

**ИЗМЕНЕНИЕ ГОРМОНАЛЬНОГО СТАТУСА ПОСЛЕ ПРОТОННОЙ
«ГИПОФИЗЭКТОМИИ» У БОЛЬНЫХ ДИССЕМИНИРОВАННЫМ РАКОМ
ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

*Кондратьев Б.В., Виноградов В.М.,
Шалек Р.А., Ялыныч Н.Н., Пушкарева Т.В., Копанева М.В.*

ФГУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий», г. Санкт-Петербург, 197758, п. Песочный, ул. Ленинградская, 70/4

РЕФЕРАТ

Цель: Оценка изменений гормонального статуса больных местнораспространённым и метастатическим раком предстательной железы после проведения им протонной «гипофизэктомии» узкими пучками протонов с энергией 1000 МэВ как этапа системного лечения.

Материалы и методы: Оценивалась динамика уровня гормонов в крови 98 пациентов с метастатическим раком предстательной железы, которым была проведена лучевая «гипофизэктомия» узким пучком протонов на синхроциклотроне ПИЯФ (1000 МэВ, г. Гатчина) как этап системного лечения. Ввиду высокой энергии генерируемого пучка использовался ротационно-конвергентный метод облучения «напролёт». Облучение было однократным в поглощённой дозе 80-100 Гр. Оценивались уровни пролактина, кортизола, тестостерона, а также ПСА до лучевого воздействия, через 6 месяцев и далее ежегодно после протонной «гипофизэктомии» в группах больных со стабилизацией (46 человек) и прогрессированием заболевания (25 человек).

Результаты. В группе больных, у которых отмечено прогрессирование заболевания на 1 году после «гипофизэктомии» уровень пролактина был достоверно выше ($374,7 \pm 13,8$ мМЕ/л), чем в группе больных со стабилизацией заболевания ($203,9 \pm 8,0$ мМЕ/л, $p < 0,05$). Выявлена прямая корреляция между уровнями пролактина и ПСА через год после протонной

«гипофизэктомии»: $r=0,937$ $p<0,0001$. Содержание тестостерона снижалось незначительно в течение всего времени наблюдения. Уровень кортизола после протонной терапии в группах больных со стабилизацией заболевания ($566,4\pm 18$ нмоль/л) был достоверно выше ($p<0,05$) уровня кортизола в группе больных с прогрессированием заболевания ($352,5\pm 14,94$ нмоль/л). Выявлена обратная корреляция между содержанием кортизола в плазме крови и уровнем ПСА через год после протонной «гипофизэктомии»: $r=-0,975$ $p<0,0001$.

Ключевые слова: протонная терапия, узкие пучки, гипофизэктомия, диссеминированный рак предстательной железы, гормоны

CHANGES OF HORMONAL STATUS IN PATIENTS WITH DISSEMINATED PROSTATE CANCER AFTER PROTON «HYPORHYSECTOMY»

Kondratiev B.V., Vinogradov V.M., Shalek R.A., Yalynych N.N., Pushkariova T.V., Kopaneva M.V.

Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies Federal Agency of High Medical Care Technology, Saint-Petersburg, 197758, Pesochny, Leningradskaya st., 70/4

ABSTRACT

Purpose: The evaluation of the hormonal changes in patients with metastatic prostate cancer after «hypophysectomy» by narrow proton beam as a stage of hormonal therapy.

Material and Methods: 98 patients with disseminated prostate cancer had been irradiating on the synchrocyclotron PNPI (1000 MeV, Gatchina). Because of the high energy of the proton beam the rotating-convergent shoot-through technique had been using. The single dose of 80-100 Gy had been giving. The levels of prolactin, testosterone, cortisol and PSA had been evaluated before and annually after proton therapy in two groups of the patients: with the stabilization ($n=46$) and the progression ($n=25$) of the disease.

Results: In the patients with the progression of the disease during the first year of study the level of prolactin was significantly higher ($374,7 \pm 13,8$ mME/l) than in the patients with the stabilization ($203,9 \pm 8,0$ mME/l, $p < 0,05$). A direct correlation between the levels of prolactin and PSA was detected ($r = 0,937$ $p < 0,0001$). The changes of testosterone level were not significant. The level of cortisol in the patients with the stabilization was significantly higher ($566,4 \pm 18$ nmol/l, $p < 0,05$), than in the patients with the progression of the disease ($352,5 \pm 14,94$ nmol/l). An inverse correlation between the levels of cortisol and PSA was detected ($r = -0,975$ $p < 0,0001$).

Conclusion: Proton «hypophysectomy» is the stage of systemic therapy of patients with metastatic prostate cancer. Monitoring of hormonal changes is of great importance for palliative care of such patients.

