

## АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ ПЕРВИЧНОГО КАСТРАЦИОННО-РЕЗИСТЕНТНОГО РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

М. Н. Тилляшайхов<sup>1</sup>, Е. В. Бойко<sup>1</sup>, Ж. М. Искандаров<sup>2</sup>, М. И. Болтаев<sup>2</sup>, Н. М. Рахимов<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр онкологии и радиологии, Ташкент,

<sup>2</sup>Бухарский филиал Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии, Бухара,

<sup>3</sup>Самаркандский государственный медицинский университет, Самарканд, Узбекистан

**Ключевые слова:** рак предстательной железы, кастрационно-резистентный рак предстательной железы, гормональная терапия.

**Таянч сўзлар:** простата саратони, кастрацион-резистент простата беги саратони, гормон терапияси.

**Key words:** prostate cancer, castration-resistant prostate cancer, hormone therapy.

Цель: изучение результатов лечения первичного кастрационно-резистентного рака предстательной железы. Материалы и методы: исследование было основано на анализе 112 больных гормонорезистентным раком предстательной железы (ГРРПЖ), находившихся в онкоурологическом отделении РСНПМЦОиР и его филиалах, под наблюдением с 2008 по 2021 года, из которых у 20,5 % пациентов наблюдалась первичная резистентность к гормональной терапии. Результаты: у пациентов с ПКРРПЖ при полном непосредственном эффекте проведенного лечения шансы дожить 5 лет и более имели 13,5 % больных, при частичном эффекте 6,5% ( $p < 0,05$ ). Заключение: таким образом, наиболее эффективным методом лечения при ПГРРПЖ при отсутствии противопоказаний является ЦПЭ. Проведение только лучевого или лекарственного лечения является недостаточным для получения положительных результатов, в связи с чем, врачи при невозможности проведения хирургического лечения, должны предпринимать все меры для проведения комбинированного курса лечения.

## БИРЛАМЧИ КАСТРАЦОН РЕЗИСТЕНТЛИ ПРОСТАТА БЕГИ САРАТОНИНИ ДАВОЛАШ НАТИЖАЛАРИНИ ТАХЛИЛИ

М. Н. Тилляшайхов<sup>1</sup>, Е. В. Бойко<sup>1</sup>, Ж. М. Искандаров<sup>2</sup>, М. И. Болтаев<sup>2</sup>, Н. М. Рахимов<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт маркази, Тошкент,

<sup>2</sup>Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт маркази Бухоро филиали, Бухоро,

<sup>3</sup>Самарканд давлат тиббиёт университети, Самарканд, Ўзбекистон

Мақсад: бирламчи кастрацион резистентли простата беги саратонини даволаш натижаларини ўрганиш. Материаллар ва усуллар: Тадқиқот 2008 йилдан 2021 йилгача РИОРИАТМ онкоурология бўлимида кузатишган гормонга чидамли простата саратони (ГЧПС) билан оғриган 112 беморнинг тахлилига асосланган бўлиб, улардан 20,5 % беморларда гормон терапиясига бирламчи резистентлик бўлган. Натижалар: БКРПБС (бирламчи кастрацион-резистент простата беги саратони) бўлган беморларда, даволанишнинг тўлиқ тўғридан-тўғри таъсири билан, 5 йил ёки ундан кўпроқ омон қолиш эҳтимоли беморларнинг 13,5 % ни ташкил этди, қисман таъсир 6,5 % ( $p < 0,05$ ). Хулоса: Шундай қилиб, бирламчи гормон резистентли простата беги саратонини даволашда қарши кўрсатма бўлмаганда цистпростатэктомия энг самарали даволаш ҳисобланади. Ижобий натижаларга эришиш учун фақат нур терапия ёки дори-дармонлар билан даволаш этарли эмас, шунинг учун шифокорлар, агар жарроҳлик даволаш мумкин бўлмаса, даволанишнинг комбинацияланган курсини ўтказиш учун барча чораларни кўришлари керак.

