

ПРОСТАТА БЕЗИ САРАТОНИНИ ТАНА СКЕЛЕТ СУЯКЛАРИ МЕТАСТАЗЛАНГАНДА ДАВОЛАШ

Юсупов.Ш.Х., Темиров О.О., Турсунова.М.А.

ЛЕЧЕНИЕ РАКА ПРОСТАТЫ И МЕТАСТАЗОВ В КОСТИ СКЕЛЕТА ТЕЛА

Юсупов Ш.Х., Темиров О.О., Турсунова М.А.

TREATMENT OF PROSTATE CANCER AND METASTASES IN BONES OF BODY SKELETON

Yusupov Sh.H., Temirov O.O., Tursunova M.A.

Тошкет тиббиёт академияси

Цель: оценка эффективности применения бисфосфонатов на 2-м, 3-м и 4-м этапах лечения рака предстательной железы. **Материал и методы:** под наблюдением были 200 пациентов с метастазами рака предстательной железы в кости. В зависимости от лечения больные были разделены на 4 группы: гормонотерапия+динамическое наблюдение; гормонотерапия+бисфосфонатная терапия; гормонотерапия+бисфосфонат терапия+хирургическое лечение; гормонотерапия+симптоматическое лечение. **Результаты:** в 1-й группе прогрессирование заболевания в течение года отмечалось у 32,1% больных, через 2 года – у 67,8%. Во 2-й группе полная регрессия в течение 5 лет установлена у 19,3%, прогрессирование через 2 года зарегистрировано у 42,5%. В 3-й группе годовая выживаемость составила 75%, двухлетняя – 5%, в 4-й группе – соответственно 80 и 20%. **Выводы:** в схему лечения больных с метастазами рака предстательной железы в кости необходимо включать бисфосфонаты в сочетании с гормонотерапией.

Ключевые слова: простата специфический антиген, бисфосфонаты, антиген рака простаты, полихимиотерапия, гормонотерапия+бисфосфонат.

Objective: To evaluate the effectiveness of bisphosphonates at the 2nd, 3rd and 4th stages of treatment of prostate cancer. **Materials and Methods:** 200 patients with metastases of prostate cancer in bone were observed. Depending on the treatment, patients were divided into 4 groups: hormone therapy + dynamic observation; hormone therapy + bisphosphonate therapy; hormone therapy + bisphosphonate therapy + surgical treatment; hormone therapy + symptomatic treatment. **Results:** In the first group, the progression of the disease during the year noted in 32.1% of patients, in 2 years - in 67.8%. In the 2nd group, complete regression was established in 5 years in 19.3%, progression in 2 years was registered in 42.5%. In the third group, the annual survival was 75%, the 2-year survival rate was 5%, in the 4th group, 80% and 20%, respectively. **Conclusions:** In the treatment of patients with prostate cancer metastases in the bone, bisphosphonates should be included in combination with hormone therapy.

Key words: prostate specific antigen, bisphosphonates, antigen of prostate cancer, polychemotherapy, hormone therapy + bisphosphonate.

Простата беши саратони (ПБС) замонавий онкологий яннинг долзарб мухим муаммоларидан бири бўлиб ҳисобланади. Ўзбекистон Республикаси ҳудудида (ПБС)ни тана скелет суякларига метастазини даволашнинг турли усуллари қийинчиликка олиб келмоқда, шунинг ҳисобидан бу касалликни даволашнинг 3 хил кўринишида амалиётга тадбиқ қилинади. Бутун дунё бўйича йилига 900000 та простата беши саратони ҳисобга олинади [2]. АҚШ, Канада ва Европа мамлакатларида касалланиш кўрсаткичи юқори ҳисобланади. ПБС дунё мамлакатлари бўйича касалланиш ва ўлим кўрсаткичини йилдан йилга ошириб боришини кўриш мумкин. АҚШ ва Европа мамлакатларида эркаклар ўртасида онкологик касалликлар орасида биринчи ўринни эгаллайди [4]. Россия Федерациясида 2010 йилгача ПБС бўйича 26268 та янги касаллар рўйхатга олинган [8]. 2014 йилга келиб умумий онкологик касалликлар ўртасида 2-чи ўринга кўтарилган. 100000 эркакга нисбатан 40,2% ни ташкил қилади. Касалланиш кўрсаткичи йилига 9,3% ни ташкил қилади [3]. ПБС бўйича ўлим кўрсаткичи юқори даржада қолмоқда [5]. 2010 йил Россия Федерациясида 9971 киши вафот этган охириги 10 йилликда ўлим кўрсаткичини кўтарилганлиги аниқланади 57,56% ни ташкил қилади [1].

