

Б. П. Матвеев, Т. В. Свиридова, Б. В. Бухаркин,
О. Б. Карякин, А. А. Атаев

ЛЕЧЕНИЕ ПРЕПАРАТОМ ДЕКАПЕПТИЛ-ДЕПО РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

НИИ клинической онкологии, Медицинский радиологический научный
центр РАМН (Обнинск)

Гормональное лечение распространенного рака предстательной железы основано на снижении уровня андрогенов плазмы крови. В основном с этой целью применяют эстрогены, вызывающие у 40% больных различные осложнения, часть из которых заканчивается летально, хирургическую кастрацию и появившуюся в 80-х годах химическую, или медикаментозную, кастрацию.

В 1977 г. С. Auclair и соавт. [1] сообщили, что ежедневное введение аналогов релизинг-лютеинизирующих гормонов (LHRH) приводило к снижению концентрации лютеинизирующего гормона и тестостерона в плазме. В результате этого исследования и последовавших за ним публикаций получены доказательства потенциальной возможности аналогов LHRH стать на практике вполне приемлемой альтернативой орхиэктомии при лечении распространенного рака предстательной железы. Данный метод получил распространение после того, как его терапевтический эффект был оценен и признан сравнимым с таковым при орхиэктомии. Хотя орхиэктомия и оказывает положительный паллиативный эффект у 70—80% пациентов, является нетяжелым хирургическим вмешательством, но она не лишена недостатков. По-видимому, орхиэктомия нецелесообразна у 20—30% больных, опухоль которых не является гормонозависимой, так как она не принесет облегчения. Кроме того, она тяжело переносится больными, особенно не очень старыми пациентами, нанося им психологическую травму. Все эти факторы делают использование аналогов LHRH приемлемым методом лечения.

После введения аналого LHRH постоянным действием на рецепторы гипофиза первоначально вызывают усиление секреции последнего и выработку лютеинизирующего гормона и тестостерона, являющуюся характерной ответной реакцией, известной клиницистам как феномен «вспышки». В конечном итоге из-за постоянного стимулирования наступают снижение чувствительности рецепторов гипофиза, уменьшение продукции лютеинизирующего гормона и падение содержания тестостерона до посткастрационного уровня. Это явление обратимое. Примерно через 3 нед после прекращения действия аналогов LHRH функция гипофиза, концентрация лютеинизирующего гормона и тестостерона восстанавливаются. Метод нашел применение и как своеобразный лечебно-диагностический тест для определения пациентов с гормононезависимой опухолью предстательной железы. Начальная терапия аналогами LHRH в течение 3 мес позволяет сделать вывод о гормональной нечувствительности опухоли по ответной клинической реакции. У больных с хорошей реакцией на данный вид лечения есть все основания в последующем произвести орхиэктомию. Препятствием к широкому внедрению данного метода лечения служили трудности введения препарата. Для достижения медикаментозной

Таблица 1. Название препарата и его изготовители

Принятое название	Коммерческое название	Изготовитель
Buserelin	Suprefact (noc 766)	Behringwerke
Leuprolid	Carcinil	Abbott
D-Trp ⁶ -LHRH	Decapeptyl	Ferring
Goserelin	Zoladex	ICI
Nafarelin	(RS 94991)	Syntex
Leuprolelin acetate	Enantone Monats-Depot	Takega Fm6x «Medica»

кастрации были необходимы ежедневные подкожные инъекции препарата или многократные — 6 раз в сутки — впрыскивания в нос аналогов натуральных LHRH, что было обременительно для больных и не создавало равномерного снижения концентрации лютеинизирующего гормона и тестостерона в плазме.

С 1983 г. появились длительно действующие депо-формы аналогов LHRH или гонадорелинов. Ежемесячное внутримышечное введение гарантирует надежность «химической» кастрации: уже через 3 нед наступает снижение уровня тестостерона в плазме до посткастрационных норм. Последующие (через каждые 28 дней) введения препарата стабильно удерживают нужный уровень тестостерона в течение 1,5—3 лет наблюдения.

Депо-формы гонадорелинов выпускают несколько фирм-изготовителей (табл. 1).

Фирма «Ferring» (Германия, г. Киль) разработала и предложила для клинического применения гонадорелин декапептил-депо для паллиативного лечения распространенных форм рака предстательной железы. В натуральном декапептиде аминокислота глицин, стоящая в 6-й позиции, заменена триптофаном. Синтезирован трипторелин (декапептил — фирменное название). Для получения депо-формы этого препарата трипторелин помещен в биологически распадающиеся полилактидгликолевые микрокапсулы в суспензионной среде. Введенные внутримышечно капсулы постепенно рассасываются, и активное вещество препарата трипторелин равномерно всасывается в кровь.

В 1985 г. фирма сообщила о первых клинических результатах применения декапептил-депо [Parmar H. S., 1985]. По данным литературы [2—5, 7], применение депо-форм декапептила в паллиативном лечении распространенных форм рака предстательной железы после 3—6 мес лечения дало следующие показатели: у 50—60% больных — полная или частичная регрессия, у 25—30% — стабилизация и у 20% — прогрессирование опухоли.