## ANALYSIS OF TREATMENT RESULTS OF PRIMARY CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER

M. N. Tillyashayhov<sup>1</sup>, E. V. Boyko<sup>1</sup>, J. M. Iskandarov<sup>2</sup>, M. I. Boltaev<sup>2</sup>, N. M. Raximov<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology, Tashkent,

<sup>2</sup>Bukhara branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology, Bukhara,

<sup>3</sup>Samarkand state medical university, Samarkand, Uzbekistan

Purpose: to study the results of treatment of primary castration-resistant prostate cancer. Materials and Methods: The study was based on an analysis of 112 patients with hormone-resistant prostate cancer (HRPC) who were in the oncology department of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology, under observation from 2008 to 2021, 20.5% of patients had primary resistance to hormone therapy. Results: In patients with Primary castration-resistant prostate cancer, with the full direct effect of the treatment, the chances of surviving 5 years or more had 13.5% of patients, with a partial effect of 6.5% ( $p < 0.05$ ). Conclusion: Thus, operation cystprostatectomy is the most effective treatment for PHRPC (Primarily hormone-resistant prostate cancer) in the absence of contraindications. Conducting only radiation or drug treatment is insufficient to obtain positive results, and therefore, doctors, if surgical treatment is not possible, should take all measures to conduct a combined course of treatment.

**Введение.** По данным ВОЗ и внутреннего подразделения International Agency for Research on Cancer – IARC, к 2040 г. рост заболеваемости РПЖ возрастет более чем на 2 млн новых случаев в год – J.E. Ferlay и соавт. (2020) [3]. По данным М.Н. Тилляшайхова и других авторов на территории Республики Узбекистан рак предстательной железы (РПЖ) составляет 10,0 % случаев от числа злокачественных новообразований в общей популяции [1,2,5,6]. Несмотря на превосходный ответ на гормональной терапии (более 90 %), у части больных, эти лечения оканчиваются безуспешностью в связи с развитием кастрационно-резистентного рака предстательной железы. Естественная эволюция роста РПЖ неизбежно приводит к состоянию игнорирования андрогенов. В настоящее время КРРПЖ остается смертельной формой рака предстательной железы, для которой не существует доступного лечения, позволяющего эффективно увеличить выживаемость пациентов [4].

**Цель:** методом изучения и анализируя результаты комбинированно-комплексного лечения первичного кастрационно-резистентного рака предстательной железы определить наиболее рациональный подход терапии.

**Материалы и методы.** Наше исследование было основано на клиническом материале больных гормонорезистентным раком предстательной железы (ГРРПЖ) находившихся в онкоурологическом отделении РСНПМЦОиР и его филиалах с 2008 по 2021 года.

Были проанализированы истории болезни, амбулаторные карты и анкетированы 112 больных с рефрактерным раком предстательной железы T2-4N1-2M0, которые составили основную группу. Из 112 больных у 20,5 % встречалась первичная и у 79,5 % вторичная резистентность гормональной терапии. Если из 23 больных с первичной гормональной резистентности у 9 была связана с гистогенетическими особенностями, то у 14 первичная гормональная резистентность развилась по неизвестным причинам.

В нашем исследовании у 9 больных (39,1 %) гормональная терапия изначально не дала положительного результата. Всем больным лечение было начато в наших филиалах опираясь только на показатели ПСА и цитологическом исследовании биоптата. После полноценной биопсии были выявлены гистологические варианты РПЖ не ацинарного характера, что и было основной причиной данного синдрома. У 14 (60,9 %) больных с ацинарной аденокарциномой при проведении различных вариантов гормонального лечения у 2 (8,7 %) больных не наблюдалось никакой реакции на проведенное лечение, у 12 (52,2 %) после незначительного уменьшения размеров образования и показателей ПСА, улучшения клинического течения в сроки от 1 до 6 месяцев опухоль возобновила свое развитие.

