



УКРАЇНА

(19) UA (11) 60681 (13) U
(51) МПК (2011.01)
A61B 17/00
G01N 33/50 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ РАКУ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ

1

(21) u201014526
(22) 06.12.2010
(24) 25.06.2011
(46) 25.06.2011, Бюл.№ 12, 2011 р.
(72) ДУМАНСЬКИЙ ЮРІЙ ВАСИЛЬОВИЧ, ЯКОВЕЦЬ ЮРІЙ ІВАНОВИЧ, БОРОТА ОЛЕКСАНДР ВАСИЛЬОВИЧ, ЧІСТЯКОВ РОМАН СЕРГІЙОВИЧ
(73) ДУМАНСЬКИЙ ЮРІЙ ВАСИЛЬОВИЧ
(57) Спосіб лікування раку передміхурової залози (ПЗ), що включає вибір тактики гормонального лікування шляхом оцінки андрогенчутливості пухлини, який **відрізняється** тим, що здійснюють імуногістохімічне визначення кількості андрогенреце-

2

пторів (АР) у біоптатах і післяопераційному матеріалі тканини ПЗ хворого до початку гормонального лікування, причому пухлинні клітини у даного хворого вважають андрогеннегативними у тому випадку, якщо їх відсоткове значення становить 0-10 % АР, при цьому хірургічну кастрацію не виконують, а проводять дистанційну променеву терапію, а у випадку, якщо пухлинні клітини андроген-позитивні, тобто їх відсоткове значення становить 10-100 % АР, виконують орхідектомію або вводять агоністи (аналоги) рилізінг-гормон лютеїнізуючого гормону, при цьому те й інше сполучають з антиандрогенами і дистанційною променевою терапією.

Корисна модель належить до медицини, точніше - до онкоурології, і може бути використана при лікуванні пухлин передміхурової залози (ПЗ).

Рак передміхурової залози (РПЗ) у багатьох країнах є одним із злоякісних новоутворень, які найчастіше зустрічаються у чоловіків [Матвеев Б.П., Комарова Л.Е., Бухаркин Б.В. и др. Итоги 5-летнего скрининга РПЖ // Урология. – 2003. – №1.]. В останні роки відзначається надзвичайно швидкий ріст захворюваності на РПЗ, який досягає, в середньому, 3% за рік, що дозволяє прогнозувати подвоєння числа реєстрованих випадків до 2030р. Захворюваність на РПЗ в Росії порівняна з такою в азіатських країнах (10-15 на 100000 чоловік), однак відзначається її суттєвий ріст, котрий склав за 90-ті роки майже 50%. Захворюваність на рак передміхурової залози в Україні за 2008р. склала 11,2 на 100 000 чоловік. Однак за п'ять років (2001-2005рр.) захворюваність на РПЗ в Україні зросла на 30%, смертність - на 25,2%.

Високі показники летальності при цьому захворюванні обумовлені прихованим, безсимптомним розвитком і перебігом пухлинного процесу. Останнім часом знизилася число хворих на РПЗ у I і II стадіях пухлинного процесу серед уперше виявлених, при цьому відзначений ріст числа осіб в IV стадії захворювання, коли вже є множинні метастази в кістках та інших органах.

В Україні більше 60% таких хворих при первинному зверненні до лікаря вже мають віддалені метастази, частіше - в кістки, і прогноз захворювання у цієї категорії пацієнтів маловтішний.

До локалізованих форм раку ПЗ належать пухлини T1-2 N0 M0, коли пухлина розповсюджується на одну або обидві частки ПЗ, але не проростає капсулу і не дає метастазів. Виявлення раку ПЗ на цій стадії забезпечує можливість радикального видалення ПЗ і тазових лімфатичних вузлів. Серед інших методів лікування локалізованих форм раку ПЗ можна відзначити зовнішню і внутрішньотканинну променеву терапію, відстрочене лікування, кріодеструкцію, лазерну деструкцію і сфальцьований ультразвук високої інтенсивності. Останні три методи перебувають ще в стадії розробки, а найбільш ефективним і широко застосовуваним у медичній практиці сьогодні є метод радикальної простатектомії, за допомогою якого досягають 80 % виживання.

При формах раку ПЗ (T3 N0-2 M0-1, T1-2 N1-2 M0-1, T1-2 N0 M1), коли уражена капсула залози або є метастази в регіонарні лімфатичні вузли й/або віддалені метастази навіть при інтактній капсулі ПЗ, радикальна простатектомія недоцільна. Основним методом лікування в цьому випадку є паліативне лікування. Воно включає променеву й/або гормонотерапію, хіміотерапію, а також сполучення їх з хірургічним лікуванням.

