

ційне (по 2 Гр 5 разів за тиждень) дорівнює 42 Гр і 54–56 Гр. Хірургічний етап лікування проводили через 2–3 тижні. В першій групі кількість хворих з I–II ст. склала 59,7%, в другій — 55,4%, з III–IV ст. — 40,3% і 38,2% відповідно.

Метастази в лімфатичних вузлах хворих першої групи знайдено у 46,52%, другої — у 41,6%.

Заглибиною інвазії групи відрізнялися на 20%, за винятком рT₄, де різниця склала 1,2%. Локалізацію пухлини у верхньому відділі, що є найбільш несприятливою прогностичною ознакою, частіше спостерігали в групі хворих, які одержали 40–44 Гр, в цій групі частіше зустрічалося і ураження двох відділів шлунка. Об'єм оперативних втручань не залежав від дози опромінення.

Відмінності в групах за деякими прогностичними ознаками (стадія, глибина інвазії пухлини, стан лімфатичних вузлів) обумовлені більш ретельним відбором хворих для оперативного втручання в доопераційному періоді в першій групі. Другу групу склали хворі, яким показане комбіноване лікування і не було такого ретельного відбору, як у першій групі.

Крім того передопераційне опромінення в дозах, близьких до канцероцидних (54–56 Гр), призвело до зменшення стадії пухлинного процесу (down staging).

Про такий вплив передопераційної ПТ свідчать і дані рандомізованого дослідження Zang et al. (2004).

Незважаючи на значні РОД і СОД, променевою терапією задовільно перенесли 42,6% хворих першої групи і 73% другої, які одержали майже на 25% більшу дозу і опромінювалися в умовах гіпоксії.

Незважаючи на величини доз перед операцією, не виявлено відмінностей в кількості померлих у перші 2 роки після лікування — 41,9%, які одержали СОД 42 Гр і 41,6% після СОД 54–56 Гр.

Без урахування прогностичних ознак збільшення СОД, вірогідно, вплинуло на 5-річну виживаність (t = 2; p < 0,05).

Так, зі 129 хворих першої групи більше 5 років прожили 50 (38,7 ± 4,2)%, а із 89 другої — 46 (51,7 ± 5,0)%.

Порівняння даних комбінованого лікування хворих на рак шлунка показало, що величина СОД, підведеної до пухлини перед операцією, впливає на виживаність хворих навіть при початкових стадіях захворювання. З першою стадією після СОД 42 Гр більше 5 років пережили 80,6%, після СОД 54–56 Гр — 90%; з другою стадією 26,1 і 42,2%; з третьою — 9,1 ± 4,3 і 29,6 ± 8,8 (t = 2,1; p < 0,05).

У перші 2 роки з метастазами в лімфатичні вузли вмерло 58,3% хворих першої групи і 54% — другої. У осіб без метастазів ці показники — 27,5 і 28,8%.

Кількість хворих, які пережили 5 років з невиявленими метастазами в лімфатичних вузлах склала 50,7% у першій групі і 65,4% у другій. При наявності метастазів ці показники склали 15 і 27% відповідно.

Збільшення дози перед операцією не вплинуло на 5-річну виживаність і у випадках, коли інфільтрація пухлиною не виходила за межі м'язового шару.

Комбіноване лікування хворих з інфільтрацією усіх стінок шлунка дозволило пережити 5 років 32,5% хворих після СОД перед операцією 54–56 Гр і 21,2% після СОД 42 Гр.

Статистично вірогідні дані 5-річної виживаності у випадках, коли пухлина інфільтрувала усі стінки шлунка і вражала лімфатичні вузли (T₃N₁₋₂M₀), а СОД дорівнювала 54–56 Гр. Більше 5 років пережили 29,7 ± 7,5% хворих після опромінення дозою 54–56 Гр і 10,0 ± 4,2% (t = 2,3; p < 0,02) — після дози 42 Гр.

Доза в пухлині 54–56 Гр дозволила збільшити 5-річну виживаність з 28,6 до 50% з локалізацією пухлини у верхньому відділі шлунка, та з 34 до 57,7% в середньо-

му, з 38,1 до 50% в нижньому, з 21 до 42,9%, якщо процесом були уражені два відділи, порівняно з хворими, які одержали СОД 40 Гр.

Променева терапія незалежно від СОД не позначилася на крововтраті під час операції і після операційних ускладнень, як при резекції шлунка, так і при гастректомії.