У 16 (69,6 %) больных из 23 при рестадировании установлен РПЖ 3 стадии и 7 (30,4 %) больных 4 стадии (табл. 1).

Таблица 1.

**Общая характеристика больных с первичной гормональной резистентностью РПЖ.**

Стадия процесса		Дифференцировка	
I стадия	-	G <sub>1</sub>	2 (8,7 %)
II стадия	-	G <sub>2</sub>	9 (39,1 %)
III стадия	16 (69,6 %)	G <sub>3</sub>	4 (17,4 %)
IV стадия*	7 (30,4 %)	G <sub>4</sub>	8 (34,8 %)
Итого 23 (100%)			

Как видно из таблицы количество больных с высокодифференцированными и низкодифференцированными опухолями почти были идентичны (47,8 % и 52,2 % соответственно).

Учитывая первичную резистентность опухоли, в нашем арсенале оставалась только хирургическое лечение, лучевая и химиотерапия. В связи с чем больные условно были разделены на группу больных ранее подвергавшихся облучению и те, которые не получали радиотерапию.

Из 23 больных первичным ГРРПЖ у 3 (13,1 %) ранее было произведено орхэктомия, орхэктомия в сочетании гормональной терапией было применено у 1 (4,3 %), гормональная терапия было проведено у 17 больных (73,9 %) и у 2 (8,7 %) гормональную терапию сочетали с облучением.

Таким образом, 21 (91,3 %) больных ранее получали радиотерапию и 2 (8,7 %) больных, которые возможности облучения уже исчерпали. Единственным возможным лечением

Таблица 2.

Распределение больных с ГРРПЖ в зависимости от проведенного лечения.

Метод лечения	Абсолютное количество больных	Процент
ЦПЭ	3	13,1
ЛТ	15	65,2
ПХТ	20	86,9
Комбинированная	16	69,6
Золедроновая к-та	6	26,1

у двух больных оставалась химиотерапия или при отсутствии противопоказаний радикальная цистпростатэктомия. К сожалению, у обоих больных уже имелись метастазы в тазовые кости, и мы были вынуждены проводить только паллиативные курсы ПХТ (табл.2).

Хотя показание комбинированной терапии существовало во всех случаях, данное лечение могли получить только 16 (69,6 %) больных, у остальных 7 (30,1 %) больных в связи с различными соответствующими заболеваниями было проведено монотерапия. Комбинированное лечение выглядело следующим образом, у двух больных (8,7 %) имело место ЦПЭ+ЛТ, у одного (4,3 %) ЦПЭ+ПХТ, у 13 (56,5 %) ЛТ+ПХТ.

Золедроновую кислоту вводили всем больным с метастатическим поражением костей скелета, которую по обстоятельствам сочетали с лучевой или химиотерапией. Больные, которые получали только симптоматическую терапию (золедроновая кислота, анальгетики, паллиативные цистостомии и др.) в исследование не было включено.

15 больным проводили телегамматерапию в составе комбинированного лечения на кобальтовых установках (1,25 МВ), с 3 или 4 полей. Стандартной дозой облучения являлась: РОД 1,8-2 Гр, СОД 65-70 Гр на предстательную железу и 44-50 Гр на тазовую область. Чаще использовали облучение по классической методике до СОД 44 Гр с последующим интервалом на 3 недели и продолжали курс до достижения нужной суммарной дозы. Планирование облучения проводили по общепринятым стандартам. Верификации плана проводили на компьютерной томографии фирмы «Siemens».

В объем облучения включали предстательную железу и семенные пузырьки. Положение больного на спине с наполненным мочевым пузырем. Разметка: метки по краю анального канала, маленький катетер Фолея с контрастным веществом в уретре и мочевом пузыре и барий в прямой кишке. Границы полей предстательной железы (boost): на 2 см выше предстательной железы; нижняя граница: нижний край седалищного бугра; передняя граница: между передней и средней третями лонной кости; задняя граница: середина прямой кишки; боковая граница: на 2 см латеральнее предстательной железы (рис. 1).

