

УДК 616.65-006.6-033.2:616.71]-08-07:612.616.31

СОДЕРЖАНИЕ ПОЛОВЫХ СТЕРОИДОВ, ГОНАДОТРОПИНОВ И ПРОЛАКТИНА В КРОВИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТАХ ЛЕЧЕНИЯ

Шевченко А.Н., Франциянц Е.М., Комарова Е.Ф., Хомутенко И.А., Черярина Н.Д., Таварян И.С.

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону, e-mail: super.gormon@yandex.ru

Исследован уровень тестостерона, эстрадиола, прогестерона, пролактина в крови больных раком предстательной железы $T_{3b}N_0M_{1b}$. Отличительной особенностью больных при дополнении стандартной гормонотерапии доцетакселом (6 курсов по 75 мг/м² каждые три недели) было резкое в 8,5 раз снижение уровня эстрадиола и повышение в 3,3 раза содержания прогестерона по сравнению с показателями до лечения. Учитывая возможность влияния применяемой терапии на звенья гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси, коррелирующего с клиническим эффектом, считаем такой вид терапии патогенетически обоснованным для больных раком предстательной железы.

Ключевые слова: рак предстательной железы, половые гормоны, химиогормонотерапия

THE CONTENT OF SEX STEROIDS, GONADOTROPINS AND PROLACTIN IN THE BLOOD OF PATIENTS HAVING PROSTATE GLAND CANCER UNDER VARIOUS TREATMENT OPTIONS

Shevchenko A.N., Frantsiyants E.M., Komarova E.F., Khomutenko I.A., Cheryarina N.D., Tavaryan I.S.

FSBI «Rostov scientific and research institute of oncology» of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, e-mail: super.gormon@yandex.ru

The level of testosterone, estradiol, progesterone, and prolactin in the blood of patients having prostate gland cancer $T_{3b}N_0M_{1b}$ has been studied. When the standard hormonal therapy was supplemented by docetaxel (6 courses of 75 mg/m², every three weeks), the distinctive feature of patients was a sharp 8.5 times reduction of the level of estradiol and 3.3 times higher progesterone as compared to the parameters before treatment. Taking into account the possible influence of the therapy used on the links of hypothalamic-pituitary-testicle axis which correlates with the clinic effect, we believe such kind of therapy to be pathogenetically grounded for prostate gland cancer patients.

Keywords: prostate gland cancer, sex hormones, chemotherapy and hormonal treatment

При развитии злокачественных опухолей исследовательской школой В.М.Дильмана доказана важная роль дисфункций гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и гипоталамо-гипофизарно-гонадной осей нейроэндокринной системы. Накоплен большой экспериментальный материал, касающийся участия половых гормонов в патогенезе рака предстательной железы. Однако исследования, посвященные изучению стероидных и пептидных гормонов в клинике, остаются единичными [3].

Вместе с тем, в настоящее время известно, что направление и интенсивность влияния этих гормонов изменяется в зависимости от стадии процесса и варианта лечения больных раком предстательной железы [1]. Потеря чувствительности опухоли к регуляторному действию тестостерона при прогрессировании процесса сменяется аутокринной, паракринной и эндокринной регуляцией трофики и пролиферативной ее активности с помощью гормонов и факторов роста пептидной природы [6].

Установлено также, что эстрогены обладают способностью накапливать количество кортикостероидов в депонированном виде, тем самым тормозить их метаболизм, снижая образование тетрагидроформ [2,4]. Известно, что связь гормонов с органами иммунной системы во многом опосредствуется через иммунорегуляторные пептиды, а стероиды глюкокортикоидного ряда оказывают дозозависимое действие на состояние иммунной системы [5].

Целью настоящего исследования явилось изучение уровня половых гормонов и пролактина в крови больных гормончувствительным раком простаты в динамике лечения.

Материалы и методы исследования

Исследование основано на результатах диагностики и лечения 50 пациентов, имеющих морфологически подтвержденный, впервые выявленный гормоночувствительный рак предстательной железы с метастазами в кости $T_{3b}N_0M_{1b}$. По основным клиническим параметрам пациентов, гистологии и иммуногистохимии опухоли обе группы были сопоставимы.