(19) UA (11) 60681 (13) U

За сучасними уявленнями ключова роль у розвитку раку ПЗ належить дигідротестостерону, який утворюється із плазменного тестостерону, синтез і секреція якого в яєчках регулюється гонадотропними гормонами гіпофізу. У зв'язку з цим в основі гормональної терапії лежить досягнення андрогенної блокади, що має на увазі максимальне зниження концентрації тестостерону у плазмі в сполученні з блокадою рецепторів андрогенів у пухлині. Більшість методів гормональної терапії раку передміхурової залози спрямована на зниження рівня тестостерону в крові шляхом пригнічення його синтезу в яєчках і корі наднирників. Можливими варіантами і методами андрогенної блокади є: білатеральна орхідектомія, естрогенна терапія, "чисті" антиандрогени, стероїдні антиандрогени, орхідектомія + антиандрогени, антиандрогени + естрогени, агоністи (аналоги) рилізінг-гормон лютеїнізуючого гормону (РГЛГ) + антиандрогени [Русаков І.Г., Алексеев Б.Я. Гормонотерапія генералізованного РПЖ // Онкологія (заметки клинициста) РПЖ. – С.8-13].

Відомий спосіб лікування раку передміхурової залози запропонований у 1941р. С Huggins і С. Hodges, коли вони показали залежність пухлини передміхурової залози від рівня тестостерону в сироватці крові і запропонували хірургічну кастрацію як метод гормональної терапії РПЗ.

Відомий також спосіб хірургічного гормонального лікування раку передміхурової залози, обраний за прототип ["Оперативная урология. Атлас" / Под ред. Ф.Хинмана. - М, 2003. – С.390-391], при якому виконується пошарове розсічення оболонки яєчка, видалення паренхіми яєчка, ушивання оболонок і дренажу калитки. Операція технічно відносно не складна, призводить до значного зниження рівня тестостерону в крові. У більшості країн двостороння орхідектомія досі вважається методом вибору лікування розповсюдженого раку передміхурової залози. Довгий час орхідектомія займала основне місце серед можливих альтернатив. Це відносно проста операція, яку можна виконати під місцевою або неглибокою загальною анестезією. У результаті подібного оперативного втручання концентрація циркулюючого тестостерону знижується на 95 %, і часто, уже на першу добу, після неї може бути отриманий сприятливий ефект. Хірургічна кастрація дозволяє уникнути деяких труднощів з недотриманням пацієнтом медичних рекомендацій (зокрема, нерегулярного прийому ліків), однак для багатьох пацієнтів вона є неприйнятною.

Недоліком цього способу є те, що крім втрати статевого потягу та потенції, зниження якості життя хворих, відзначалися такі побічні ефекти лікування як остеопороз, атрофія м'язів, гінекомастія, анемія, ріст рівнів ліпопротеїдів високої щільності і депресія. Також, у 15-20% хворих ефективності від лікування не спостерігається, у зв'язку з первинною гормонорезистентністю пухлини, що нівелює доцільність такого лікування.

В усьому світі непрямим показником гормоночутливості є позитивна динаміка простатспецифічного антигену (ПСА) плазми крові, а саме - зменшення ПСА після призначення гормонотерапії, яка

у випадку гормонально рефрактерних пухлин відсутня, або негативна. Однак, навіть при позитивній динаміці ПСА після початку лікування, досить складно визначити ступінь чутливості пухлини до гормональних препаратів, враховуючи безліч факторів, які впливають на рівень ПСА плазми. Відповідно, також непросто визначити оптимальний алгоритм лікування, який враховує гормоночутливість, стадію захворювання, стан пацієнта й економічну доцільність.

Найбільш близьким до заявленого способу, обраним за прототип, є спосіб визначення біотрансформації андрогенів [Дегтярь В.Г. Кушлинский Н.Е. Биотрансформации андрогенов в предстательной железе человека: её значение в норме, причина или следствие нарушений метаболизма андрогенов при опухолях // Вестник ОНЦ РАМН. - 1998. - №2. -С.56-58], відповідно до якого показники андрогенів у даного пацієнта можуть бути використані як інформативний параметр для визначення чутливості пухлинних клітин передміхурової залози до гормонального лікування.

Корисна модель вирішує завдання ідентифікації поняття користь-шкода орхідектомії шляхом визначення гормоночутливості пухлини ПЗ і, на основі її, здійснення можливості прогнозу ефективності виду пропонованої ендокринної терапії для лікування даного хворого.

