

ПОРУШЕННЯ МІНЕРАЛЬНОЇ ЩІЛЬНОСТІ КІСТОК У ХВОРИХ НА МІСЦЕВОПОШИРЕНИЙ РАК ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ, ЩО ОТРИМУЮТЬ ГОРМОНОТЕРАПІЮ

В.С. Сакало¹, О.А. Черниченко¹, Ю.М. Бондаренко, А.В. Сакало, В.В. Мрачковський², П.Г. Яковлев², Ю.Ю. Куранов², Д.І. Ковальчук³

*ДУ «Інститут урології НАМН України»¹,
Київський міський клінічний онкологічний центр²,
Закарпатська обласна клінічна лікарня ім. А. Новака³*

Рак передміхурової залози (РПЗ) – одне з найбільш поширених онкологічних захворювань у чоловіків, яке займає 4 місце серед всієї онкологічної патології у чоловіків і перше – серед онкоурологічних захворювань [1]. Незважаючи на вдосконалення методів діагностики, близько 2/3 пацієнтів на момент встановлення діагнозу мають місцевопоширений РПЗ [2]. Андроген-супресивна терапія (АСТ), яка досягається двобічною орхіектомією (ДО) або призначенням агоністів лютеїнізуючого гонадотропного релізинг гормону (ЛГ-РГ) є основою у лікуванні місцевопоширеного РПЗ [2]. Використання АСТ підвищує виживаність хворих на РПЗ [3, 4], але з часом призводить до втрати мінеральної щільності кісток (МЩК), що, у свою чергу, знижує якість життя даних пацієнтів [5]. Більше 70% пацієнтів на РПЗ є старшими за 65 років, які перебувають у групі ризику остеопорузу чи патологічного перелому [6]. Зниження маси кортикального шару кістки починається в 35-40 років, трабекулярного – значно раніше. Втрата кісткової щільності у чоловіків починається приблизно з 50 років зі швидкістю 0,4 – 1,2% на рік і до 85 років дефіцит МЩК становить 20% компактного шару кістки і 35% трабекулярного [7, 8]. Під час АСТ тестостерон і естрогени знижуються до субнормальних рівнів. Дані гормони необхідні для підтримання сталості кісткової маси, тому що вони викликають анти-апоптозні ефекти на остеобласти та остецити і про-апоптозну дію на остеокласти [9].

Мета дослідження полягала в оцінці впливу АСТ на метаболізм кісткової тканини.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Спостерігали 70 хворих на місцевопоширений РПЗ. Двобічна орхіектомія (ДО) виконана у 24 (1 група), аналоги ЛГ – РГ отримували 46 хворих (2 група). Тривалість АСТ склала від 1 до 5 років. Контрольна група (3 група) складалася з 30 чоловіків відповідного віку без онкопатології зі сторони ПЗ. Середній вік хворих складав $64,7 \pm 5,5$ років ($p = 0,15$). Крім загальноклінічних методів обстеження проводили визначення рівня загального тестостерона (Т), загального ПСА, паратгормону (ПТГ), лужної фосфатази (ЛФ).

Для виключення метастазування РПЗ у кістки 95% хворих була виконана радіоізотопна остеосцинтиграфія. Хворих на РПЗ з метастазами не включали в дослідження. Всім пацієнтам виконана рентгенографія грудного і поперекового відділів хребта у 2-х проекціях з метою виявлення деформацій та компресійних остеопоротичних переломів хребців. Для визначення МЩК була виконана рентгенівська остеоденситометрія (РО) поперекового відділу хребта і проксимального відділу однієї зі стегнових кісток.