Простата беши саратонини диагностика усуллари яхшиланиши ПСА мониторингини йўлга қўйилишига қарамадан касалликни охириги босқичларда аниқлаш кўрсаткичи Россия Федерациясида юқори кўрсаткичда қолмоқда [6]. 2013 йил маълумотларига кўра локал простата беши саратони 44,8% беморларда маҳаллий тарқалган

ва метастатик рак 53,4% беморларда касаллик босқичи аниқланмаган беморлар 1,8% беморларда аниқланганлигини кўриш мумкин [10]. Ўзбекистон Республикасида простата беши саратони умумий онкологик касалликлар ўртасида 7-8чи ўринни эгаллайди (6%)ни ташкил қилади. 60 ёшдан ошган эркаклар ўртасида кўп учрайди [7].

Простата беши саратони 70-80% ҳолатларда бирламчи аниқланганда тана скелет суякларига метастазланиш белгилари борлиги аниқланади, шу сабабли бундай беморларга гормонотерапия билан бир вақтда бисфосфонат терапия хам ўтқизиш мақсадга мувофиқ ҳисобланади [9]. 2005 ва 2014 йилларда Республика онкология илмий амалий маркази ва унинг филиали Тошкент шаҳар онкология диспансерида даволанган беморларни амбулатор карталари ва касаллик тарихини ўрганиб чиқилди, умумий беморлар сони 200 та ни ташкил қилди.

Мақсад

ПБС ни бирламчи ўсма классификацияси бўйича 2-чи, 3-чи ва 4-чи босқичларда бисфосфонатлар билан даволаш самарадорлигини баҳолаш.

Материал ва усуллар

Беморлар тана суякларида метастазлар 84 (42%) та беморда тана суякларини сканирлаш текширувида аниқланган, 69 (34,5%) та беморда КТ, МСКТ ва МРТ текширувларида, 39 (19,5%) беморда рентгенография текширувида, 8 (4%) та беморда клиник жиҳатдан ташхис қўйилган. Беморлар анамнези ўрганилганда клиник жиҳатдан суякларда метастазлар белгилари бўлмаганда қонда ПСА

(прототасцецифик антиген) микдорини 20 нг\мл дан юқори бўлганда скелет суякларини текшириш стандарт деб олинган. Текширув натижаларида: тана скелет суякларини зарарланиш қисмлари ўрганилганда: 45 та (22,5%) беморда кичик чаноқ суякларини зарарланиши, 78та (39%) беморда умуртқа поғонасини зарарланиши, 42 (21%) та беморларда кичик чаноқ суяклари билан бирга умуртқа поғонасини зарарланиши, 35 та (17,5%) беморда кучли тарқалган кичик чаноқ суяклари, умуртқа поғонаси, қовурғалар, бош суяклари ва бошқалар зарарланганлигини аниқлаш мумкин. 32 (16%) та беморда суякларга метастазланишни патологик синиш билан асоратланган ҳолатлар аниқланади, булардан кичик чаноқ суякларидаги синиш 2(6,25%) та,

26 (81,25%) та беморда умуртқа поғонасини ҳар хил қисмларидаги компрессион синиш, 2 (6,25%) та беморда елка синиши, ва 2 (6,25%) та беморда қовурғаларни синиши ҳолатларини кузатиш мумкин. Патологик синиш билан кузатилган барча беморларда қонда ПСА микдори ўрганилганда 40 нг\мл дан юқори бўлганлигини кузатиш мумкин. 18 (9%) та беморда аввалига ташхис бирламчи ўчоғи аниқланмаган тана суякларни метастатик зарарланиши билан бошқа мутахасислар (травматолог, нейрохирург ёки умумий онколог)га аввалига даволаниб зарарланган ўчоқдан биопсия олингандан кейин простата беzi саратонини метастази ташхиси қўйилиб кейинчалик бирламчи ўчоқ текширилганлиги аниқланади.