Після операції в об'ємі резекції 56,9 ± 6,1% хворих прожили більше 5 років у випадках, якщо СОД дорівнювала 54–56 Гр і 37,5 ± 4,9% — при 42 Гр (t = 2,5; p < 0,01). Після гастректомії ці показники дорівнювали (29,2 ± 9,3)% і (24,2 ± 7,4)% відповідно.

Отримані дані дозволяють твердити, що збільшення СОД перед операцією сприяє зростанню рівня виживаності хворих, особливо з місцево-поширеним процесом; задовільно переноситься основною масою хворих на рак шлунка і не потребує відстрочувати оперативне лікування.

Література

1. Miyazono F., Natsugoe S., Takao S. et al. // *Ann. Surg.* – 2001. – Vol. 233. – № 2. – P. 189–194.
2. Marutsuca T., Sbmada S., Sbmori K. et al. // *Clin. Cancer Res.* – 2003. – Vol. 9. – P. 678–685.
3. Бердов Б.А., Мардынський Ю.С., Скоропад В.Ю. і др. // *Вопр. онкол.* – 2006. – № 5. – С. 515–520.
4. Скоропад В.Ю., Бердов Б.А., Мардынський Ю.С., Тумова Л.Н. // *Там же.* – 2007. – № 4. – С. 427–435.
5. Хворостенко М.І., Сембер М.В., Хворостенко Ю.М., Кіхтенко І.М. // *УРЖ.* – 2003. – Т. XI, вип. 2. – С. 233–234.
6. Fiorica F., Cartei F., Enea M. et al. // *Cancer Treat. Rev.* – 2007. – Vol. 33. – P. 729–740.
7. Zhang X.F., Huang C.M., Lu H.S. et al. // *World J. Gastroenterol.* – 2004. – Vol. 10. – P. 3405–3408.
8. Sobin L.H., Wittekind C.H. (Eds). *UICC TNM Classification of Malignant Tumors.* – 5th ed. – New York: John Wiley, 1997.

¹О.А. Черниченко, ¹В.С. Сакало,

³О.В. Щербина, ¹Ю.М. Бондаренко,

²П.Г. Яковлев, ¹А.В. Сакало, ⁴Ж. Адамець

¹ДУ «Інститут урології НАМН України», Київ,

²Київський міський клінічний онкологічний центр,

³Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, Київ,

⁴Університетська клініка, Дебрецен, Угорщина

Особливості порушення мінеральної щільності кісток у хворих на місцево-поширений рак передміхурової залози залежно від схеми гормонотерапії

The peculiarities of bone mineral density disorders in patients with local prostate cancer depending on hormone therapy protocol

Summary. The influence of various protocols of androgen-suppressive therapy on bone mineral density as well as influence on mineral metabolism in the bones of nonsteroid androgens (bicalutamide) in patients with prostate cancer were compared using x-ray osteodensitometry.

Key words: prostate cancer, osteopenia, osteoporosis, osteodensitometry, bicalutamid, diferelein, bilateral orchidectomy.

Резюме. Сравнивали влияние различных схем андроген-супрессивной терапии на минеральную плотность костей у больных раком предстательной железы с помощью рентгеновской остеоденситометрии, а также влияние на минеральный обмен в костях препарата группы нестероидных андрогенов — бикалутамида.

Ключевые слова: рак предстательной железы, остеопения, остеопороз, остеоденситометрия, бикалутамид, диферелин, двусторонняя орхихэктомия.

Ключові слова: рак передміхурової залози, остеопенія, остеопороз, остеоденситометрія, бікалутамід, диферелін, двобічна орхіектомія.

Підвищення ефективності та якості лікування хворих на рак передміхурової залози (РПЗ) є актуальною проблемою у зв'язку з неухильним зростанням захворюваності і смертності від нього. Середньорічний темп приросту захворюваності склав 5,68%, а смертності — 4,83% [1]. Одним з основних методів лікування РПЗ є призначення агоністів ЛГ-РГ або двобічної орхіектомії (ДО) в комплексі з антиандрогенами. Ускладненням гормонотерапії є порушення мінерального обміну в кістках скелета, що призводить до остеопенії та остеопорозу [2]. Останній характеризується зниженням маси та щільності кісток, що виникає в результаті андроген-супресивної терапії (АСТ), при цьому процес посиленої резорбції кісткової тканини є неперервним протягом усього курсу лікування і може призвести, за відсутності запобіжної терапії, до необоротних змін у скелеті [3]. Значно більше патологічних переломів спостерігається у чоловіків, хворих на РПЗ, які отримували АСТ (19,4%), ніж у тих, хто її не отримував (4,5%, $p < 0,001$) [4]. Немає єдиної думки про ефективність різних видів гормонотерапії і ступінь вираженості кісткових ускладнень, які вони викликають [5]. У зв'язку з цим доцільно дослідити побічну дію на щільність кісток (ЩК) деяких препаратів АСТ, що ефективно застосовуються у лікуванні РПЗ.