Границы полей в области таза:

- верхняя граница: L5-S1;
- боковая граница: на 1 см кнаружи от тазового кольца;
- нижняя граница: нижний край седалищного бугра для облучения всей предстательной железы с краем безопасности на 2 см книзу от верхушки;
- передняя граница: между передней и средней третями лонной кости;
- задняя граница: середина прямой кишки.

Формирование пучка: для тазовых полей – блоки, защищающие часть тонкой кишки и головку бедра.

Химиотерапия гормонорезистентного РПЖ ранее считалась малоэффективной из-за трудности измерения объективного эффекта после ее проведения. В последние годы исследования продемон-

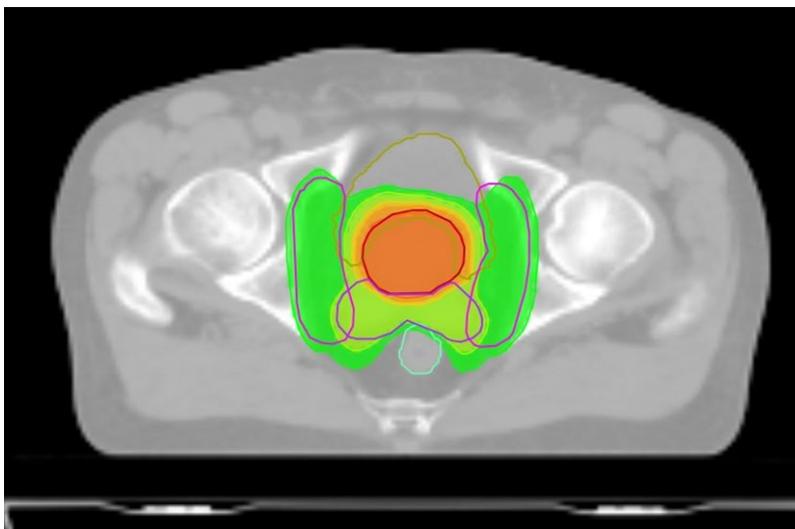


Рис. 1. Компьютерное планирование облучения РПЖ

стрировали эффективность новых цитотоксических химиопрепаратов.

Курсы полихимиотерапии (ПХТ) с таксанами в сочетании гормональной терапией. Чаще всего проводили ПХТ по следующей схеме:

- доцетаксел 75 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в течение 30 мин в пред- постмедикацией каждые 3 недели;
- преднизолон 5 мг 2 раза в день внутрь ежедневно.

Только 4 больных получали ПХТ в чистом виде. Лечение проводили до прогрессирования РПЖ или до появления выраженных побочных эффектов или до 10-12 курсов.

У двух больных из – за массы сопутствующих заболеваний мы применили в качестве химиотерапии эстрамустин по 280 мг внутрь 2 раза в день. Эстрамустин – химиогормональный препарат, представляющий собой соединение производного азотистого иприта и эстрогена.

Непосредственные результаты лечения оценивались по модифицированной методике оценки (Брюссель 1979 г.). Если по классической методике для оценки непосредственного результата основным параметром был изменение размера опухоли, при модификации мы учитывали кроме уменьшения объема опухоли, который был изучен объективными методами исследования, и «биохимическую» ремиссию и субъективную оценку больной по шкале I-PSS. Нам было интересно, какая методика более приемлема для лечения первичного гормонально резистентного рака.

**Результаты.** Нами был проведен анализ непосредственных результатов лечения в зависимости от проводимого метода лечения (табл.3).

Таблица 3.