Статистичну обробку даних проводили з використанням загальноприйнятих критеріїв за допомогою програми Statistica 5.5 та програми MS Excel 2000.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Рентгенографія грудного і поперекового відділів хребта у 2-проекціях виявила остеопоротичні деформації хребців у 16 хворих на РПЗ. У одного хворого деформація була розцінена як остеопоротичний перелом хребця. Деформації виявлені 11 (45,8%) хворих 1-ої групи і у 5

(10,9%) 2 групи. Перелом хребця виявлений у 1-ого хворого, що переніс ДО, причому операція виконувалась 5 років тому. Таким чином, деформації хребців частіше виявляли у хворих, яким виконували ДО. У контрольній групі деформацію хребців виявлено у 2 хворих (6,7%) без наявних остеопоротичних переломів.

РО поперекового відділу хребта і проксимального відділу однієї зі стегнових кісток виявила остеопороз у 28 (40,3 %) пацієнтів, остеопенію – у 36 хворих (59%) і у 6 (8,7%) хворих патології кісткової тканини даний метод не верифікував. У контрольній групі остеопороз був діагностований у 2 (6,7%) пацієнтів, остеопенія виявлена у 7 (23,3%) і 21 (70,0%) хворих мали нормальну МЩК ($P < 0,01$).

Характер терапії впливав на метаболізм кісткової тканини: остеопороз виявлений у 13 хворих з 1-ої (54,2%), і 14 (30,4%) із 2-ої групи. Остеопенію діагностували у 9 (37,5%) хворих 1-ої і 28 (60,9%) другої групи. Нормальна МЩК була у 6 хворих: у 2 (8,3%) з 1-ої та у 4 (8,7%) з 2-ої групи.

Тривалість терапії хворим на РПЗ мала достовірний вплив на частоту розвитку у них остеопорозу. Більше половини діагностованих випадків остеопорозу припадали на пацієнтів з тривалістю андрогенної блокади 3 роки і більше (67,3%). У I групі остеопороз виявлений у 4 (16,7%) хворих з тривалістю депривації до 3 років, і у 9 (37,5%) - понад 3 років. У 2 групі остеопороз виявлений у 5 (11,0%) хворих з тривалістю терапії до 3 років, і у 9 (19,6%) – понад 3 років.

Загальний Т був зниженим у всіх хворих. У пацієнтів, які отримували терапію ЛГ-РГ рівень загального Т коливався від 0,6 до 1,4 нмоль/л (при нормі від 12,0 до 38,0 нмоль/л) і в середньому склав $1,1 \pm 0,3$ нмоль/л. Рівень загального Т у хворих, що перенесли ДО коливався від 0,2 до 1,0 нмоль/л і склав в середньому $0,6 \pm 0,2$ нмоль/л. Загальний Т у пацієнтів контрольної групи становив від 7,4 до 36,9 нмоль/л і середнє його значення було $17,1 \pm 4,8$ нмоль/л. Таким чином, Т був знижений до субпорогових значень у всіх хворих на РПЗ. Доцільно зауважити, що у пацієнтів, які перенесли ДО рівень загального Т був дещо нижчий (в середньому на 0,5 нмоль/л), ніж у пацієнтів, які отримували ЛГ-РЛ. Виявлено, що у хворих з остеопорозом рівень Т був менший, ніж у хворих з остеопенією та нормальною МЩК. У пацієнтів з остеопорозом

рівень загального Т склав $0,5 \pm 0,03$ нмоль/л, з остеопенією – $0,8 \pm 0,03$, з нормальною МЩК – $1,1 \pm 0,09$ нмоль/л ($p < 0,05$). У контрольній групі так само відмічали більш низькі показники загального Т крові у пацієнтів з діагностованим остеопорозом. Рівень Т у них склав в середньому $12,3 \pm 2,1$ нмоль/л, у пацієнтів з остеопенією – $16,4 \pm 2,8$ нмоль/л і у пацієнтів з нормальною МЩК – $24,4 \pm 3,2$ нмоль/л.

