

УДК 616.65 - 006.46 - 08 : 613.6 - 057.5 (571.62 - 21)

В.Э.А. Рознер<sup>1</sup>, Л.И. Турина<sup>2</sup>, А.И. Зеленый<sup>1</sup>, О.П. Скоробогатова<sup>3</sup>

## **СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА РОЛИ КОМБИНИРОВАННОЙ АНДРОГЕННОЙ БЛОКАДЫ И РАЗЛИЧНЫХ ЛИНИЙ МЕТОДИК МОНОТЕРАПИИ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У РАБОТНИКОВ ПРОМЫШЛЕННЫХ ПРЕДПРИЯТИЙ г. КОМСОМОЛЬСКА-НА-АМУРЕ**

*Городская больница №2<sup>1</sup>, 681008, ул. Культурная, 5,  
тел.: 8-(4217)-22-29-29; 8-(4217)-22-72-20, г. Комсомольск-на-Амуре;*

*Приморский Краевой онкологический диспансер<sup>2</sup>,  
ул. Русская, 59/63, тел.: 8-(4232)-32-63-41, г. Владивосток;*

*Городская больница №7<sup>3</sup>, 681013, ул. Педрие, 12,  
тел.: (42172)-4-46-03, 8-(4217)-24-61-98, г. Комсомольск-на-Амуре*

Большинство эпидемиологических исследований конца XX и начала XXI в. убедительно свидетельствуют о нарастании частоты рака предстательной железы (РПЖ) преимущественно в высокоразвитых индустриальных странах [1]. В России это относится к городам, где функционируют крупные промышленные предприятия, особенно оборонного значения, с вредными и опасными условиями труда. Это относится и к г. Комсомольску-на-Амуре Хабаровского края, где сосредоточено множество заводов, относящихся ранее к сфере оборонной промышленности и тяжелой индустрии. Здесь и формируются группы факторов риска по различным заболеваниям, в том числе и раку предстательной железы, где на первое место выходит возраст. Ведь, начиная с 50 лет, частота этого вида злокачественных заболеваний у мужчин нарастает лавинообразно, достигая пика к 70 г. В последние годы отмечается исключительно быстрый рост заболевания РПЖ, достигающий в среднем 3% в год, что позволяет прогнозировать удвоение числа регистрируемых случаев к 2030 г. В структуре онкологических заболеваний в ряде стран РПЖ выходит на 2 место в мире после рака легких, а в США — на 1 место. Вместе с тем смертность от рака предстательной железы среди прочих онкологических заболеваний занимает 2 место после рака легких [2].

Все это диктует необходимость внедрения новых результативных методик лечения данного заболевания.

Одной из самых первых линий лечения РПЖ явилось применение женских половых гормонов-эстрогенов, в частности, синестрола по 3,0 или эстрадурина по 160-320 мг каждые 28 дн. внутримышечно. На первом этапе это давало хороший терапевтический эффект, но уже скоро из-за массы тяжелых побочных явлений и токсических проявлений (поражение печени, интоксикация, гинекомастия) пришлось почти полностью отказаться от них в качестве монотерапии при РПЖ [3].

Вторая линия лечения состояла в назначении агонистов релизинг-гормонов (ЛГРГ). К ним относятся золадекс (гозерелин) и диферелин (трипторелин) — золадекс 3,6 мг и диферелин 3,75 мг внутримышечно каждые 28 дн. Этим достигалась так называемая медикаментозная кастрация [4]. Однако даже после наступления эффекта медикаментозной кастрации надпочечники продолжают экскретировать андростерон и дегидроандростерон, которые метаболизируются в тестостерон в периферических тканях и предстательной железе. Таким образом, после кастрации в организме мужчины могут оставаться некоторые количества тестостерона, который вырабатывается надпочечниками и остаточной секрецией яичек.

Третья линия терапии РПЖ подразумевает проведение хирургической кастрации — двусторонней орхидэктомии, которая по той же причине, что и медицинская кастрация, не решает всей проблемы.