Бикалутамід — препарат групи нестероїдних антиандрогенів, який зацікавлює стосовно вивчення його впливу на мінеральний обмін у кістках. Бікалутамід конкурентно інгібує дію андрогенів шляхом зв'язування з рецепторами андрогену у тканині-мішені. У чоловіків з РПЗ, у яких немає віддалених метастазів, загальна виживаність показала схожі результати при монотерапії бікалутамідом (150 мг на день) та двобічної орхіектомії або аналогами ЛГ-РГ [6]. Однак при наявності метастазів РПЗ у кістки монотерапія бікалутамідом менш ефективна, ніж повна андрогенна блокада [7]. У хворих з локалізованим або місцево-поширеним РПЗ негайний або ад'ювантний прийом бікалутаміду (150 мг щоденно) на додаток до основної терапії (радикальна простатектомія, променева терапія) значно знижує ризик клінічного рецидиву [8]. Монотерапія бікалутамідом збільшує сироваткові концентрації тестостерону і естрадіолу [9]. Оскільки останній відіграє важливу роль у гомеостазі кісткової тканини, монотерапія бікалутамідом може зменшувати несприятливі ефекти на скелет [10].

Для оцінки ЩК скелета у хворих на РПЗ використовують рентгенівську остеоденситометрію (РО). Для визначення остеопорозу в чоловіків віком 50 років і старше методом РО ВООЗ рекомендує використовувати класифікації ЩК на основі Т-критерію вимірювань кількості стандартних відхилень ЩК вище або нижче середнього для показників молодих дорослих [11]. Значення Т-критерію поперекового відділу хребта, шийки стегна або стегна в цілому на рівні $-2,5$ або менше визначається як остеопороз чи остеопенія [12].

Метою роботи було порівняти вплив монотерапії бікалутамідом, дифереліном та флутамідом, ДО та флутамідом

на ЩК у хворих з рТЗ низько- та помірно-диференційованим РПЗ та з відсутністю кісткових метастазів.

Робота базується на аналізі результатів обстеження та лікування 70 хворих на РПЗ у віці 46–82 роки (середній вік — 64 роки). Залежно від схеми АСТ хворі були розподілені на 3 групи: у 1-й (20 хворих) — як АСТ використано ДО + флутамід (1 міс.), у 2-й (30 осіб) — диферелін (6 міс.) + флутамід (1 міс.) і в 3-й (20 осіб) — застосовано монотерапію бікалутамідом (6 міс. — 150 мг/добу). Чоловіки, які отримували хемотерапію, тироксин, антикоагулянти, кортикостероїди, цитостатики, протисудомні, психотропні, діуретичні препарати, не були включені в дослідження.

З метою оцінки ЩК та її динаміки перед проведенням АСТ та через 6 міс. після лікування всім хворим виконували РО. Діагностику ЩК і оцінку відповідної реакції на лікування здійснювали з використанням двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії на денситометрах Hologic QDR 4500 С і Lunar (DPX — L). Ділянками вимірювання були поперековий відділ хребта та проксимальні відділи обох стегнових кісток. Обчислення отриманих результатів здійснено в інтегрованій системі для комплексного статистичного аналізу та обробки даних з використанням програми Statistica 6,0.