По методу применяемой терапии больные были распределены на две группы:

Контрольная группа – 25 пациентов, получавших лечение по стандартной схеме в виде интермиттирующей андрогенной супрессии (бикалутамид 50 мг внутрь 1 раз в день; гозералин подкожно 3,6 мг 1 раз в 28 дней; золедроновая кислота 4 мг внутривенно капельно каждые четыре недели)

Основная группа – 25 пациентов, получавших лечение по предложенной нами методике (шесть курсов химиотерапии доцетакселом 75 мг/м² каждые три недели внутривенно капельно в дополнение к стандартному методу лечения).

Радиоиммунометрическим методом в периферической крови больных обеих групп до начала лечения и по его завершению определяли состоя-

ние гормонального профиля, включающего уровень тестостерона, эстрадиола, прогестерона, пролактина (IMMUNOTECH, Чехия). Гормоны исследовали в утренние часы, чтобы исключить биоритмологические колебания их уровня в течение дня.

Статистический анализ результатов проводили с помощью пакета Statistica (версия 8). Оценка достоверности произведена с использованием t-критерия Стьюдента. Уровень $P < 0,05$ принимали как значимый.

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты изучения уровня гормонов до начала лечения и по его окончании представлены в таблице.

Гормональный профиль больных раком предстательной железы при различных вариантах лечения

Показатель	Здоровые доноры	Больные РПЖ до лечения	Больные после лечения		
			Основная группа	Контрольная группа	
				с эффектом	без эффекта
Тестостерон, нмоль/л	11,0±2,6	19,5±2,8 ¹ 4,2±0,6 ¹	4,1±0,5 ^{1,2}	4,8±0,6 ^{1,2}	1,1±0,1 ^{1,2}
Эстрадиол, пмоль/л	169,1±10,4	343,9±27,8 ¹	40,4±5,9 ^{1,2}	162,7±14,1 ²	565,4±29,7 ^{1,2}
Прогестерон, нмоль/л	2,0±0,3	0,95±0,1 ¹	3,1±0,4 ^{1,2}	0,81±0,07 ¹	0,85±0,09 ¹
Пролактин МЕ/л	183,1±17,2	158,6±14,3 297,6±18,3 ¹	157,3±15,5	140,7±11,6 ^{1,2}	368,4±29,4 ^{1,2}

Примечание. ¹ – достоверно по отношению к показателям у здоровых доноров; ² – достоверно по отношению к показателям до лечения ($p < 0,05$).

Прежде всего, обращало внимание, что до начала лечения в крови больных раком предстательной железы показатели пролактина и тестостерона имели два уровня, находясь в реципрокных отношениях. Высокому уровню пролактина соответствовало, как правило, низкое содержание тестостерона. Так, содержание пролактина у 10 больных раком предстательной железы (3 человека в основной группе и 7 – в контрольной) было в пределах физиологической нормы. Уровень пролактина в крови 30 больных (17 человек в основной группе и 3 – в контрольной) имел достоверные отличия от значений в крови здоровых доноров: был на 62,5% выше. Значения тестостерона в крови этих больных были либо в 1,8 раза выше, либо в 2,6 раза ниже показателей у здоровых доноров. Содержание эстрадиола в крови всех больных раком предстательной железы до начала лечения оказалось в 2 раза повышенным, а уровень прогестерона, напротив, практически в 2 раза сниженным относительно возрастной нормы.

После лечения показатели в крови больных контрольной группы разделились на две подгруппы: у 16 больных 1 подгруп-

пы уровень тестостерона снизился в 3,8-17,7 раз, а содержание пролактина, напротив, оказалось в 1,2-2,3 раза выше исходных значений (табл.). У 4 больных 2 подгруппы контрольной группы содержание тестостерона после лечения снижалось в 4-5 раз, но оставалось в среднем в 4,4 раза выше, чем в предыдущей подгруппе. Следует отметить, что 13 из указанных 16 больных изначально имели низкий уровень тестостерона и повышенный уровень пролактина. Неравнозначными оказались и цифры эстрадиола: у 14 пациентов 1 подгруппы уровень гормона повысился в среднем на 64,4% относительно исхода, а у 2 больных 1 подгруппы и 3 больных 2 подгруппы сохранился на уровне фоновых значений. Содержание прогестерона в крови всех больных контрольной группы после проведенного лечения не имело достоверных отличий от показателей до лечения.