Наконец, четвертая линия методики лечения РПЖ состоит в комбинированном применении медикаментозной или хирургической кастрации в сочетании с приемом стероидных препаратов (андрокур-депо) 300 мг 1 раз в 2 нед. внутримышечно или нестероидных (флутамид 250 мг 3 раза в день, касодекс (бикалутамид) 50-150 мг курсами под контролем уровня простатоспецифического антигена (ПСА).

Комбинация медикаментозной или хирургической кастрации в сочетании с антиандрогенами блокирует действие андрогенов, вырабатываемых как в яичках, так и в надпочечниках.

В связи с этим на сегодняшний день эта методика является доминирующей при лечении РПЖ и носит название максимальной андрогенной блокады (МАБ). Обоснование применения комбинированной терапии представлено на рис. 1 (по Б.П. Матвееву, Онкоцентр РАМН, г. Москва).

### Материалы и методы

Проведена сравнительная оценка 176 пациентов с РПЖ в возрасте от 56 до 82 лет, которые, начиная с 1998 г., подвергались различным методам лечения РПЖ. Распределение по возрасту представлено следующим образом: 50-60 лет — 3 пациента (1,7%); 71-80 лет — 39 пациентов (22,1%); 61-70 лет — 132 пациента (75,1%); 81 г. и старше — 2 пациента (1,1%); 23 пациента (13,06%) работали на Комсомольском-на-Амуре производственном объединении им. Гагарина (КНААПО); 46 (26,13%) — на Комсомольском-на-Амуре нефтеперерабатывающем заводе (КНПЗ); 53 (30,11%) — на заводе «Амурметалл», 54 пациента (30,07%) — на Амурском судостроительном заводе (АСЗ).

Основные производственные вредности в цехах, где работали заболевшие (выделены в соответствии с Приказом от 16 августа 2004 г. №83 МЗ и соизвещения об утверждении перечней вредных и опасных производственных факторов и работ ... и порядка проведения обследований):

1. Производственный шум (код вредности 1.3.5.) — 33 работающих (18,6%).

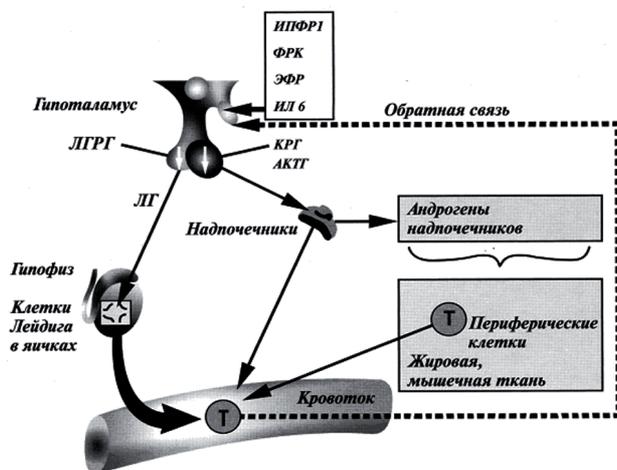


Рис. 1. Обоснование применения комбинированной терапии: кастрация+антиандроген. АКТГ — аденокортикотропный гормон; КРГ — кортикотропин рилизинг-гормон; ЭФР — эпидермальный фактор роста; ИПФР 1 — инсулиноподобный фактор роста 1; ИЛ 6 — интерлейкин 6; ФРК — фактор роста кератиноцитов; Т — тестостерон

### Резюме

Нами изучены существующие методики лечения рака предстательной железы со сравнительным анализом различных линий их применения. Приведены обоснования применения комбинированной терапии (по Б.П. Матвееву) с акцентом на нарастание частоты развития рака предстательной железы у работников промышленных предприятий г. Комсомольска-на-Амуре, где и формируются группы факторов риска.

Представлена оценка результатов лечения и кумулятивная выживаемость пациентов за 5 лет.