Keywords: proton irradiation, narrow beams, hypophysectomy, disseminated prostate cancer, hormones

Введение.

Рак предстательной железы (РПЖ) во многих странах является одним из наиболее часто встречающихся злокачественных новообразований у мужчин [9]. В последние годы отмечается исключительно быстрый рост заболеваемости РПЖ, достигающий в среднем 3% за год, что позволяет прогнозировать удвоение числа регистрируемых случаев к 2030 г.[4].

В структуре первично выявленных больных РПЖ пациенты с IV стадией заболевания составляют 60-80%. Симптомы в этих случаях обусловлены метастазами и прорастанием опухоли. Боли в костях могут быть первым и единственным проявлением заболевания. Поражение костей таза и позвоночника составляет свыше 80% от всех метастазов при РПЖ [3].

Летальность на первом году после установления диагноза составляет 32% [2], что свидетельствует как о низкой выявляемости начальных стадий заболевания, так и о недостаточной эффективности существующих методов лечения.

В настоящее время гормональная терапия продолжает оставаться основным методом

лечения метастатического гормонально-чувствительного РПЖ. Однако у больных, получающих гормональную терапию, наблюдается повышение уровня простатического специфического антигена (ПСА) в среднем через 2 года от начала лечения [8].

Протонная терапия (ПТ) отличается от традиционно применяемых методов лучевого лечения рядом существенных преимуществ: она практически не повреждает лежащие рядом гипоталамус, черепно-мозговые нервы, ствол мозга, мозговые сосуды [1].

Материалы и методы. Разработан и применен метод стереотаксической абляции передней доли гипофиза узкими пучками протонов энергией 1000 МэВ для лечения диссеминированного рака простаты, сопровождающегося болевым синдромом. Отличительной особенностью этого метода является возможность локального воздействия на аденогипофиз, что позволяет избежать осложнений, связанных с повреждением задней доли гипофиза (развитие водно-электролитных нарушений). Облучение проводилось на синхроциклотроне Петербургского института ядерной физики (ПИЯФ РАН, г. Гатчина). Осуществлялось однократное воздействие на аденогипофиз узким протонным пучком с энергией 1000 МэВ, поглощённая доза составила 80-100 Гр.

Динамика показателей гормонального профиля 98 пролеченных больных метастатическим РПЖ оценивалась непосредственно перед проведением протонной «гипофизэктомии» (ПГЭ) и далее ежегодно в течение 5 лет. Оценивались уровни гормонов: пролактина, кортизола, тестостерона, а также ПСА.

В зависимости от характера течения заболевания в продолжение первого года наблюдения после ПГЭ больные были разделены на 2 группы. В первую группу отнесены больные со стабилизацией онкологического процесса после лучевой абляции гипофиза (46 человек). Вторую группу составили больные, у которых прогрессирование заболевания после ПГЭ произошло в течение первого года наблюдения (25 человек). На первом году наблюдения умерло 27 человек из 98 пролеченных пациентов (Рис.1).

Рис.1

**Течение заболевания на протяжении первого года
после протонной гипофизэктомии у больных
раком предстательной железы**



Распределение гормонов до и после ПГЭ соответствовало законам нормального распределения. Достоверность различий оценивалось с использованием t – критерия Стьюдента для зависимых выборок.

Статистическая обработка проводилась с использованием пакетов программ SPSS version 11.5.0. (SPSS Inc., USA)[5] и Microsoft Excel 2000[6,7].

Результаты

Пролактин. Основное влияние пролактина на предстательную железу проявляется в повышении метаболизма андрогенов, усилении их поглощения и действия (6). Пролактин прямо влияет и на внутриклеточный механизм обмена андрогенов, а также повышает транслокацию и связывание андрогенов со специфическими рецепторами в ядрах клеток предстательной железы (3). Среднее значение уровня пролактина в исследуемой группе больных находилось на верхней границе физиологической нормы и составляло $298,9 \pm 19$ мМЕ/мл норма для мужчин 30-300 мМЕ/мл). После проведения ПГЭ в общем по группе наблюдалось заметное снижение уровня пролактина в течение 1-го года. В последующие годы количество гормона в сыворотке крови больных снижалось незначительно (Таб.1).

Таб.1

Динамика пролактина тестостерона, кортизола и ПСА у больных раком предстательной железы до и после протонной «гипофизэктомии».

