps и возраст больных местно-распространенным и диссеминированным РПЖ

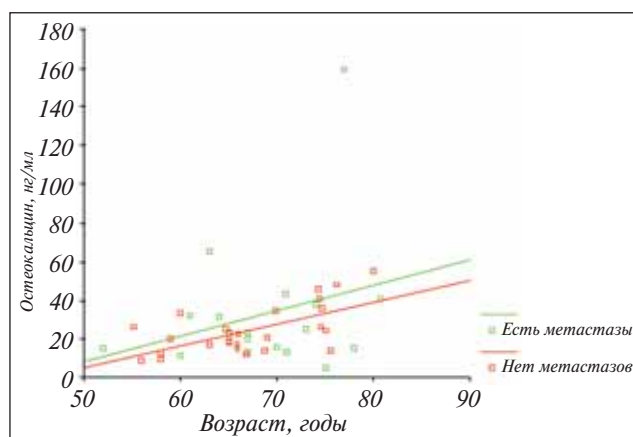


Рис. 2. Уровень остеокальцина и возраст больных местно-распространенным и диссеминированным РПЖ

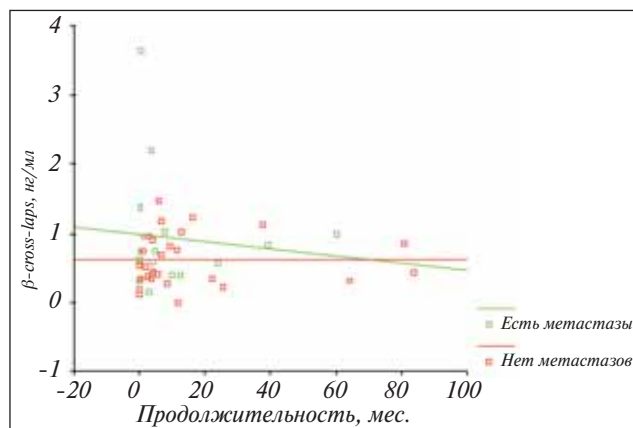


Рис. 3. Уровень β -cross-laps и время лечения больных местно-распространенным и диссеминированным РПЖ

В группе больных местно-распространенным РПЖ, которые получали гормональное лечение, связи между уровнем β -cross-laps и продолжительностью лечения установлено не было ($R=0,007$, $p=0,97$). При диссеминированном про-

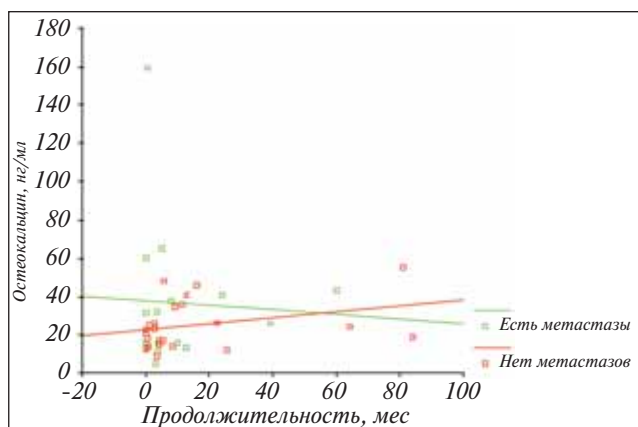


Рис. 4. Уровень остеокальцина и время лечения больных местно-распространенным и диссеминированным РПЖ