Поставлене завдання вирішується тим, що тактику вибору гормональної терапії визначають шляхом дослідження андрогенів, для чого здійснюють імуногістохімічне визначення кількості андрогенрецепторів (АР) у біоптатах і післяопераційному матеріалі тканини ПЗ хворого до початку гормонального лікування, причому, якщо пухлинні клітини є андрогеннегативними (0-10% АР), хірургічна кастрація не виконується, а проводиться дистанційна променева терапія, при цьому, у випадку, якщо пухлинні клітини андрогенпозитивні (10-100% АР), проводять орхідектомію або вводять агоніст (аналоги) рилізінг-гормон лютеїнізуючого гормону, при цьому те й інше сполучають із антиандрогенами і дистанційною променевою терапією.

Як виявлено при аналізі великого масиву клінічного матеріалу, одним з найбільш інформативних показників чутливості пухлинних клітин передміхурової залози до гормонів є наявність у них рецепторів андрогенів, причому саме кількісне їхнє значення. Показники рівня цих гормонів у крові не відповідають показникам у пухлинних клітинах, саме тому імуногістохімічне визначення їх є найбільш точним відображенням реально існуючої картини. Оцінку показників здійснюють шляхом підрахунку відсотка позитивно забарвлених ядер пухлинних клітин на 200 пухлинних клітин, і тому кількість андрогенрецепторів можна виразити у відсотковому співвідношенні і, відповідно, провести градацію на неопозитивно і позитивно чутливі до андрогенів пухлини. Технічний результат заявленої корисної моделі полягає у визначенні андрогенрезистентних пухлин передміхурової залози до початку лікування і відмові цим пацієнтам у виконанні хірургічної кастрації через її неефективність.

Новизна корисної моделі полягає в тому, що уперше застосований метод імуногістохімічного

визначення андрогенчутливості пухлинних клітин у даного хворого для вибору тактики його лікування на різних стадіях пухлинного процесу. Спосіб промислово застосовний, тому що може бути відтворений у закладах охорони здоров'я, у науково-дослідних онкологічних інститутах, онкодиспансерах та інших медичних закладах, які займаються лікуванням хворих на рак простати.

Сутність способу полягає в тому, що у хворого, котрий госпіталізувався з діагнозом: рак ПЗ, виконують біопсію тканин передміхурової залози і під час гістологічної верифікації діагнозу додатково здійснюють виявлення рецепторів андрогену й естрогену шляхом імуногістохімічного дослідження пухлинних клітин, за допомогою моноклональних антитіл «Дако», після відновлення антигенів у мікрохвильовій печі при потужності 800Вт і застосування вторинного комплексу «En Vision» («Дако»).

При даному методі забарвлення антиген зв'язується з полімером - унікальною декстрановою молекулою, з якою пов'язані молекули ферменту і молекули вторинних антитіл, після чого утворюється імунний комплекс, який потім при фермент-субстратній реакції візуалізують під мікроскопом.

Позитивним результатом імуногістохімічної реакції вважають наявність специфічного забарвлення ядер пухлинних клітин. Підрахунок здійснюють кількісним методом при аналізі 100 пухлинних клітин (через обмежену кількість матеріалу). Результат виражають у відсотках. Оцінку результатів проводять за такою шкалою:

0-10% AP - негативна чутливість

10-10 % AP - позитивна чутливість.

При позитивній гормоночутливості (показниках 10-100%) доходять висновку про необхідність виконання хірургічної або медикаментозної кастрації. При показниках 0-10% доходять висновку про первинну гормонорефрактерність пухлини передміхурової залози, при якій орхідектомія не показана і є невинуватим калічащим методом лікування, а пацієнту проводять терапію антиандрогенами. При будь-якій андрогенчутливості проводять дистанційну променеву терапію на ділянку передміхурової залози.

Таким чином, спосіб забезпечує адекватне визначення андрогенрезистентних пухлин передміхурової залози і, як наслідок, можливий вибір адекватного виду гормонотерапії до початку лікування. У цьому полягає основна перевага заявленого рішення.

Сутність способу пояснюється прикладами.

Приклад №1.

Хворий Х., історія хвороби №77991, уперше госпіталізувався в 1 урологічне відділення ДОПЦ 14. 08.2008 з Дз: Са передміхурової залози Т3N0M0, 2 кл. гр.

На час госпіталізації - скарги на часте болісне сечовипускання, никтурію, труднощі з початком сечовипускання.