Рівень ПТГ у більшості хворих РПЗ був у межах норми (8–24 нг/мл) і складав в середньому $19,2 \pm 2,5$ нг/мл, але у 4 хворих (5,7%) цей показник був незначно вище норми – $26,3 \pm 0,8$ нг/мл. Середнє значення ПТГ у групі консервативної терапії склало $18,2 \pm 1,8$ нг/мл, і у хворих після орхектомії – $21,1 \pm 1,4$ нг/мл. Підвищення ПТГ було виявлено у 4 пацієнтів з РПЗ, причому у всіх цих хворих діагностовали остеопороз. Один хворий був з групи, яка отримувала консервативну терапію і 3 хворих, які перенесли орхектомію. У пацієнтів РПЗ з встановленим остеопорозом середній рівень ПТГ склав $22,8 \pm 3,4$ нг/мл, у хворих з остеопенією $18,8 \pm 1,7$ нг/мл, у хворих з нормальною МЩК – $16,8 \pm 2,1$ нг/мл. У контрольній групі середній рівень ПТГ був $16,2 \pm 2,2$ нг/мл, причому у пацієнтів, у яких був виявлений остеопороз цей показник становив $19,3 \pm 1,6$ нг/мл, з виявленою остеопенією – $16,6 \pm 1,7$ нг/мл, з нормальною МЩК – $14,1 \pm 2,0$ нг/мл.

Рівень ЛФ в крові знаходився в межах норми у всіх пацієнтів, але його середній рівень дещо відрізнявся: у 1-ій групі склав 52 МЕ/л, у 2-ій – 46 МЕ/л, у контрольній – 38 МЕ/л. При цьому спостерігалось зростання рівня ЛФ на 25% за 6 місяців і на 30% за рік в обох групах АСТ.

Літній вік у чоловіків є фактором ризику остеопорозу внаслідок зниження рівня загального тестостерону крові. Гіподинамія, зниження споживання кальцію посилюють дану патологію. Андрогенна депривація у хворих на рак передміхурової залози, здійснювана шляхом двобічної орхектомії або призначенням аналогів ЛГ-РГ призводить до зниження мінеральної щільності кісткової тканини [10]. Втрата мінеральної щільності кісток відбувається зі швидкістю, більшу за фізіологічну, що викликає остеопоротичні деформації та переломи хребців. Тривалість андрогенної депривації впливає на частоту розвитку остеопорозу і на швидкість втрати мінеральної щільності кісток. Більш тривала андрогенна блокада підвищує ризик розвитку остеопорозу і

швидкість втрати кісткової тканини. Незважаючи на несуттєві відмінності в рівні тестостерону у хворих на рак передміхурової залози, які перенесли кастрацію і отримують аналоги ЛГ-РГ, у пацієнтів, які перенесли орхієктомію, остеопороз зустрічається з більшою частотою, в порівнянні з хворими з аналогічною тривалістю андрогенної депривації, досягнутої консервативним шляхом [11]. Остеопороз у хворих, які перенесли орхієктомію, протікає у важчій формі, у них частіше виявляються остеопоротическі деформації та переломи хребців [12]. На фоні збіднення кісткової тканини відбувається активація лужної фосфатази, яка є маркером остеопорозу. Вважаємо, що перед призначенням гормональної терапії хворим слід оцінити стан скелету шляхом денситометрії з метою визначення початкової мінеральної щільності кісток. Хворим з діагностованим остеопорозом показана терапія, спрямована на відновлення щільності кісткової тканини препаратами кальцію та бісфосфонатами. Необхідно проводити динамічне дослідження стану кісткової тканини у хворих на рак передміхурової залози, що отримують андрогенну депривацію. Хворим з тривалістю андрогенної блокади більше 3 років і пацієнтам у віці 70 років і старших у зв'язку з великим ризиком розвитку остеопорозу доцільно призначати профілак-

тичний прийом препаратів кальцію, навіть при нормальному стані кісткової тканини. Враховуючи, що двобічна орхієктомія призводить до більш раннього розвитку остеопорозу та більшої швидкості втрати кісткової маси, з метою андрогенно-супресивної терапії по можливості слід застосовувати аналоги ЛГ-РГ.