1-жадвал

Қўлланиладиган усуллар рўйхати

Ташхисот критериялари	Беморлар сони 200 та (%)	Ташхисот натижалари	Беморлар сони(%), 200 та бемор ҳисобида.	32(16%) та бемор ҳисобида суякларга метастазланиш ва патологик синиш	
Тана ва ПСАсуякларини сканирлаш	84 (42%)	кичик чаноқ суякларини зарарланиши, умуртқа поғонасини зарарланиши, кичик чаноқ суяклари билан умуртқа поғонасини зарарланиши, кучли тарқалган кичик чаноқ суяклари, умуртқа поғонаси, қовурғалар, бош суяклари ва бошқалар зарарланишлар.	45(22,5%)	Кичик чаноқ суякларидаги синиш, умуртқа поғонасини, елка суягини синиши,	2(6,25%)
КТ,МСКТ,МРТ ва ПСА	69 (34,5%)		78 (39%)		26 (81,25%)
Рентгенография ва ПСА	39 (19,5%)		42(21%)	2 (6,25%)	
Клиник жиҳатдан ташхис ва ПСА	8 (4%)		35(17,5%)	қовурғаларни синиши.	2 (6,25%)

Простата беzi саратонини тана суякларига метастазланганда қуйидаги даволаш усулларида фойдаланилади. 1. Гормонотерапия + динамик кузатув. 2. Гормонотерапия + бифосфонат терапия. 3. Гормонотерапия + бифосфонат терапия + жарроҳлик даво. 4. Гормонотерапия + симптоматик терапия.

Бифосфонат терапия учун қўлланилган дори воситалари: 1.Бонкур (бондронат) 6,0 мг дан ҳар 28 кунда 2.Бонефос препарати аввалига Бонефос 60 мг вена ичи томизиш ҳар куни 5 кун давомида умумий дозаси 300 мг шундан кейин капсулада 2 кап х 2 маҳал доимий қабул қилиш. 3. Зомета (Золадроновая кислота) 4 мгдан вена ичига томизиш ҳар 28 кунда бир марта 4. Памидронат кислота 4 мгдан ҳар 28 кунда 1 марта 5. Резорба 4мг дан ҳар 28 кунда 1 марта.

Натижалар ва таҳлиллар:

Гормонотерапия+динамик кузатув қонда ПСА микдори 20-40 нг\мл оралиғида бўлганда, клиник жиҳатдан метастазлар белгилари аниқланмаганда, лекин текширувлар тана суякларини сканирлаш ёки КТ, МСКТ, МРТ текширувларида метастатик жараён аниқланган ҳолатларда факатгина гормонотерапия ва динамик кузатув тавсия қилинган бундай беморлар сони 28 (14%) ташкил қилади. Бу беморларда ҳар 3 ойда бир марта қонда ПСА,ТРУС ва ректал кўрик текшируви ўтказилган, ҳамда ҳар 6 ойда бир марта тана суякларини сканирлаш текшируви, КТ, МСКТ ёки МРТ текшируви динамикаси олиб борилган, шулардан 9 (32,14%)та беморда бир йил мобайнида касалликни кучайиши ва янги метастатик ўчоқларни пайдо бўлиши сабабли бифосфонат терапия қўшилган ва бунга нисбатан беморларнинг яшаш кўрсаткичи 2-3 йилгача бўлган натижага эришилган (жадвал 2).

19 (67,85%) та беморда эса икки йил ва ундан ортиқ даврда касаллик регрессияланган лигиметастатик ўчоқларни гормонотерапия фониди сўрилиши белгилари

борлиги аниқланади ва бунга нисбатан яшовчанлик кўрсаткичи 3-5 йилгача эканлиги аниқланди.