Материалы и методы. С сентября 1990 г. по май 1992 г. в урологических отделениях ОНЦ и Медицинского радиологического научного центра РАМН находились на лечении 21 ранее нелеченный больной распространенным раком предстательной железы.

Возраст больных — от 53 до 71 года (средний возраст — 61 год). Распределение больных проводили по системе TNM Международного противоракового комитета 1988 г. у 16 больных опухоль соответствовала T₄, у 5 T₂—3. У 20 больных имелись метастазы в костях: у 11 из них были также метастазы в регионарных лимфатических узлах, у 2 — в лимфатических узлах шеи, у 1 больного — и в легких.

У всех больных имелось гистологическое подтверждение диагноза: 12 — аденокарцинома, 4 — аденокарцинома и криброзный рак, 1 — солидно-трабекулярный рак, 4 — недифференцированный рак.



Рис. 1. Содержание тестостерона в плазме крови больных, получавших декапептил-депо. По оси абсцисс — время наблюдения, мес; по оси ординат — уровень тестостерона в крови.

Основные жалобы больных: дизурические явления разной степени выраженности (16), боли, связанные с метастазированием в кости (15; 9 из них для купирования болей принимали наркотические препараты). У 13 больных перечисленные жалобы сочетались. У всех больных получено согласие на лечение, проведенное строго по про-

Таблица 2. Оценка состояния первичной опухоли после лечения

Показатель	Число больных	
	абс.	%
Полная регрессия	3	
Частичная регрессия	3	28,6
Стабилизация	6	28,6
Прогрессирование	9	42,8
Всего...	21	100

Таблица 3. Оценка состояния метастазов опухоли в кости после лечения

Показатель	Число больных	
	абс.	%
Полная регрессия	1	
Частичная регрессия	2	14,3
Стабилизация	10	47,6
Прогрессирование	7	33,3
Нет поражения	1	4,8
Всего...	21	100

токолу и состоявшее в регулярных, через каждые 28 дней, внутримышечных инъекций декапептил-депо, расфасованном в специальном шприце. Через 3 и 10 мес больным проводили контрольное стационарное обследование.

Для объективной оценки эффекта лечения использовали динамику размеров предстательной железы, определяемых при пальпаторном ректальном исследовании и результаты ультразвукового иссле-

Таблица 4. Оценка состояния метастазов в регионарных лимфатических узлах после лечения

Показатель	Число больных	
	абс.	%
Полная регрессия	3	
Частичная регрессия	2	23,8
Стабилизация	3	14,3
Прогрессирование	3	14,3
Нет поражения	10	47,6
Всего...	21	100

Таблица 5. Общая оценка состояния больных после лечения

Показатель	Число больных	
	абс.	%
Полная регрессия	0	0
Частичная регрессия	2	9,5
Стабилизация	10	47,6
Прогрессирование	9	42,9
Всего...	21	100

дования. Оценка состояния метастазов в костях осуществляли при сцинтиграфии скелета и рентгенографии костей. Степень регрессии метастазов в лимфатических узлах определяли с помощью ультразвукового исследования и прямой нижней лимфографии. Для уточнения состояния метастазов в легких применяли рентгенологические методы исследования. Из биохимических исследований использовали показатель активности кислой и щелочной фосфатазы, а также уровень лютеинизирующего гормона и тестостерона плазмы.

Результаты и обсуждение. Через 1—2 мес лечения все больные отметили улучшение состояния: уменьшились боли в костях, дизурические явления, улучшились аппетит, сон.

У всех больных наблюдалось снижение концентрации тестостерона плазмы (рис. 1).

При анализе показателей концентрации лютеинизирующего гормона установлено, что ее средние значения составили до лечения 10,84 МЕ/мл, через 3 мес — 8,1 МЕ/мл и через 10 мес — 5,53 МЕ/мл. Таким образом, уровень лютеинизирующего гормона плазмы крови у этой группы больных снижался.

К концу лечения декапептил-депо мы провели оценку эффективности, согласно «Новым рекомендациям ВОЗ по стандартизации оценки результатов лечения онкологических больных» (1978) (табл. 2—5).

При суммировании объективного ответа на лечение всех опухолевых образований (местно и метастазов) у каждого больного была получена общая оценка состояния больных, принимавших декапептил-депо (см. табл. 5).

Положительный эффект проявлялся уже на 3-м месяце и нарастал к 10-му месяцу лечения. Однако у 9 больных наступило прогрессирование заболевания. У 5 из них лечение пришлось прекратить, так как на 7-м (2 больных), 8-м (2 больных) и 9-м (1 больной) месяцах было выявлено прогрессирование опухоли и метастазов

в костях у 2, прогрессирование метастазов в костях и регионарных лимфатических узлах — у 2, прогрессирование рака предстательной железы местно, метастазов в костях, лимфатических узлах и в легких — у 1 больного. Исследование этих больных через 3 мес лечения выявило стабилизацию у 3 больных и частичную регрессию — у 2. У 4 больных выявлено прогрессирование на 10-м месяце лечения декапептил-депо. У 9 больных с прогрессированием заболевания постоянно оставались повышенными показатели кислой простатической и щелочной фосфатаз. У 2 (9,5%) больных в первые 2 нед лечения наступило усиление дизурии вплоть до острой задержки мочи, разрешившейся катетеризацией мочевого пузыря. У 1 больного (4,8%) усилились боли в костях.