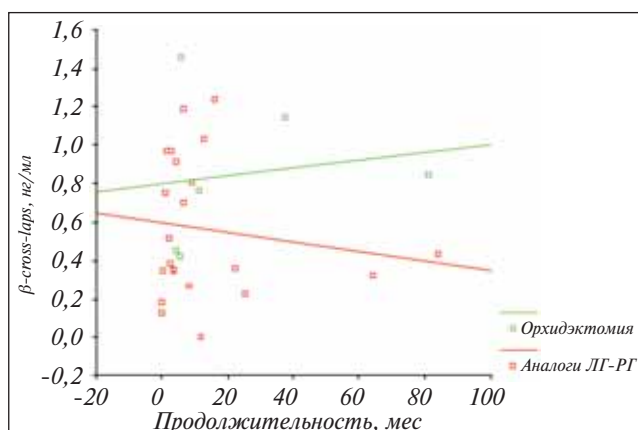


Рис. 5. Уровень β -cross-laps и вид лечения больных местно-распространенным РПЖ

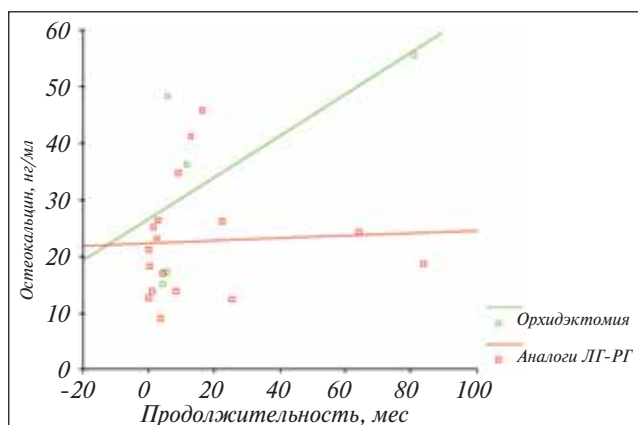


Рис. 6. Уровень остеокальцина и вид лечения больных местно-распространенным РПЖ

пессе получена отрицательная корреляция, также статистически незначимая ($R=-0,101$, $p=0,708$). Длительность лечения не оказывала влияния на уровень костной резорбции в описываемых нами группах больных.

При сопоставлении показателя маркера костеобразования (остеокальцина) и длительности лечения у больных местно-распространенным РПЖ отмечена зависимость возрастания показателя от времени лечения, однако значимости не выявлено ($R=0,309$, $p=0,151$). При анализе у больных диссеминированным РПЖ наблюдалась тенденция к снижению уровня остеокальцина, также незначимая ($R=-0,052$, $p=0,847$).

Для уточнения влияния лечения мы сопоставили вид андрогенной депривации и выраженность показателей костного обмена у больных местно-распространенным и диссеминированным РПЖ (рис. 5–8). Из 41 больного местно-распространенным РПЖ 24 получали аналоги ЛГ-РГ, 9 выполнена орхидэктомия, у 8 применяли другие виды лечения. Из 24 пациентов при диссеминированном РПЖ 14 получали аналоги ЛГ-РГ, 8 выполнена хирургическая кастрация, у 2 применяли другие виды лечения.

При сравнении уровня маркера костной резорбции (β -cross-laps) в группе больных местно-распространенным РПЖ, которым выполнена орхидэктомия и проведено лечение аналогами ЛГ-РГ, установлен рост показателя резорбции со временем после хирургической кастрации ($R=0,153$, $p=0,772$). На фоне применения аналогов ЛГ-РГ отмечено снижение показателя резорбции костной ткани в зависимости от продолжительности лечения ($R=-0,146$, $p=0,516$). Как в первой, так и во второй группах значимости показателей в зависимости от длительности лечения выявлено не было.

Что касается показателя костеобразования (остеокальцин), отмечено его повышение со временем после хирургической кастрации у больных местно-распространенным РПЖ ($R=0,677$, $p=0,209$). Это увеличение приближается к значимому и сигнализирует об интенсивности синтетических процессов в костной ткани. На фоне применения аналогов ЛГ-РГ изменений уровня остеокальцина не зафиксировано ($R=0,051$, $p=0,845$).