2-Жадвал

Биринчи гуруҳдаги беморларда даволаш кўрсаткичлари

Кўрсаткичлар	Беморлар сони (%)	Яшовчанлик кўрсаткичийил
Касалликни кучайиши ва янги метастатик ўчоқларни пайдо бўлиши	9 (32,14%)	2-3
Икки йилгача регрессияга эришилган беморлар сони (%) ва метастатик ўчоқларни сўрилиши кузатилган	19(67,85%)	3-5

Гормонотерапия +бифосфонат терапия олганбеморлар сони: 120(60%) та беморни ташкил қилади, бундай беморларда қонда ПСА микдори 40 нг\мл дан юқори бўлган ва асосий қисм беморларда клиник жиҳатдан оғриқ синдромини яққол намоён бўлишини кўриш мумкин [11]. Беморларда бирламчи простата беzi саратони ҳамда тана суякларига метастаз ташхиси қўйилган вақтдан бошлаб бир вақтда гормонотерапия ва бифосфонат терапия бошланган. Беморларда даволаш эффективлигини баҳолаш мақсадида ҳар 3 ойда ПСА, ректал кўрик ва ТРУС текшируви ўтказилган ҳамда ҳар 6 ойда тана суякларини сканирлаш текшируви ўтказилган. 38 (31,6%) та беморда бифосфонат терапия учун Бонкур (бондронат) 6,0 мг, ҳар 28 кунда бир марта қилинган. 41 (34,2%) та беморда зомета (Золадрон кислота) 4 мг 5,0 мл ҳар 28 кунда 1 марта, 19(15,8%) та бемор Бонефос препаратини аввалига инъекция кейинчалик капсуласини ҳар куни қабул қилган. 6 (5%) та беморда памидронат кислота 4 мг дан ҳар 28 кунда бир марта қабул қилган (3-жадвал). 16 (8%) бемор эса Резорба 4 мг дан ҳар 28 кунда 1 марта қабул қилганлигини аниқлаш мумкин. Бифосфонат терапия олган беморларда даволаш са-



марадорлиги ўрганилганда Зомета, 4 мг дан Бонифос, ва Резорба 4,0 мгдан олган беморларда клиник жиҳатдан 1-чи 3 ойда клиник жиҳатдан эффект яъни синдромини йўқолиши белгилари, 6 ойдан кейин контрол сканирлаш, рентген, КТ, МСКТ ва МРТ текширувларда метастазланган ўчоқларни сўрилишини кузатиш мумкин. Бонкур ва Памидронат кислота билан даволанган беморларда клиник жиҳатдан эффектини 6-8 ойдан кейин пайдо бўлиши, текширувларда эса бир йилдан кейин ўчоқларни сўрилиши ёки кичрайиши белгиларини кўриш мумкин[13].

68 (56,6%) та беморда бифосфонат терапия асосий касалликни тўлиқ регрессиясига қадар ўртача саккиз ойдан икки йилга қадар олиб борилган.

35 (29,1%) беморларда эса бифосфонат терапияни давомийлиги касалликни қучайиши ва махсус даволарни таъсирсизлигига қадар олиб борилган. 17(14,1%) та бемор бифосфонат терапияни нерегуляр қабул қилган ёки тўлиқ белгиланган курсни қабул қилмаган ва бундай беморларда кейинчалик метастазланган суяклар билан боғлиқ асоратлар яъни патологик синиш белгилари кузатилганлигини кўриш мумкин. Бу гуруҳдаги беморда простата беги саратонини гормонга сезувчанлиги йўқолгандан кейин ўтказилган махсус даво, асосан ПХТ ўтказилган даврида ҳам бифосфонат терапия давом эттирилган ва клиник жиҳатдан касалликни регрессияланишини аниқлаш мумкин. Беморларни яшаш кўрсаткичи ўрганилаганда: 1 йиллик яшаш кўрсаткичи 34 (28,3%) та бемор. 2 йиллик яшаш кўрсаткичи 51 (42,5%) та бемор. 3 йиллик яшаш кўрсаткичи 23 (19,3%) беморда аниқланган бу 5 йиллик яшаш кўрсаткичини ташкил қилади.