Выводы. При нелеченном распространенном раке предстательной железы внутримышечные инъекции декапептил-депо через каждые 28 дней снижают концентрации лютеинизирующего гормона, тестостерона и стойко удерживают их на посткастрационном уровне в течение 10 мес проведенного лечения.

Лечение декапептил-депо в указанном режиме позволило получить частичную регрессию в 9,5%, стабилизацию в 47,6% случаев. Прогрессирование наступило у 42,9% больных. Препараты из группы аналогов LHRH в форме депо должны найти применение для лечения этого крайне тяжелого контингента больных как альтернатива все еще широко используемой орхиэктомии и для определения чувствительности больных к гормональному лечению.

ЛИТЕРАТУРА

1. Auclair C. et al. // Biochem., Biophys. Res. Commun. — 1977. — N 76. — P. 855—862.
2. Botto H. et al. // Therapeutique. — 1986. — N 2. — P. 10.
3. Wenderoth U. et al. // Akt. Urol. — 1986. — N 17. — P. 320—323.
4. Labrie F. et al. // Lancet. — 1986. — N 4. — P. 48—49.
5. Mathe O. et al. // Bull. Cancer (Paris). — 1986. — N 73. — P. 31—35.
6. Parmar H. et al. // Lancet. — 1985. — N 30. — P. 1201—1206.
7. Papandopoulos I. et al. // Akt. Urol. — 1986. — N 17. — P. 315—319.

Поступила 16.12.93

© Коллектив авторов, 1994
УДК 616.352-006.6-08

В. И. Кныш, Г. В. Голдобенко, Ю. М. Тимофеев

ЛЕЧЕНИЕ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА АНАЛЬНОГО КАНАЛА

НИИ клинической онкологии

Плоскоклеточный рак анального канала — редкая форма аноректальных опухолей [11—13, 15]. По материалам ВОНЦ АМН СССР (1952—1988 г.), плоскоклеточный рак анального канала составляет $4,9 \pm 0,4\%$ от числа всех злокачественных опухолей прямой кишки.

Однако среди злокачественных опухолей анального канала плоскоклеточный рак является самой частой гистологической формой и составляет $47,2 \pm 2,6\%$.

При лечении плоскоклеточного рака анального канала традиционно применяются два метода — хирургический и лучевой. Многие как отечественные, так и зарубежные авторы единственным радикальным методом лечения этого заболевания считают брюшно-промежностную экстирпацию прямой кишки [2, 3, 4, 5, 10], которая позволяет радикально удалять пораженные опухолью ткани и лимфоузлы, что особенно важно при больших местно-распространенных опухолях.

Однако высокая частота рецидивов после чисто хирургического лечения плоскоклеточного рака анального канала, калечащий характер операции заставляют рассматривать альтернативные методы лечения, необходимость применения лучевой и химической терапии. Некоторые авторы считают, что плоскоклеточный рак анального канала по радиочувствительности может быть приравнен к раку кожи, раку шейки матки; методом выбора при его лечении должна быть только лучевая терапия, а чисто хирургический метод лечения необходимо полностью исключить во всех случаях плоскоклеточного рака анального канала [6, 9, 11, 12, 13]. В последние годы меняется стратегия лечения плоскоклеточного рака анального канала. Если раньше единственным радикальным методом лечения большинством авторов считался хирургический — экстирпация прямой кишки, — то сейчас предпочтение отдается менее агрессивным методам: лучевой, химиолучевой терапии и др. [8].

Однако чисто лучевая терапия не всегда дает хорошие отдаленные результаты, особенно при локализации опухоли в зоне зубчатой линии и выше. Возможности лучевой терапии ограничены толерантностью тканей анальной зоны. Так, по данным различных авторов, 5-летняя выживаемость у больных плоскоклеточным раком анального канала, получивших только лучевую терапию, составила 28,5—33% [7, 14].

В Онкологическом центре отдали дань и чисто хирургическому, и чисто лучевому методу лечения плоскоклеточного рака анального канала. К сожалению, больше рандомизированные исследования для сопоставления различных методов лечения плоскоклеточного рака анального канала невозможны из-за редкости этого заболевания. Однако нами были сопоставлены три практически одинаковые группы: а) 42 больных, которым проведено самостоятельное лучевое лечение в СОД от 55 до 100 Гр, разброс лучевых доз объяснялся не только различными методиками лучевого лечения, но и неодинаковой толерантностью здоровых тканей к лучевому воздействию; б) 45 больных, которым произведена только брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки без комбинации с лучевым лечением; в) 45 больных, получивших терморрадиотерапию. Сопоставление указанных трех групп по стадиям заболевания показало, что эти группы были практически идентичны по степени распространенности опухолевого процесса.