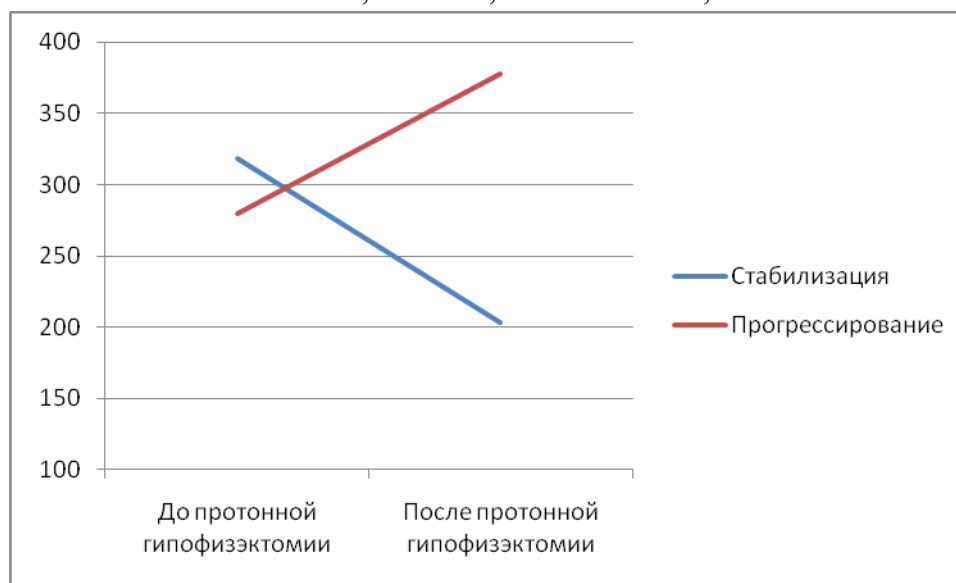
	Пролактин	Тестостерон	Кортизол	ПСА
До лечения	298,9±19 n= 95	8,87±0,3 N= 94	618,1±39,4 n= 97	24,59±0,9 n= 98
Через 1 год	247,9±11,7 n=62	5,38±0,1 n=61	491,0±17,6 n=71	9,82±0,61 n=60

При оценке количества пролактина в указанных группах выявлены следующие закономерности: в группе больных, у которых отмечено прогрессирование заболевания на 1 году после ПГЭ уровень пролактина был достоверно выше ($374,7 \pm 13,8$ мМЕ/л), чем в группе больных со стабилизацией заболевания ($203,9 \pm 8,0$ мМЕ/л). Исходный уровень лактотропного гормона был примерно одинаков в обеих группах больных ($298,95 \pm 19$ мМЕ/мл).

На основании вышеизложенных данных мы выявили прямую корреляцию между уровнем пролактина и уровнем ПСА через год после ПГЭ: $r=0,937$ $p<0,0001$. Таким образом, у больных, имеющих высокий уровень пролактина в крови содержание ПСА было высоким (Рис.2). Это означает, что в указанной группе больных наблюдалось прогрессирование онкологического процесса.

Рис. 2.

**Динамика уровня пролактина в группах
больных с прогрессированием и стабилизацией заболевания,
через год после протонной гипофизэктомии**



Тестостерон. Среднее значение уровня тестостерона в исследуемой группе больных было несколько ниже нормы и составляло $8,87 \pm 0,30$ нМ/л (норма для мужчин 10,4-41,6 нМ/л), что объясняется предшествующей орхиэктомией и антиандрогенной гормонотерапией у большинства больных. После ПГЭ количество гормона незначительно снижалось и оставалось примерно на одном уровне в течение всего времени наблюдения (Таб.1).

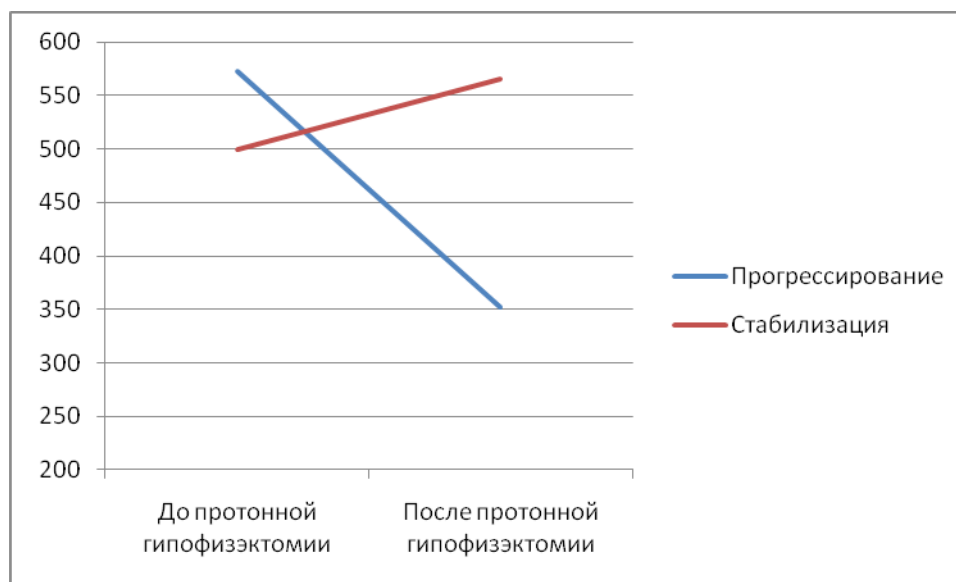
Кортизол. Содержание кортизола в сыворотке крови больных до лечения было в пределах нормы и составляло $532,4 \pm 39,4$ нМ/л. Через год после лечения значения уровни гормона снизились почти в 2 раза и приблизились к нижней границе физиологической нормы. В последующие годы колебания уровня кортизола были незначительны (Таб.1).