До початку лікування у 3 хворих на РПЗ 1-ї групи виявлено зниження ЩК: 2 мали остеопенію і 1 — остеопороз; у 2-й групі пацієнтів 3 мали остеопенію і 1 — остеопороз; а у 3-й групі 2 мали остеопенію і 1 — остеопороз. Основними клінічними симптомами зниження ЩК були м'язово-суглобові болі, біль у хребті, особливо в поперековому відділі, і прогресивне обмеження рухової активності хребта. Прогресування порушень ЩК скелета відзначено в перших 2 групах, що клінічно проявлялося посиленням характерних болів, зниженням показників мінерального обміну, появою нових випадків остеопенії та остеопорозу. Через 6 місяців кількість хворих з остеопенією в 1-й групі збільшилася з 2 до 10, з остеопорозом — до 2 хворих. Усього в 1-й групі порушення ЩК відзначено у 12 хворих проти 3 до початку лікування. У 2-й групі кількість хворих з остеопенією збільшилася з 3 до 11, з остеопорозом — без змін (1 хворий). Всього в 2-й групі порушення ЩК відмічено у 12 хворих проти 4 на початку лікування. У 3-й групі кількість хворих з остеопенією зменшилася до 2 пацієнтів. Відсутність хворих з остеопорозом у 3-й групі пояснюється збільшенням ЩК у пацієнта, в якого до початку лікування було діагностовано остеопорозі, тому через 6 місяців хворого переведено в групу хворих з остеопенією. Загалом у 3-й групі, що складається з 20 осіб, порушення ЩК виявлено у 2 хворих проти 3 на початку лікування (таблиця).

Порівняльна характеристика змін ЩК у хворих на РПЗ до і після АСТ

Група	з порушенням ЩК				p
	до проведення АСТ		через 6 міс. після проведення АСТ		
	Абс.	%	Абс.	%	
ДО + флутамід	3	4,3	12	17,2	p = 0,01
Диферелін + флутамід	4	5,7	12	17,2	p = 0,01
Бикалутамід	3	4,3	2	2,9	p = 0,01
Всього	10	14,3	24	37,3	p = 0,01

Отже, з огляду на дані, наведені в таблиці, можна зробити висновок, що АСТ у варіанті хірургічної кастрації та

призначення агоністів ЛГ–РГ призводить до зниження ЩК і збільшення випадків остеопенії та остеопорозу однаковою мірою в перших двох групах. Позитивні результати отримано у 3-й групі, де спостерігали поліпшення ЩК.

Варто зазначити, що у всіх досліджуваних пацієнтів спостерігалось зниження ПСА до субнормальних рівнів після лікування. Всім хворим проводили визначення загального тестостерону та естрадіолу сироватки крові через 6 міс. від початку лікування. Середнє значення сироваткової концентрації тестостерону знизилось на $(87 \pm 0,3)\%$ в 1-й групі (ДО), на $(96 \pm 0,4)\%$ в 2-й групі (диферелін) і збільшилось на $(97 \pm 13)\%$ в групі з бікалутамідом ($P = 0,01$). Концентрація естрадіолу знизилась на $(67 \pm 2,9)\%$ у 1-й групі (ДО), на $(77 \pm 2,6)\%$ у 2-й групі (диферелін) і зросла на $(146 \pm 16)\%$ у 3-й групі (бікалутамід) ($P = 0,01$).

Отже, в цій роботі показано, що монотерапія бікалутамідом підтримує ЩК у чоловіків з РПЗ. У хребті ЩК збільшилась у чоловіків, які отримували бікалутамід, але зменшилась в осіб, які зазнали комплексного лікування за допомогою медикаментозної та хірургічної кастрації. Отримані результати свідчать, що монотерапія бікалутамідом може знизити ризик переломів у хворих на РПЗ на відміну від лікування агоністами ЛГ–РГ або ДО. Бісфосфонати запобігають втраті кісткової маси у чоловіків, що отримують АСТ. Золедроновна кислота збільшує ЩК у чоловіків, які лікувалися АСТ [13]. Монотерапія бікалутамідом може забезпечити більш зручну стратегію для підтримання нормального рівня ЩК у чоловіків, хворих на РПЗ, ніж одночасне лікування бісфосфонатами і агоністами ЛГ–РГ.

Отже, монотерапія бікалутамідом забезпечує підтримку сталості кісткової тканини у хворих на місцево-поширений рак передміхурової залози, на відміну від двобічної орхіектомії та лікування аналогами ЛГ–РГ.