Хирургическая кастрация у больных местно-распространенным РПЖ приводит к более выраженному повышению костного обмена с преобладанием уровня остеокальцина. Средний срок наблюдения за этими пациентами составил 48 мес. В процессе применения аналогов ЛГ-РГ в течение 12 мес не получено признаков повышения костного обмена. Большая разница во времени наблюдения не позволяет сравнить клинические проявления разновидностей костного метаболизма, однако различное влияние на скелет хирургической кастрации и применения аналогов ЛГ-РГ у больных местно-распространенным РПЖ можно с уверенностью констатировать.

Использование аналогов ЛГ-РГ у больных диссеминированным РПЖ с течением времени вызыва-

ло незначимое снижение уровня маркера резорбции костной ткани ($R=-0,233$, $p=0,56$). После орхидэктомии отмечено незначимое возрастание β -cross-laps с течением времени ($R=0,499$, $p=0,314$).

Уровень остеокальцина больных диссеминированным РПЖ, получающих аналоги ЛГ-РГ, со временем снижался ($R=-0,220$, $p=0,569$). При орхидэктомии отмечен незначимый рост показателя ($R=0,310$, $p=0,55$). Срок наблюдения за пациентами составил в среднем 9 и 13 мес соответственно.

Еще одним фактором, влияющим на метаболизм кости, может быть течение опухолевого процесса в предстательной железе. К настоящему времени установлено, что злокачественные клетки опухоли предстательной железы способны продуцировать факторы, стимулирующие образование кровеносных сосудов в растущем опухолевом узле.

Это также связано с веществами, которые продуцируют опухолевые клетки солидных опухолей, в частности предстательной железы, например белок, ассоциированный с паратиреоидным гормоном. Это вещество активирует остеокласты и тем самым вызывает резорбцию кости. При этом происходит высвобождение интерлейкина-6, трансформирующего фактора роста Р и других факторов, которые не только привлекают опухолевые клетки в костную ткань, но и стимулируют их рост и пролиферацию [6].

На сегодняшний день единственным доступным методом контроля эффективности лечения РПЖ является определение уровня простатического специфического антигена (ПСА). На рис. 9 и 10 представлена зависимость этого показателя и маркеров костной резорбции и синтеза.

У больных с местным распространением опухолевого процесса обнаружена отрицательная корреляция между уровнем ПСА и β -cross-laps ($R=-0,86$, $p=0,689$). При наличии опухолевого поражения костей зависимость была положительной и значимой ($R=0,89$, $p=0,001$). Таким образом, при диссеминированном РПЖ прогрессирование опухолевого процесса сопровождается усилением разрушения костной ткани.

Уровень остеокальцина не имел значимой связи с показателем ПСА ($R=-0,234$, $p=0,35$). При этом на фоне метастазов отмечена сильная значимая корреляция ($R=0,919$, $p=0,001$). Таким образом, нами не установлено увеличения интенсивности костного метаболизма при повышении уровня ПСА у больных местно-распространенным РПЖ. При прогрессировании диссеминированного РПЖ можно говорить о выраженном увеличении костного обмена по сравнению как со стабилизацией опухолевого процесса, так и с прогрессированием у больных местно-распространенным РПЖ.

Еще 10 лет назад считалось, что действие лекарств, останавливающих развитие остеопороза, направлено только на замедление резорбции. Испыта-