ВИСНОВКИ

1. Андроген-супресивна терапія у хворих на рак передміхурової залози, здійснювана шляхом двобічної орхієктомії або призначенням аналогів ЛГ-РГ призводить до зниження мінеральної щільності кісток. Втрата кісткової щільності викликає остеопоротичні деформації та переломи хребців. Тривалість андрогенної блокади збільшує частоту розвитку остеопорозу та швидкість втрати мінеральної щільності у кістках.

2. У пацієнтів, які перенесли кастрацію остеопороз, деформації та переломи хребців зустрічається з більшою частотою в порівнянні з хворими, які отримують аналоги ЛГ-РГ. Остеопороз та остеопенія частіше виявляється у хворих з низьким рівнем тестостерону крові. Збільшення рівня паратгормону та лужної фосфатази корелює з тривалістю андрогенної блокади. Дані маркери кісткового обміну підвищені найбільше у хворих, які перенесли двобічну орхієктомію.

Список літератури

1. Федоренко З. П. Рак в Україні, 2009 - 2010: захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби / З. П. Федоренко, А. В. Гайсенко, Л. О. Гулак та ін // Бюлетень національного канцер-реєстру України. – № 12. – С. 1 – 7.
2. Возіанов С. О. Рак передміхурової залози / С.О. Возіанов, О.В. Шуляк, С.М. Шамраєв, С.В. Возіанова, О.О. Селезньов // Л: Кварт. – 2011, – С. 145 – 146.
3. Bolla M. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial / M. Bolla, L. Collette, L. Blank, P. Warde, J. Dubois // *M Lancet*. – 2002. – 360(9327). – P. 103 – 106.
4. Bolla M. Improved survival in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and goserelin / M. Bolla, D. Gonzalez, P. Warde, J. Dubois, R. Mirimanoff, G. Storme, J. Bernier, A. Kuten // *N Engl J Med*. – 2007. – 337(5). – P. 295 – 300
5. Lee C. E. A comprehensive bone-health management approach for men with prostate cancer receiving androgen deprivation therapy / C. E. Lee, W. D. Leslie, P. Czaykowski, J. Gingerich, M. Geirnaert, Y. Lau // *Curr Oncol*. – 2011. – 18(4). – P. 163 – 172.
6. Edwards B. K. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2002, featuring population-based trends in cancer treatment / B. K. Edwards, M. L. Brown, P. A. Wingo, H. L. Howe // *J Natl Cancer Inst*. – 2008. – 97(19). – P. 1407 – 1427.

7. Amin S. Association of hypogonadism and estradiol level with bone mineral density in elderly men from the Framingham study / S. Amin, Y. Zhang, C. T. Sawin et al. // *Ann. Intern. Med.* 2000. – Vol. 133, № 12. – P. 951 – 963.

8. Brown J. P. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management osteoporosis in Canada / J. P. Brown, R. G. Josse // *C. M. A. J.* – 2002. – Vol. 167, № 3 (Suppl.). – P. 31 – 34.

9. Manolagas S. C. Review Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis / S. C. Manolagas // *Endocr Rev.* – 2010. – 21(2). – P. 115 – 37.

10. Комяков Б. К. Остеопороз как осложнение билатеральной орхидэктомии и гормональной терапии у больных раком предстательной железы / Б. К. Комяков, А. С. Хведенич // *Андрология и генитальная хирургия.* – 2010. – № 2. – С. 49 – 51.

11. Preston D. M. Androgen deprivation in men with prostate cancer is associated with an increased rate of bone loss / D. M. Preston Torrens, J. I. Harding et al. // *Prostate Cancer Prostatic Dis.* – 2008. – V.5. – P. 304 – 310.

12. Shahinian V. B. Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer / V. B Shahinian, Y. F. Kuo, J. L. Freeman, et al. // *N Engl J Med.* – 2005. – 352. – P. 154 – 64.