Література

1. Федоренко З.П., Гайсенко А.В., Гулак Л.О. та ін / Рак в Україні, 2010 – 2011: захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби // Бюл. нац. канцер-реєстру України. – № 13. – 2012. – С. 1–7.
2. Lee C.E., Leslie W.D., Czaykowski P. et al. // *Curr. Oncol.* – 2011. – Vol. 18, № 4. – P. 163–172.
3. Preston D.M., Torrens J.I., Harding P. et al. // *Prostate Cancer Prostatic Dis.* – 2002. – Vol. 5. – P. 304–310.
4. Shahinian V., Kuo Y., Freeman J., Goodwin J. // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 352. – P. 154–64.
5. Lee C., Leslie D., Czaykowski P. et al. // *Curr. Oncol.* – 2011. – Vol. 18, № 4. – P. 172–173.
6. Boccardo F., Rubagotti A., Barichello M. et al. // *J. Clin. Oncol.* – 1999. – Vol. 17. – P. 2027–2038.
7. Tyrrell C., Kaisary A., Iversen P. et al. // *Eur. Urol.* – 1998. – Vol. 33. – P. 447–456.
8. See W., Wirth M., McLeod D. et al. // *J. Urol.* – 2002. – Vol. 168. – P. 429–435.
9. Verhelst J., Denis L., Van Vliet P. et al. // *Clin. Endocrinol (Oxf).* – 1994. – Vol. 41. – P. 525–530.
10. Leder B., LeBlanc K., Schoenfeld D. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2003. – Vol. 88. – P. 204–210.
11. Yamada M., Ito M., Hayashi K. et al. // *AJR. Am. J. Roentgenol.* – 1994. – Vol. 163. – P. 1435–40.
12. Kanis J., McCloskey E., Johansson H. et al. // *Bone.* – 2008. – Vol. 42. – P. 467–475.
13. Smith M., Eastham J., Gleason D. et al. // *J. Urol.* – 2003. – Vol. 169. – P. 2008–2012.

А.В. Чорнобай

Вищий державний навчальний заклад України
«Українська медична стоматологічна академія»,
Полтава

Медикаментозна терапія рецидивного та метастатичного раку шийки матки: від фторпіримідинів до таргетних препаратів

Pharmacotherapy for relapses and metastases of cervical cancer: from fluoropyrimidines to target drugs

Summary. Nineteen percent of Ukrainian patients with cervical cancer present with generalized stages of the disease. Dissemination and progression of the process occur in 40–50% of the patients, 16% do not survive over a year after the diagnosis has been made. Administration of Topotecan, Gemzar, taxanes separately and by the protocols as well as in combination with target drugs allows to prolong the life span and improve its quality in this group of the patients.

Key words: relapsing and disseminated cervical cancer, pharmacotherapy.

Резюме. Среди женщин, болеющих раком шейки матки в Украине, 19 % имеют распространенные стадии. Диссеминация и прогрессирование процесса возникают у 40–50 % больных, а 16 % не проживают и 1 год после установления диагноза. Применение топотекана, гемзара, таксанов как самостоятельно, так и в схемах, а также в соединении с таргетными препаратами позволяет существенно продлить продолжительность жизни и улучшить ее качество в этой группе пациенток.

Ключевые слова: рецидивирующий и диссеминированный рак шейки матки, медикаментозная терапия.

Ключові слова: рецидивний та дисемінований рак шийки матки, медикаментозна терапія.

Поширений рак шийки матки (РШМ) був і залишається однією з головних проблем сучасної онкогінекології та радіології. В Україні захворюваність складає 20,3 випадку на 100 тис. населення (близько 7 тис. тих, хто захворів). На момент встановлення діагнозу 19% пацієнток мають III–IV стадію хвороби, а 16% з них не переживають і 1 року після встановлення діагнозу. У близько 40–50% пролікованих з поширеним процесом уже найближчим часом виявляють рецидиви та дисемінацію хвороби [1, 2].

Хоча проведення променевої терапії (ПТ) з використанням підвищених доз веде до зменшення частоти місцевого прогресування, променево ушкодження тканин і органів малого таза лімітує можливості подальшого збільшення дози. Крім того, ПТ недостатньо ефективно контролює метастази в парааортальних та заочеревинних лімфовузлах і не впливає на зростання віддалених метастазів. Після проведення ПТ протягом п'яти років віддалені метастази та рецидиви виявляють у 38,1% хворих на РШМ II стадії і у 68,8% хворих на РШМ III стадії [1–5].

Використання протипухлинних препаратів у лікуванні РШМ почалося ще у 80-х роках минулого сторіччя із застосування 5-фторурацилу як радіосенсибілізатора ПТ. Ще через 10 років цисплатин став першим препаратом, використаним для лікування рецидивного РШМ (як самостійно, так і в поєднанні з фторпіримідинами) [6]. Сьогодні неможливе лікування поширеного рецидивного та метастатичного РШМ без цитостатичних засобів (капецитабіну, блеоцину, іфосфаміду, доксорубіцину). Протипухлинні препара-