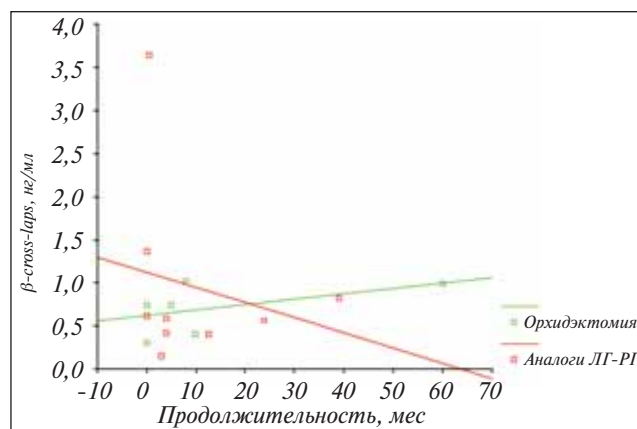


Рис. 7. Уровень β -cross-laps и вид лечения больных диссеминированным РПЖ

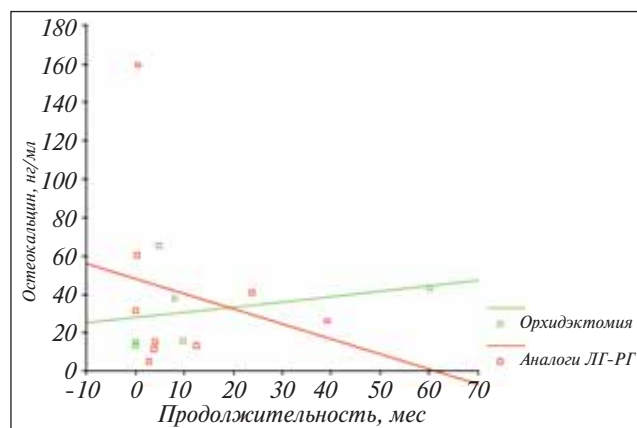


Рис. 8. Уровень остеокальцина и вид лечения больных диссеминированным РПЖ

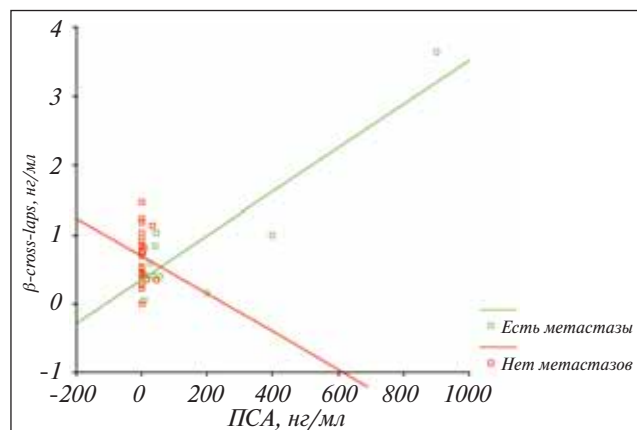


Рис. 9. Уровень ПСА и β -cross-laps у больных местно-распространенным и диссеминированным РПЖ

ния одного из подобных препаратов (бисфосфонатов) показали, что он действительно приостанавливает процесс истончения костей. Бисфосфонаты прочно связываются с их минеральными компонентами и препятствуют разрушающему действию остеокла-

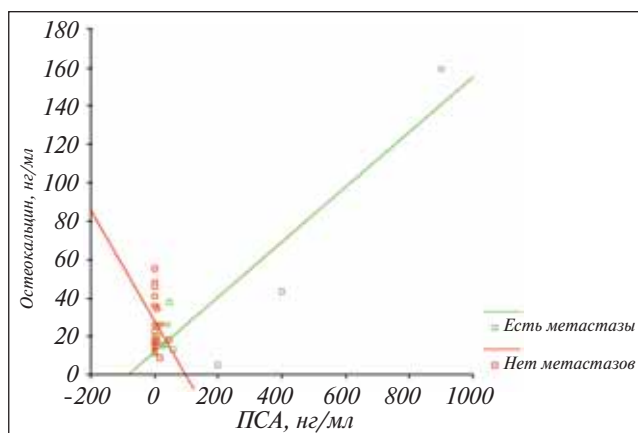


Рис. 10. Уровень ПСА и остеокальцина у больных местно-распространенным и диссеминированным РПЖ

стов. Как только остеокласт прикрепляется к поверхности кости, бисфосфонаты проникают внутрь клетки и запускают процесс ее саморазрушения.

Анализируя изменения костного обмена у больных местно-распространенным и диссеминированным РПЖ и зависимость их от возраста, продолжительности и вида лечения, а также от стабилизации и прогрессирования опухолевого процесса, можно сделать следующие выводы. При местно-распространенном РПЖ наблюдается значимая положительная корреляция между уровнем маркера резорбции и возрастом больных ($R=0,63$, $p=0,01$).