Реферат

НАРУШЕНИЕ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТЕЙ У БОЛЬНЫХ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ПОЛУЧАЮЩИХ ГОРМОНОТЕРАПИЮ

В.С. Сакало, О.А. Черниченко,
Ю.М. Бондаренко, А.В. Сакало,
В.В. Мрачковский, П.Г. Яковлев,
Ю.Ю. Куранов, Д.И. Ковальчук

Цель исследования заключалась в оценке действия андроген-супрессивной терапии (АСТ) на метаболизм костной ткани у больных местно-распространенным раком предстательной железы (РПЖ). Результаты. Остеопоротические деформации позвонков обнаружены у 11 больных (45,8%) 1-й группы и 5 (10,9%) 2-й группы. Перелом позвонка диагностирован у 1-ого больного, перенесшего двухстороннюю орхиэктомию (ДО) 5 лет назад. В контрольной группе деформацию позвонков выявлено у 1-ого больного (5%) без наличия переломов. По данным рентгеновской остеоденситометрии (РО) остеопороз выявлен у 13 больных РПЖ с 1-й группы (54,2%), и 14 (30,4%) из 2-й группы. Остеопения была установлена у 9 (37,5%) больных 1-й и 28 (60,9%) 2-й группы. В I группе остеопороз выявлен у 4 (16,7%) больных с длительностью АСТ до 3 лет, и у 9 (37,5%) - свыше 3 лет. Во 2-й группе остеопороз выявлен у 5 (11,0%) больных с длительностью АСТ до 3 лет, и у 9 (19,6%) более 3 лет. Тестостерон был пониженным у всех больных.

Summary

DISORDER OF BONE MINERAL DENSITY IN PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED PROSTATE CANCER RECEIVING HORMONE THERAPY

V.S. Sakalo, O.A. Chernichenko,
Ю.М. Bondarenko, A.V. Sakalo,
V.V. Mrachkovsky, P.G. Yakovlev,
Y.Y. Kuranov, D.I. Kovalchuk

The purpose of the study was to evaluate the action of androgen-suppressive therapy (AST) on bone metabolism of patients with locally advanced prostate cancer (PC). Results. Osteoporotic vertebral deformities were found in 11 patients (45.8%) of the 1st group and 5 (10.9%) of the 2nd group. Spine fracture was diagnosed in 1 patient, who had previously undergone bilateral orchiectomy (BO) 5 years ago. In the control group vertebral deformity was found in 1 patient (5%) without fracture. According to the x-ray bone densitometry (DEXA) osteoporosis is detected in 13 patients with PC of the 1st group (54.2%), and 14 (30.4%) of the 2nd group. Osteopenia was observed in 9 (37.5%) patients of the 1st group and 28 (60.9%) of the 2nd group. In 1st group osteoporosis is detected in 4 (16.7%) patients with the duration of AST less than 3 years and 9 (37.5%) - over 3 years. In the 2nd group, osteoporosis is revealed in 5 (11.0%) patients with the duration of AST less than 3 years and 9 (19.6%) patients over 3 years. Testosterone was reduced in all patients. Mean parathyroid hormone under conservative therapy was $18,2 \pm 1,8$ ng/ml and $21,1 \pm 1,4$ ng/ml in

Среднее значение паратгормона в группе консервативной терапии составило $18,2 \pm 1,8$ нг / мл, и у больных после ДО - $21,1 \pm 1,4$ нг/мл. Уровень щелочной фосфатазы в 1-ей группе составил 52 МЕ/л, во 2-й – 46 МЕ/л, в контрольной – 38 МЕ/л.

Ключевые слова: рак предстательной железы, андроген- супрессивная терапия, остеопороз.

patients after BO. The level of alkaline phosphatase in the 1st group was 52 IU/L, 46 IU/L - in the 2nd group, 38 IU/L - in the control group.

Key words: prostate cancer, androgen-suppressive therapy, osteoporosis.