Хворіє близько півроку, обстежився за місцем проживання у районного уролога. УЗД передміхурової залози: у правій частці під капсулою утворення зниженої ехогенності до 0,9см у діаметрі. Дифузно - ділянки підвищеної ехогенності і рідинні утворення до 0,4см. PSA від 9.07.08: 31.45 (N-0-

6,22). Направлений у ДОПЦ, 11.08.08 виконана мультифокальна трепан-біопсія передміхурової залози. ПГЗ №32507: низько диференційована аденокарцинома (8 балів за Гліссомом). Виконано імуногістохімічне дослідження: рецептори андрогену - 95%. Оглянутий завідувачем відділення, рекомендовано гормонопроменеве лікування.

Ro-OFK від 18.08.08: У легенях патологічних змін не виявлено. Сег і аорта б/о. Середостіння не розширено. УЗД ОЧП від 8.09.08: Дифузні зміни передміхурової залози.

З 18.08.08 по 9.09.08 одержав курс променевої терапії на лінійному прискорювачі (РОД-2,5 Гр; СОД-40 Гр). Одержав ін'єкцію Золадекса 3,6мг підшкірно 17.08.08, з 16.08.08 одержував бікалутамід - 50мг/добу усередину. Гормонопроменеве лікування переніс задовільно.

10.09.2008 з метою максимальної андрогенної блокади виконана двостороння орхідектомія.

Післяопераційний період - без особливостей. Одержував післяопераційну інфузійну терапію, антибіотикотерапію цефтріаксоном, ципролетом, анальгетиками. Рана загоїлась рег ргітм. Дренаж прибрали на 2-у добу. Виписаний з відділення у задовільному стані з рекомендаціями.

Рекомендовано: 1) Спостереження онколога, уролога в лікарні за місцем проживання. 2) Канадський йогурт (по 1капс. 3р/добу), Хілак форте за схемою - 21 день, Ципролет - по 500мг 2р/добу - 5 днів, Омнік - 1капс./добу, Простамол Уно - 1капс./добу. 3) Гормонотерапія бікулідом (бікулатамідом) - по 50мг (1таб. 1р/добу довгостроково). 4) Визначення PSA і контрольна явка через 2 місяці.

15.12.2008: контрольний огляд. Скарг немає. ПСА - 0,01нг/мл. Остеосцинтиграфія: даних за активний остеобластичний процес немає.

Р.г.: передміхурова залоза нормальної форми і розмірів, інфільтратів, додаткових утворень не визначається, відзначається постпроменевий фіброз.

Рекомендовано: 1) Спостереження онколога, уролога в лікарні за місцем проживання. 2) Гормонотерапія Бікулідом (бікулатамідом) по 50мг (1таб. 1р/добу протягом 3 місяців). 3) Визначення PSA і контрольна явка через 3 місяці.

12.03.2009: контрольний огляд. Скарг немає. ПСА - 0,01нг/мл.

Р.г.: передміхурова залоза нормальної форми і розмірів, інфільтратів, додаткових утворень не визначається, відзначається постпроменевий фіброз.

Рекомендовано: 1) Спостереження онколога, уролога в лікарні за місцем проживання. 2) Відміна гормонотерапії. 3) Визначення PSA і контрольна явка через 3 місяці.

20.08.2009: контрольний огляд. Скарг немає. ПСА - 0,01нг/мл.

Р.г.: передміхурова залоза нормальної форми і розмірів, інфільтратів, додаткових утворень не визначається, відзначається постпроменевий фіброз.

Рекомендовано: 1) Спостереження онколога, уролога в лікарні за місцем проживання. 2) Визначення PSA і контрольна явка через 3 місяці.

Пацієнт перебуває під спостереженням з вересня 2008 року і до цього часу. За даний період не відзначено прогресування захворювання.

Приклад №2.

Хворий П., історія хвороби №95100, уперше госпіталізувався у 1 урологічне відділення ДОПЦ 20.01.2010 з приводу дз: Са передміхурової залози Т36N0M0, 2 кл. гр.

Хворіє близько півроку. При обстеженні: Ro ОГК, СКТ ОЧП - Susp Са передміхурової залози. В іншому онкопатології не виявлено. ПСА від 5.01.2010 - 15,0 нг/мл. 12.01.10 виконана біопсія передміхурової залози: дрібноацинарна аденокарцинома, за Гліссоном 2+5=7. Виконано імуногістохімічне дослідження: рецептори андрогену – 5%. Госпіталізований в урологічне відділення №1 для дообстеження і лікування. Був консультований завідувачем відділення, рекомендована променева терапія.

У відділенні одержав 1 етап ТУТ на ділянку передміхурової залози і кістки таза справа (РОД - 3Гр; СОД - 30Гр).

Одержував андрокур - по 300мг 1р./7 діб.

Одержав 2 етап ТУТ на зону таза зліва і передміхурову залозу (РОД - 4Гр; СОД - 24Гр) - усього на передміхурову залозу до СОД - 65-70Гр класичного фракціонування.