**Ключевые слова:** рак, предстательная железа, выживаемость.

V.E.A. Rosner, L.I. Gurina, A.I. Zelenyi,  
O.P. Skorobogatova

### COMPARATIVE EVALUATION OF A COMBINED ANDROGENIC BLOCKADE OF DIFFERENT LINES AND TECHNIQUES FOR MONOTHERAPY IN PATIENTS WITH CANCER OF THE PROSTATE

City Hospital № 2, Komsomolsk-on-Amur;  
Public health institute «Regional Oncology Center»,  
Vladivostok; City Hospital № 7, Komsomolsk-on-Amur

### Summary

We have studied the existing methods of treatment of prostate cancer by comparative analysis of various lines of their application. We justify the use of combination therapy (by B.P. Matveev), with an emphasis on increasing the frequency of development of prostate cancer in workers of industrial enterprises in the city of Komsomolsk-on-Amur, where group of risk factors were determined.

An evaluation of treatment outcomes and cumulative survival rate of patients was over 5 years.

**Key words:** cancer, prostate gland, survival.

2. Общее охлаждение (код вредности 3.8.1) — 29 работающих (16,4%).

3. Сварочные аэрозоли (код вредности 1.1.4.8) — 37 работающих (21,0%).

4. Электромагнитные поля (код вредности 3.2.2) — 22 работающих (12,4%).

5. СВЧ-поле (код вредности 3.2) — 13 работающих (7,3%).

6. Соли тяжелых металлов (код вредности 1.2.30.) — 21 работающий (11,8%).

7. Галогены (код вредности 1.2.8) — 10 работающих (5,6%).

8. Нефтепродукты (код вредности 1.3.5) — 7 работающих (3,8%).

9. Ионизирующие излучения (код вредности 3.1) — 4 работающих (3,1%).

Стадийность заболевания у пациентов варьировала с  $T_2N_0M_0$  — 38 чел. (22%),  $T_3N_0M_0$  — 116 чел. (66%),  $T_3NXM_1$  — 22 чел. (12%).

По уровню простатоспецифического антигена (ПСА) до лечения больные распределились следующим образом:

- от 0 до 4,5 нг/мл — 12 чел. (6,8%);

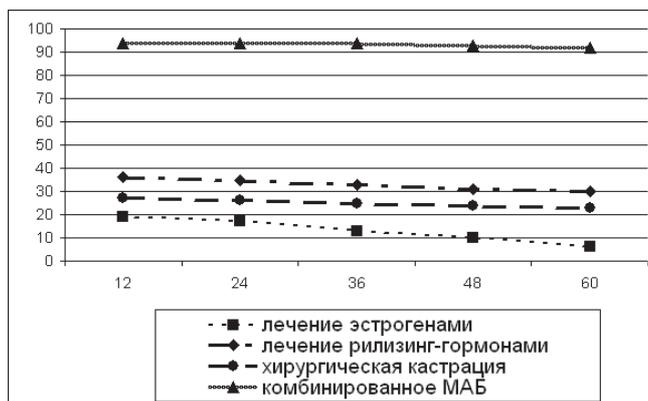


Рис. 2. Показатели кумулятивной выживаемости пациентов с РПЖ (2003-2007 гг.)

- от 4,5 до 8 н/г/мл — 47 чел. (26,7%);
- от 9,0 до 15 н/г/мл — 64 чел. (36,4%);
- свыше 15 н/г/мл — 53 чел. (30,1%).

По методикам проведения андрогенной блокады получены следующие данные:

- 1) первая линия — лечение эстрогенами — 19 пациентов (10,8%);
- 2) вторая линия — применение агонистов рилизинг-гормонов (ЛРГГ) — 36 пациентов (20,5%);
- 3) третья линия — хирургическая кастрация — 27 пациентов (15,3%);
- 4) четвертая линия — комбинированное лечение (максимальная андрогенная блокада — МАБ) — 94 пациента (53,4%).

### Результаты исследования

В качестве сравнительной оценки результатов лечения РПЖ с целью достижения андрогенной блокады взята кумулятивная выживаемость пациентов за 5 лет. Общая выживаемость в 2007 г. составила 151 чел. (85,8%), умерло 25 чел. (14,3%). В зависимости от линии лечения РПЖ с целью создания уровня андрогенной блокады, 5-летняя выживаемость представлена следующим образом:

- первая линия — 6 чел. (31,57%);
- вторая линия — 30 чел. (83,3%);
- третья линия — 19 чел. (70,3%);
- четвертая линия — 92 чел. (97,87%).