Внутригрупповой анализ с использованием эффекта после лечения в качестве группирующего признака выявил, что уровень кортизола после протонной терапии в группах больных со стабилизацией заболевания ($566,4 \pm 18$ нмоль/л) был достоверно выше ($p < 0,05$) уровня кортизола в группе больных с прогрессированием заболевания ($352,5 \pm 14,94$ нмоль/л). У больных со стабилизацией заболевания уровень кортизола в плазме практически не менялся, а у больных с прогрессированием заболевания – падал (Рис.3).

Рис. 3.

**Динамика уровня кортизола в группах
больных с прогрессирование и стабилизацией заболевания,**

через год после протонной гипофизэктомии.



На основании вышеизложенных данных мы выявили обратную корреляцию между уровнем кортизола в плазме крови и уровнем ПСА через год после ПГЭ: $r=-0,975$ $p<0,0001$. Таким образом, у больных, имеющих высокий уровень кортизола в крови уровень ПСА был низким. Это означает, что в указанной группе больных наблюдалась стабилизация онкологического процесса.

Простата-специфический антиген. До лечения уровень ПСА в исследуемой группе был повышен и составлял $24,6 \pm 0,9$ нг/мл. После ПГЭ наблюдалось его снижение до $9,82 \pm 0,61$ нг/мл в течение 1-го года (Таб. 1).

Выводы:

1. Протонная гипофизэктомия является этапом гормонотерапии метастатического рака предстательной железы. Изменение гормонального профиля происходит в течение первого года после лучевой абляции гипофиза.
2. Повышение уровня пролактина наряду с уровнем ПСА в течение первого года после протонной гипофизэктомии является прогностическим признаком прогрессирования заболевания.
3. Уровень кортизола после протонной терапии в группах больных со

стабилизацией заболевания достоверно выше уровня кортизола в группе больных с прогрессированием заболевания.

4. Мониторинг таких показателей гормонального профиля, как пролактин, тестостерон, кортизол наряду с мониторингом ПСА является существенным компонентом коррекции тактики паллиативного лечения диссеминированного рака предстательной железы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бельченко Л.В., Кирпатовская Л.Е., Марова Е.И. и др. Функциональное состояние аденогипофиза при болезни Иценко-Кушинга до и после облучения его протонным пучком.-Журн. Вопр. нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко, 1989, вып. 5, С.31-32
2. Бухаркин Б.В. Современные методы лечения местнораспространенного и диссеминированного рака предстательной железы. Автореф. дисс. д.м.н.:14.00.14 //М.-1995-40с.
3. Гамаюнова В.Б. Характеристика активности гипоталамо-гипофизарной системы у больных аденомой и раком предстательной железы. Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Л 1987, 25с.
4. Портной А.С., Гроздовская Ф.Л. Рак и аденома предстательной железы //Л.-Медицина. - 1984. -269с.
5. Статистический анализ с помощью программы SPSS / Инструкция по основным функциям программы. - Москва, 2000. - 30с.
6. Юнкеров В.И., Григорьев С.Г. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. - СПб.: ВМедА, 2002. - 266 с.
7. Гельман В.Я. Решение математических задач средствами Excel: Практикум. - СПб.: Питер, 2003. - 240 с., ил.
8. Boyle P.,Maisonneuve P.,Napalkov P.Incidence of prostate cancer will double by the year 2030:arguments//Europ.J.Urol.– 1996.–Vol.29 (suppl.2).–P.3 –9..
9. DeVita V. Cancer of the prostate//In: Cancer, Principles and Practice of Oncology, 2nd Edition.- Lippincott J.- Pennsylvania.- 1985.-P.929-957.
- Newling D. W., Dennis I., Vermeulen K. // Cancer. — 1993. — Vol. 72. - Suppl. - P. 3793-3798