**Распределение больных с первичной ГРРПЖ по непосредственному эффекту проведенной терапии.**

Метод лечения	Эффективность лечения			
	Полный	Частичный	Стабиль.	Прогресс
ЦПЭ n=3	2 (66,7±2,2 %)	1 (33,3±4,6 %)	-	-
ПХТ n=4	-	3 (75±6,7 %)	1 (25±7,9 %)	-
Комбинированная n=16	8 (50±7,2 %)	5 (31,3±4,5 %)	1 (6,3±4,8 %)	2 (12,5±2,6 %)
<b>Итого</b>	<b>10 (43,5 %)</b>	<b>9 (34,8 %)</b>	<b>2 (8,7 %)</b>	<b>2 (13,0 %)</b>

В связи с тем, что лечение проводили длительно в течении нескольких месяцев и в процессе лечения, в зависимости от текущих результатов лечения, тактика по необходимости менялась и большинства больных в процессе курации получали комбинированное лечение.

Таблица 4.

**5 – летняя выживаемость больных с первичной и вторичной резистентностью гормональной терапии, в зависимости от непосредственных результатов лечения.**

Непосредственный результат	Первичный ГРРПЖ n=23
Полный эффект n=52	7 (13,5 %)
Частичный эффект n=31	2 (6,5 %)
Стабилизация n=16	-
Прогрессия n=9	-
<b>Итого n=108</b>	<b>9 (8,3 %)</b>

В приведенной в таблице данных видно, что при оценке непосредственного результата лечения, больные с прогрессии, не имели шанса прожить до события. При полном непосредственном эффекте проведенного лечения шансы дожить 5 лет и более имели 13,5 % больных, при частичном эффекте 6,5 % (p<0,05).

Если посмотреть на данных таблицы, кажется, что больные с первичной нечувствительности опухоли имели наихудшие результаты. Но если учесть, что, из 23 больных у 9 (39,1%), результат оказался не таким плохим. Так как первично нечувствительные гормональной терапии опухоли в основном состояли заранее агрессивных клонов опухоли.

**Заключение.** Таким образом, наиболее эффективным методом лечения при ПГРРПЖ при отсутствии противопоказаний является ЦПЭ. Проведение только лучевого

или лекарственного лечения является недостаточным для получения положительных результатов, в связи с чем, врачи при невозможности проведения хирургического лечения, должны предпринимать все меры для проведения комбинированного курса лечения.

**Использованная литература:**

1. Рахманов Х. А., Исламов Ш. Э., Рахимов Н. М. Клинико-морфологическая характеристика рака предстательной железы //Журнал биомедицины и практики. – 2022. – Т. 7. – №. 2.
2. Тилляшайхов М.Н. Состояние онкологической помощи населению Республики Узбекистан Ташкент: ИПТД «Узбекистан», 2021. - 176 с.
3. Ш.Ш. Шаханова, Н.М Рахимов. Мультимодальный подход к лечению множественных остеогенных метастазов рака почки и предстательной железы. Клиническая и экспериментальная онкология 2020, №4 С. 50-56.
4. Alimjanovich, R. Z., Maxammatkulovich, R. N., & Khikmatovich, K. K. (2022). Age Features of the Prevalence of Prostate Cancer in Uzbekistan. Central Asian Journal of Medical and Natural Science, 3(5), 154-157
5. Ferlay J.E., Lam F., Colombet M. et al. Global cancer observatory: cancer tomorrow. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available at: <https://geo.iarc.fr/tomorrow>.
6. Karantanos T, Evans CP, Tombal B, Thompson TC, Montironi R, Isaacs WB. Understanding the mechanisms of androgen deprivation resistance in prostate cancer at the molecular level. Eur Urol. 2015 Mar;67(3):470-9.
7. Rizaev Jasur, Rakhimov Nodir, Kodyrov Khamidullo, Shakhanova Shakhnoza. Study of prostate cancer death by regions of the republic of Uzbekistan. Journal of Biomedicine and Practice. 2022, vol. 7, issue 5, pp.202-210.
8. Tillyashaykhov M.N., Djanklich S.M., Ibragimov S.N., Imamov O.A. Analysis of cancer incidence structure in the Republic of Uzbekistan. Онкология и радиология Казахстана, 2021, 61 (3), 4-8.