Ретроспективный анализ клинического состояния больных контрольной группы в сроки от 10 до 12 мес. наступило дальнейшее прогрессирование злокачественного процесса.

Полученные результаты согласуются с данными ряда авторов о регулирующем влиянии тестостерона на уровень пептидных факторов, к которым относится и пролактин, и энергетический потенциал ткани опухоли [3]. Авторы описали феномен дезорганизации регуляторных гормональных механизмов у больных с прогрессирующим раком предстательной железы через несколько недель после завершения гормонотерапии, приводящий к тому, что рост опухоли становится независимым от присутствия тестостерона. Высказано мнение о том, что, вероятно, у этих больных опухоль изначально была мало чувствительна к тестостерону.

Иная динамика гормональных показателей отмечена в крови больных основной группы после химиогормонотерапии. Прежде всего, обращало внимание влияние такого метода лечения на динамику содержания пролактина и тестостерона. Уровень тестостерона либо оставался на показателях фоновых величин, либо снижался в 4-5 раз, но ни в одном случае не зарегистрированы чрезвычайно низкие значения, отмечаемые в 1 подгруппе контрольной группы (табл.). Аналогичные изменения содержания пролактина найдены в крови больных основной группы после лечения: его уровень у всех больных оказался на нижней границе физиологической нормы. Еще одной отличительной особенностью гормонального статуса больных основной группы после химиогормонотерапии было резкое в 8,5 раз снижение уровня эстрадиола и повышение в 3,3 раза содержания прогестерона.

А.М. Гранов и соавторы [3] в своем исследовании указывали, что высокий уровень эстрадиола в плазме крови больных раком предстательной железы, особенно на фоне прогрессирования процесса, может свидетельствовать о наличии рецепторов к стероидным гормонам с измененной чувствительностью и служить показанием к применению антиэстрогенной терапии.

Согласно современным представлениям, роль андрогенов, эстрогенов и пептид-

ных гормональной гипофиза меняется в зависимости от стадии канцерогенеза. И если на начальных стадиях роста тестостерон и пролактин играют роль промоторов опухолевого роста, то в дальнейшем эти гормоны поддерживают трофику и пролиферативную активность неоплазмы. И только на заключительном этапе злокачественная опухоль может терять чувствительность к андрогенам [1].

Роль прогестерона при развитии рака предстательной железы однозначно неопределенна, однако учитывая его антипролиферативные свойства, повышение его уровня в крови больных основной группы, получавших в качестве дополнительного воздействия аутогемохимиотерапию, можно считать положительным моментом.

Таким образом, учитывая важную роль дисфункции гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси адаптационной системы организма в развитии рака предстательной железы, и возможность влияния применяемой терапии на ее важнейшие звенья, коррелирующие с клиническим эффектом, считаем такой вид противоопухолевого воздействия патогенетически обоснованным для категории больных с местно-распространенным и метастатическим процессом.

Список литературы

1. Берштейн Л.М. Гормональный канцерогенез. – СПб., 2000. – 199 с.
2. Кроненберг Г.М., Мелмед Ш., Полонски К.С., Ларсен П.Р. Эндокринология по Вильямсу. Заболевания коры надпочечников и эндокринная артериальная гипертензия. – М., 2010. – С. 207.
3. Гранов А.М., Молчанов О.Е., Карелин М.И. Роль гормонального профиля в коррекции тактики лечения рака предстательной железы // Вопросы онкологии. – 2008. – Том 54. – №4. – С. 457-462.
4. Кеттайл В.М., Арки Р.А. Патофизиология эндокринной системы. – М., 2001. – С.335.
5. Роберт С. Манфорд. Иммуно-эндокринные взаимодействия. Физиология эндокринной системы // под. ред. Дж. Гриффина, С. Охеды. – М., – 2010. – С. 114-128.
6. Naz R.K. Prostate: Basic and Clinical Aspecys.-New York: CRC Press, 1997. – 377 p.