3-жадвал

Иккинчи гуруҳдаги беморларда даволаш кўрсаткичлари

Кўрсаткичлар	Беморлар сони (%).	Яшовчанлик кўрсаткичи йил
Касалликни тўлиқ регрессияси	23 (19,3) 12 (10)	3 5
Касалликни қучайиши	51 (42,5)	2
Метастазланган суяклар патологик синиш белгилари	34 (28,3)	1

Гормонтерапия бифосфонат терапия жарроҳлик усули билан даволанган беморлар. 32(16%) беморларда ПБС ни тана суякларига метастазланиши патологик синиш билан асоратланганлиги сабабли 20 (62,5%) та беморда бир вақтда гормонотерапия аввалига жарроҳлик усули билан даволанган (травматолог, нейрохирург, умумий онкологларда) паллиатив операциялар ўтказилган шундан кейин бифосфонат терапияга ўтказилиб давом эттирилган. 12 (37,5%) беморда (4-чи жадвал) эса аввалига гормонотерапия, бифосфонат терапия ўтказилиб шу даво муолажалари фониди патологик синиш асорати кузатилганлиги сабабли жарроҳлик усуллари қўлланилган ва кейинчалик яна бифосфонат терапия давом эттирилган [12]. Касалларни яшаш кўрсаткичи ўрганилганда бир йиллик яшаш кўрсаткичи 24 (75%), икки йиллик яшаш кўрсаткичи 6 (5%) уч йиллик яшаш кўрсаткичи 2 (1,7%) ташкил қилади.

4-жадвал

Учинчи гуруҳ беморларда даволаш кўрсаткичлари

Кўрсаткичлар	Беморлар сони (%).	Яшовчанлик кўрсаткичи, йил
Касалликни қучайиши	24 (75),	1
Патологик синиш белгилари	6 (5)	2
Касалликни агрессивлиги камайиши	2 (1,7)	3

Гормонтерапия ва симптоматик терапия беморлар сони 20(10%) та (5-чи жадвал). Бу беморларда бирламчи текширувларда 12 (60%) текширув натижаларига асослаб метастаз ташхиси қўйилган 8 (40%) та беморда эса қонда ПСА миқдорини юқори даражаларда бўлиши клиник жиҳатдан оғриқ синдромини намоён бўлишини инобатга олиб метастаз ташхиси қўйилган. Беморларни умумий ахволи оғир бўлиши, ёндош касалликлари ва беморларни бифосфонат терапияни инкор қилишини инобатга олиб 9 (45%) та беморга фақатгина гормонотерапия ўтказилган. 11 (65%) та беморга фақатгина симптоматик терапия ўтказилган. Яшаш кўрсаткичи: бир йиллик яшаш кўрсаткичи 16(80%)та, икки йиллик яшаш кўрсаткичи эса 4 (20%) беморда аниқланган.

5-жадвал

Тўртинчи гуруҳ беморларнинг даволаш кўрсаткичлари

Кўрсаткичлар	Беморлар сони (%).	Яшовчанлик кўрсаткичи, йил
Умумий ахволи оғир бўлиши	16(80)	1
Умумий ахволи оғир ёндош касалликлари бўлиши	4 (20)	2

Хулоса

Юқориди келтирилган ҳолатлардан шуни кўриш мумкин ПБС тана суякларига метастазланган ташхисини қўйишда ва даволашда комплекс текширувлардан ўтказиш, тўғри, ўз вақтида ва керакли вақт оралиғи мобайнида гормонотерапия билан бифосфонат терапияни ўтказиш керакли даво самарадорлигига эришиш имкониятини беради ва метастаз билан боғлиқ асоратларни камайтириш имкониятини яратади.

