

КОМБИНИРОВАННАЯ ГОРМОНОТЕРАПИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.

Тухташева Висола Фармоновна,

Джахангиров Фарход Набиевич,

Захидова Лола Тишаевна,

Саидходжаева Дилфуза Мир-Тахировна

Академия наук Республики Узбекистан Институт Химии растительных веществ

им.акад.С.Ю.Юнусова

e-mail: Visolaft @ mail.ru

Рак предстательной железы относится к числу наиболее тяжелых и часто встречающихся онкологических заболеваний. Среди причин смерти от злокачественных заболеваний рак предстательной железы во многих странах занимает второе-третье места.

Этиология данного заболевания окончательно не выяснена. Однако большинство исследователей приходят к заключению, что возникновение рака предстательной железы обусловлено нарушением эндокринной регуляции баланса половых гормонов, связанных с изменениями в гипоталамо-гипофизарной системе при качественных сдвигах гормонообразования в надпочечниках и яичка

Гормонотерапия в настоящее время является наиболее перспективным методом лечения данной патологии по сравнению с другими (хирургический, лучевой, химиотерапевтический), особенно при наличии местного процесса с распространением за пределы железы (стадия С по системе Американской урологической ассоциации) и лечения метастазов (стадия D). В первом случае на фоне гормонотерапии возможно проведение простатэктомии. Во втором основной целью является устранение влияния мужских гормонов, стимулирующих рост и размножение клеток эпителия предстательной железы

Гормональное лечение возможно при любой стадии рака простаты, как изолированно, так и вместе с радикальными подходами.

Ведущий механизм лечебного эндокринного воздействия при раке простаты — снижение уровня тестостерона в клетках железы за счёт уменьшения его продукции яичками или блокадой его проникновения внутрь клеток.

В качестве гормонального воздействия на разных этапах развития простатической карциномы в разных комбинациях можно использовать операцию и пять групп гормональных препаратов.

При простатической карциноме «золотой стандарт» эндокринного воздействия, с которым сравнивают все лекарственные методики, и одновременно самый «древний» — удаление обоих яичек или **двусторонняя орхидэктомия**. Пугающая пациентов операция одна из самых простых и самых результативных — снижение уровня тестостерона начинается уже во время хирургического вмешательства и через 12 часов в крови концентрация уже минимальна

Антагонисты ЛГРГ лишены синдрома вспышки, поскольку включаются в работу уже в гипофизе головного мозга, по эффективности не уступают другим методикам кастрации. Препарат дегареликс вводится только раз в месяц, но обладает неприятными побочными эффектами, самый частый из которых — сильная боль при подкожном введении.

Существенная роль в современных схемах гормонотерапии при раке предстательной железы отводится препаратам с антиандрогенной активностью (антагонисты андрогеновых рецепторов). В настоящее время различают андрогены со стероидной (ципротерона ацетат, мегестрола ацетат) и нестероидной структурой (флутамид, бикалутамид, нилутамид). Препараты с нестероидной структурой отличаются более легкой переносимостью и меньшим количеством побочных эффектов.

Антиандрогены на поверхности раковой клетки связываются с рецептором, не допуская тестостерон внутрь, опосредовано снижая и выброс ЛГРГ. Представлены тремя нестероидными препаратами — бикалутамидом, нилутамидом и флутамидом, и тремя стероидами, из которых

клиническое значение имеет только ципротерон. Различия в строении лекарств не влияют на эффективность, в отличие от спектра побочных реакций. Как правило, используются вместе с агонистами ЛГРГ или после хирургической кастрации, но не исключается и монотерапия. Лечение многолетнее и ежедневное, оптимальная суточная доза набирается за несколько приемов.

Антагонисты гонадотропин-высвобождающего гормона (GnRH) — это лекарства, останавливающие выработку тестостерона.

Эстрогены были первыми лекарствами в линейке эндокринного воздействия, точка их приложения — блокировка выработки ЛГ и ФСГ, что мешает выработке тестостерона. Эффект эстрогенов сравним с последствиями всех вариантов кастрации, но «первую скрипку» в эстрогенотерапии играет побочное повреждение сердечно-сосудистой системы, что переместило их во вторую линию терапевтического воздействия. Как оказалось, обременительные ежедневные внутримышечные инъекции диэтилstilбэстрола вредят сердцу и сосудам меньше более удобных таблеток.

К препаратам второго ряда отнесён **аминоглютетимид**, снижающий уровень выработки андрогенов надпочечниками, и требующий обязательного дополнительного приёма глюкокортикоидов для уменьшения побочных эффектов, самое опасное из которых — надпочечниковая недостаточность.