Отмечено повышение уровня остеокальцина и времени лечения после хирургической кастрации у

больных с местно-распространенным опухолевым процессом ($R=0,677$, $p=0,209$).

При прогрессировании метастатического РПЖ зафиксировано значимое повышение маркеров резорбции (β -cross-laps) ($R=0,89$, $p=0,001$) и синтеза (остеокальцина) ($R=0,919$, $p=0,001$).

Таким образом, выявлено увеличение уровня костного обмена, достоверно связанного с возрастными изменениями и особенностями лечения, у больных местно-распространенным РПЖ. Такие же изменения сопровождают прогрессирование метастатического рака. На основании этих наблюдений можно прийти к заключению, что изменения костного метаболизма у больных местно-распространенным и диссеминированным РПЖ являются патологическими и могут быть объективно измерены.

Применение бисфосфонатов, особенно последнего поколения (золедроновой кислоты), не только оправдано, но и показано при местно-распространенном РПЖ с целью предотвращения прогрессирования патологического костного обмена, обусловленного возрастом и усиленного гормональной терапией. Это позволит снизить вероятность распространения опухолевого процесса в кости и прогрессирования болезни.

При диссеминированном РПЖ снижение уровня патологического костного обмена позволит также затормозить прогрессирование заболевания и сократить вероятность патологических проявлений поражения скелета.

Литература

1. Trapeznikov N.N., Aksel E.M. Cancer incidence and mortality in Russia and CIS in 1998. M., N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center; 2000;5:274–83.
2. Black R.J., Bray F., Ferlay J., Parkin D.M. Cancer incidence and mortality in the European Union: cancer registry data and estimates of national incidence for 1990. Eur J Cancer 1997;33(7):1075–107.
3. Galasko C.S. Skeletal metastases. Clin Orthop Relat Res 1986;(210):18–30.
4. Sharifi N., Dahut W.L., Steinberg S.M. et al. A retrospective study of the time to clinical endpoints for advanced prostate cancer. BJU Int 2005;96(7):985–9.
5. Jackson J.A., Riggs M.W., Spiekerman A.M. Testosterone deficiency as a risk factor for hip fractures in men: a case-control study. Am J Med Sci 1992;304(1):4–8.
6. Константинова М.М. Новые поддерживающие средства (противоворотные, бисфосфонаты, колониестимулирующие факторы), применяемые в онкологии. В кн.: Лекции по фундаментальной и клинической онкологии. Под ред. В.М. Моисеенко, А.Ф. Урманчеевой, К.П. Хансона. С.-Пб., ООО «Издательство Н-Л»; 2004.

ВНИМАНИЕ!

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

В Издательском доме «АБВ-пресс» вышла книга:
«ЛАПАРОСКОПИЧЕСКАЯ ХИРУРГИЯ В ОНКОУРОЛОГИИ»
 под редакцией проф. В.Б. Матвеева и докт. мед. наук Б.Я. Алексеева

В книге описаны методики лапароскопических вмешательств при различных онкоурологических заболеваниях. Рассмотрены общие вопросы лапароскопической хирургии, анестезиологического и инструментального обеспечения операций, показания и противопоказания к их выполнению. Представлены непосредственные и отдаленные результаты лапароскопических операций в сравнении с результатами операций, выполненных открытым доступом. Богатый иллюстративный материал наглядно демонстрирует этапы выполнения операций.

Книга адресована онкоурологам, урологам, хирургам, анестезиологам, а также студентам медицинских вузов.

Стоимость книги — 1000 руб., с почтовыми расходами — 1100 руб.

Книгу можно заказать в Издательском доме «АБВ-пресс»:
 109 443 а/я 35 000 «АБВ-пресс»

Тел.: (495) 252 96 19

E-mail: abv@abvpress.ru

Сайт: www.netoncology.ru