Показатель выживаемости больных с РПЖ по срокам наблюдения (мес.) представлен на рис. 2.

### Заключение

Данные о 5-летней выживаемости больных раком предстательной железы демонстрируют значительное преимущество комбинированного лечения (антиандрогены + рилизинг-гормоны) по сравнению с другими линиями монотерапии. В ходе проведения мета-анализа РСТСГ выявлена тенденция к улучшению показателей выживаемости у пациентов, получавших комбинированную терапию, по сравнению с пациентами, перенесшими только кастрацию. Результаты лечения не зависели от возраста, стадии заболевания. Известно лишь, что ПСА снизилось у них до 38,6 против 79,4%. В то же время использование комбинированной МАБ при РПЖ остается спорным, неоднозначным вопросом. Хотя терапия несте-

роидными гормонами и улучшает общую выживаемость по сравнению с кастрацией, однако не следует забывать и о побочных действиях препаратов и влиянии их на качество жизни пациентов.

Все это требует внедрения новых линий терапии РПЖ, которые привели бы к улучшению качества жизни и продлению активного долголетия у этой группы больных.

Что касается факторов риска у выявленной группы больных, работающих в цехах с вредными и опасными условиями труда, главенствующим из них является возраст, который, как объективный фактор, занимает 1 место в ряду факторов риска развития РПЖ. Отмечено, что 75,1% пациентов, работающих на промышленных предприятиях, заболели в возрасте 50-60 лет и старше. Профессиональные факторы риска нашли свое подтверждение и составляют от 18 до 3% случаев.

Несомненно, дальнейшее изучение факторов риска развития рака простаты у категории больных с присутствующими у них профессиональными вредностями на промышленном производстве может дать ключ к созданию новой уникальной скрининговой системы обследования и комплексному подходу с учетом специфики их работы при лечении данной патологии.

### Л и т е р а т у р а

1. Переверзев А.С., Коган М.И. Рак простаты. - М., 2004. - С. 173-176.
2. Дедов И.И., Калинин С.Ю. Возрастной андрогенный профиль у мужчин. - М., 2006. - С. 152-158.
3. Аль-Шукри С.Х. Опухоли мочеполовых органов. - СПб., 2000. - С. 17-29.
4. Матвеев Б.П. Рак предстательной железы. - М., 1999. - С. 121-139.
5. Заридзе Д.Г. Эпидемиология рака простаты // Актуальные вопросы лечения онкоурологических заболеваний. - М., 1999.
6. Турина Л.И., Писарева Л.Ф., Русаков И.Г. Эпидемиологические особенности злокачественных новообразований предстательной железы в регионе Сибири и Дальнего Востока. - Томск, 2005.
7. Prostate Cancer Trialist's Colaborative Group Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer an overview of the randomized trials // Lancet. - 2000. - 355 p.
8. Samson D.J., Seidenfeld J., Schmitt V. et al. Systematic review and meta-analisis of monotherapy compared with combined androgen blockade for patients with advanced prostate carcinoma // Cancer. - 2002. - Vol. 95. - P. 361-376.
9. Klotz L. Combined androgen blockade in prostate cancer meta-analises and associated issued // BJU Int. - 2001. - Vol. 87. - P. 805-813.

**Координаты для связи с авторами:** Рознер Владимир Эдди Адольфович — врач-уролог Городской больницы №2, тел.: 8-(4217)-22-18-81, e-mail:Adolf\_roz@mail.ru; Турина Людмила Ивановна — доктор мед. наук, зам. гл. врача по мед. части, тел.: 8-(4232)-32-63-41; Зеленый Александр Иванович — врач-уролог Городской больницы №2, тел.: 8-(4217)-22-18-81; Скоробогатова Ольга Павловна — врач-уролог Городской больницы №7, тел.: 8-(4217)-27-91-75.