Эстрогенотерапия невозможна при заболеваниях сердца и сосудов. Исключается применение только одних антиэстрогенов при первичном раннем раке предстательной железы, поскольку существуют менее токсичные методики.

Большинство реакций обусловлено снижением выработки половых гормонов, все препараты вызывают:

- импотенцию (эректильную дисфункцию)
- снижение полового влечения (либидо)
- нарушение жирового обмена с исходом в избыточный вес
- дисгормональный остеопороз
- приливы и увеличение молочных (грудных) желез — гинекомастию.

Однако даже при монотерапии антиандрогены оказывают хорошее терапевтическое действие. Согласно источникам, уровень эффективности различных препаратов этой группы при применении их в виде монотерапии выглядит следующим образом: частичная регрессия опухоли — 20-78% пациентов, стабилизация процесса — 16-43%, прогрессирование заболевания — 2-20%. При комбинировании антиандрогенов с хирургической и медикаментозной кастрацией частичная регрессия отмечалась у 40-80% пациентов, стабилизация процесса — у 16-53%, прогрессирование — у 1-16%.

Стандартным и общепризнанным методом терапии у данного контингента больных до недавнего времени являлась ДЛТ в комбинации с ГТ, позволяющая добиться полного излечения у 40 % больных. ГТ в монорежиме остается аллиативным методом терапии, не позволяющим достигать полного излечения пациента. Как правило, данный метод терапии рекомендуют пациентам с небольшой ожидаемой продолжительностью жизни и наличием противопоказаний к проведению радикального лечения.

Ряд крупных рандомизированных исследований продемонстрировал неоспоримые преимущества комбинированной терапии с использованием ГТ и ДЛТ. Так, некоторыми исследованиями продемонстрировано преимущество комбинированной терапии в отношении увеличения частоты объективных ответов на терапию, снижения риска развития отдаленных метастазов, увеличения показателей безрецидивной выживаемости (БРВ) и выживаемости без прогрессирования. Кроме того, в ряде рандомизированных протоколов показано увеличение показателей общей выживаемости (ОВ) при проведении комбинированного гормонотерапевтического лечения больных местно-распространенным РПЖ, особенно в группе пациентов с низкодифференцированными опухолями.

Преимущество комбинированной терапии было отмечено в четырех больших контролируемых исследованиях. Они показали, что именно комбинированная схема лечения приводит к увеличению продолжительности жизни как при локализованных, так и при распространенных стадиях болезни.

Комбинированная гормонотерапия приводит к увеличению продолжительности жизни как при локализованных, так и при распространенных стадиях болезни

В первом из упомянутых исследований анализировалась эффективность предоперационной комбинированной гормонотерапии (сочетание флутамида и агониста ЛГ-РГ). При этом частота резектабельных форм опухоли возросла с 50 до 78%.

Выводы

Несмотря на то, что на сегодняшний день существует множество современных методов лечения аденомы и рака простаты, лечение этого заболевания остается проблематичным. Причина в том, что найденные методы имеют как достоинства, так и ряд отрицательных последствий. Из изученных методов ясно, что сегодня метод, который, как считается, имеет мало побочных эффектов, представляет собой комбинированную гормональную терапию.

Литература

1. Kirby R.S., Christmas T.J., Brawer M.K. / Treatment of localized prostatecancer: radical prostatectomy and radiation therapy. In: Prostate Cancer//Mosby, London, 2001.
2. Матвеев Б. П. Лечение диссеминированного рака предстательной железы: опыт онкологического научного центра РАМН. Симпозиум «Современные подходы к лечению онкоурологических заболеваний». Тез. док. 1998.Справочник по онкологии под ред. Н. Н. Трапезникова и И. В. Поддубной. 4-е изд., 1996.
3. Schroder F.H., Hugosson J., Roobol M.J. et al. / Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study// N Engl J Med; 2009; 360
4. Seidenfeld J., Samson D.J., Hasselblad V. et al./ Single therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: A systematic review and metaanalysis // Ann. Intern. Med.; 2000, V.32.
5. Debruyne F. / Hormonal therapy of prostate cancer// Semin. Urol. Oncol.; 2002, V. 3, Suppl 1.
6. Hugosson J., Carlsson S., Aus G. et al./ Mortality results from the Göteborg randomized population-based prostate-cancer screening trial// Lancet Oncol.; 2010. V. 11(8).
7. <https://www.lvrach.ru/1999/08/4528112>