Лікування переніс задовільно.

Рекомендовано: 1) Спостереження онколога, уролога за місцем проживання, явка через 3 місяці. 2) Дієта, що виключає гострі блюда і спиртні напої. Приймати відвари сечогінних трав (споришу, толокнянки, шипшини, петрушки, сечогінний збір); протизапальна терапія: палин - по 2 капс. 3 р/добу; канефрон - по 1капс. 3 р/добу, уролесан; нефрофіт за схемою; свічі Моваліс - 1-2р./добу. 3) Продовження гормонотерапії антиандрогенами (андрокур - по 300мг 1р./7 діб.

21.04.2010: контрольний огляд. Скарг немає. ПСА - 4,5нг/мл. Остеосцинтиграфія: даних за активний остеобластичний процес немає.

Р.г.: передміхурова залоза нормальної форми і розмірів, щільно-еластичної консистенції, додаткових інфільтратів і утворень не визначається, відзначається постпроменевий фіброз.

Рекомендовано: 1) Спостереження онколога, уролога в лікарні за місцем проживання. 2) Гормонотерапія бікулатамідом по 50мг (1таб. 1р./добу протягом 3 місяців). 3) Визначення PSA і контрольна явка через 3 місяці.

04.07.2010: контрольний огляд. Скарг немає. ПСА - 2,01нг/мл.

Р.г.: передміхурова залоза не збільшена, нормальної форми і розмірів, щільно-еластичної консистенції, додаткових інфільтратів і утворень не визначається.

Рекомендовано: 1) Спостереження онколога, уролога в лікарні за місцем проживання. 2) Гормонотерапія бікулатамідом по 50мг (1таб. 1р./добу протягом 3 місяців). 3) Визначення PSA і контрольна явка через 3 місяці.

10.10.2010: контрольний огляд. Скарг немає. ПСА- 1,05нг/мл.

Р.г.: передміхурова залоза нормальної форми і розмірів, інфільтратів, додаткових утворень не

визначається, відзначається постпроменевий фіброз.

Рекомендовано: 1) Спостереження онколога, уролога в лікарні за місцем проживання. 2) Відміна гормонотерапії. 2) Визначення PSA і контрольна явка через 1 місяць.

Пацієнт перебуває під спостереженням із січня 2010 року і до цього часу. За даний період не відзначено прогресування захворювання, незважаючи на виявлену первинну гормонорефрактерність пухлини.

Таким чином, залежно від показників гормоночутливості, доходимо висновку про необхідність виконання хірургічної кастрації. При показниках 0-10% доходимо висновку про первинну гормонорефрактерність пухлини передміхурової залози, при якій орхідектомія не показана і є калічащим методом лікування. При будь-якій андрогенчутливості проводиться дистанційна променева терапія на зону передміхурової залози.

До нинішнього часу пропонованим способом проведено лікування 52 пацієнтів, з них 11 чоловік перебувають під спостереженням 6 років, 17 чоловік – протягом 5 років, 18 чоловік - протягом трьох років. У всіх, описаних вище, хворих пухлина залишається гормоночуливою при виконанні медикаментозної кастрації в інтермітуючому режимі, у той час, як у найбільш близького аналогу і за даними літератури до кінця другого року безперервної гормонотерапії шляхом хірургічної кастрації розвивається гормонорефрактерність. 4 пацієнти померли. До моменту смерті строк спостереження становив 4 роки. У двох розвинулася гормонорефрактерність через 3 роки спостереження.

У порівнянні з відомими, пропонований спосіб має ряд переваг.

1. Спосіб забезпечує збереження гормональної чутливості протягом 4-6 років, у той час, як у відомих способах і в прототипі гормонорефрактерності пухлини настає, як правило, уже через 20-24 місяці.

2. Спосіб забезпечує подовження ремісії, а також продовження життя хворих при розповсюдженню раку ПЗ до 4-6 років, тоді як у відомих способах після настання гормонорефрактерності пухлини (протягом 20-24міс.) смерть хворого настає через півроку - рік.

3. За рахунок інтермітуючого прийому антиандрогенів значно знижується число побічних ефектів. Ці препарати гепатотоксичні, кардіотоксичні і, крім того, вони дуже дорогі.

Спосіб розроблений у відділенні онкоурології ДОПЦ і пройшов клінічні випробування на 52 чоловіках з позитивним результатом.

Спосіб забезпечує адекватне визначення андрогенрезистентних пухлин передміхурової залози до початку лікування. У цьому полягає основна перевага заявленого рішення.