Адабиётлар

1. Белёв Н. Ф., Брега Д. Г., Горинчой Г. В. Рак предстательной железы и наследственные синдромы // Злокачественные опухоли. — 2014. — С. 97—102.
2. Казанцева М. В., Стрыгина Е. А. Эффективность Фирмагона при распространённом раке предстательной железы после прогрессирования на стандартной схеме МАБ: разбор клинического случая // Злокачественные опухоли. — 2014.- №(8). — С. 47—51.
3. Переверзев А.С., Коган М.И. Рак предстательной железы.- 2004.- С. 46—58.
4. Пешков М. Н., Шарова Е. И., Клабуков И. Д. Использование постгеномных технологий для диагностики онкологических заболеваний на примере рака предстательной железы // Российский онкологический журнал. — 2015. — Т. 20. — С. 29-32.
5. Adams J. The case of scirrhous of the prostate gland with corresponding affliction of the lymphatic glands in the lumbar region and in the pelvis // Lancet.- 2000.- Vol.1.— P. 393-398.
6. Denmeade S. R., Isaacs J. T. A history of prostate cancer treatment // Nature Reviews. Cancer.- 2013.- Vol. 2 (5). — P. 389—396.
7. Geiges G., Harms T., Rodemer G. Degarelix therapy for prostate cancer in a real-world setting: experience from the German IQUO (Association for Uro-Oncological Quality Assurance) Firmagon® registry. // BMC Urol. — 2015. — №15. — P. 122.
8. Limonta P., Manea M. Gonadotropin-releasing hormone receptors as molecular therapeutic targets in prostate cancer: Current options and emerging strategies. // Cancer Treat Rev. — 2013. — №39(6). — P. 647-663.
9. Rao A. V., Agarwal S. Role of antioxidant lycopene in cancer and heart disease // Journal of the American College of Nutrition.- 2012.- Vol.19 (5). — P. 563—569.
10. Vickers A. J., Wolters T., Savage C. J. et al. Prostate-specific antigen velocity for early detection of prostate cancer: result from a large, representative, population-based cohort. // Eur Urol. — 2009. — Vol.12.- P. 756-761.
11. Vlaeminck-Guillem V., Ruffion A., André J. et al. Urinary prostate cancer 3 test: toward the age of reason? // Urology. — 2010. — Vol.75. — P.447-475.
12. Whittemore A.S., Cirillo P.M., Feldman D., Cohn B.A. Prostate specific antigen levels in young adulthood predict prostate cancer risk: results from a cohort of Black and White Americans. // J Urol.-2005.-Vol.174.- P.872-879.
13. Wolf A.M., Wender R.C., Etzioni R.B. et al. American Cancer Society guideline for the early detection of prostate cancer // Cancer J Clin. — 2010. — Vol.60.- P. 70-74.

ПРОСТАТА БЕЗИ САРАТОННИ ТАНА СКЕЛЕТ СУЯКЛАРИГА МЕТАСТАЗЛАНГАНДА ДАВОЛАШ УСУЛЛАРИ ВА УЛАРНИНГ САМАРАДОРЛИГИНИ АНИҚЛАШ ҲАМДА БАҲОЛАШ МЕЪЗОНЛАРИ

Юсупов.Ш.Х.,Темиров.О.О.,Турсунова.М.А.

Мақсад: ПБС ни бирламчи ўсма классификацияси бўйича 2-чи, 3-чи ва 4-чи босқичларда бисфосфонатлар билан даволаш самарадорлигини баҳолаш. **Материал ва усуллар:** назорат остида суякдаги простата безининг метастазлари бўлган 200 та бемор бўлди. Даволаш усулларига кўра улар 4 гуруҳга бўлинган: гормонотерапия + динамик кузатиш; гормонотерапия + бифосфонат терапия; гормонотерапия + бифосфонат терапия + жарроҳлик даво; гормонотерапия + симптоматик терапия. **Натижа:** биринчи гуруҳ

беморларда бир йил мобайнида касалликни ривожланиши 32,1% беморларда кузатилди, икки йил мобайнида эса 67,8% беморларда кузатилди. 2-чи гуруҳ беморларда 5 йиллик яшаш кўрсаткичи 19,3% ни ташкил қилди, икки йиллик яшаш кўрсаткичи эса - 42,5% ташкил қилди. 3-чи гуруҳ беморларда бир йиллик яшаш кўрсаткичи 75, икки йиллик яшаш кўрсаткичи эса 5% ни ташкил қилди, 4-чи гуруҳда бир йиллик яшаш кўрсаткичи 80%, икки йиллик эса - 20%ни ташкил қилди. **Хулоса:** суякларга метастазланган ПБС ли беморларда гормонотерапия билан бисфосфонат терапияни ўтказиш керакли даво самарадорлигига эришиш имкониятини беради.

Калит сўзлар: простатаспецифик антиген, бифосфонат терапия, простата безисаратонини, полихимиятерапия, гормонотерапия + бифосфонат терапия.

