

Факторы прогноза выживаемости больных распространенным раком предстательной железы, получающих гормонотерапию

Э.Р. Бабаев¹, В.Б. Матвеев², М.И. Волкова²

¹Онкологический диспансер № 4 ЮАО г. Москвы, ²отделение урологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Контакты: Эдуард Рафаилович Бабаев Edbabaev@yandex.ru

Обоснование и цель. Разделение больных распространенным раком предстательной железы (РПЖ) на прогностические группы потенциально можно использовать для дифференцированного подхода к выбору метода и режима гормонотерапии (ГТ). Данное исследование выполнено для выявления факторов, влияющих на выживаемость, и выделения прогностических групп у данной категории пациентов.

Материалы. В исследование включено 113 больных верифицированным РПЖ cT2b–4N0–1M0–1. Медиана возраста составила $70,0 \pm 7,3$ года. Медиана концентрации простатического специфического антигена (ПСА) до лечения – 309,8 нг/мл. Стадия cT2 диагностирована у 12 (10,6%), cT3 – у 85 (75,2%), cT4 – у 16 (14,2%); cN+ – у 32 (28,3%), M+ – у 74 (65,5%) больных. Медиана исходного показателя Глисона: $(3,0 \pm 0,8) + (4,0 \pm 0,9) = 7,0 \pm 1,6$. Все пациенты получали немедленную ГТ: кастрация проведена 2 (1,8%) больным, максимальная андрогенная блокада – 96 (85,0%), монотерапия антиандрогенами – 15 (13,3%). Медиана наблюдения составила $31,9 \pm 17,7$ мес.

Результаты. Пятилетняя беспрогрессивная выживаемость, выживаемость без гормонорефрактерности, специфическая и общая выживаемость (ОВ) составили 29,7; 31,8; 39,3 и 26,0% соответственно. Многофакторный анализ показал неблагоприятное влияние на ОВ следующих факторов: боль в костях, категории cT4, M+, надир ПСА ≥ 4 нг/мл ($p < 0,05$) и исходный уровень ПСА ≥ 100 нг/мл ($p = 0,057$). Выделены группы хорошего прогноза (отсутствие боли в костях, уровень ПСА < 100 нг/мл, cT $< T4$, M0) и плохого (боль в костях, и/или уровень ПСА ≥ 100 нг/мл, и/или категория cT4 и/или M+). Медиана ОВ в группах составила $39,8 \pm 3,9$ и $29,8 \pm 4,2$ мес соответственно ($p = 0,048$).

Выводы. Факторами неблагоприятного прогноза ОВ при распространенном РПЖ являются боль в костях, уровень ПСА ≥ 100 нг/мл, категории cT4 и M+ и надир ПСА ≥ 4 нг/мл. Пациенты, не имеющие данных признаков, относятся к группе хорошего прогноза, с 1 и более признаками – к группе плохого прогноза.

Ключевые слова: прогностический фактор, общая выживаемость, гормональная терапия

Predictors of survival in disseminated prostate cancer patients receiving hormonal therapy

E.R. Babaev¹, V.B. Matveev², M.I. Volkova²

¹Cancer Dispensary Four, South Administrative District, Moscow;

²Department of Urology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Background and objective. The division of patients with disseminated prostate cancer (PC) into prognostic groups may be potentially used for a differential approach to choosing the hormonal therapy (HT) option and regimen. This study was conducted to identify factors influencing survival, as well as prognostic groups in this category of patients.

Subjects. The study enrolled 113 patients with verified cT2b–4N0–1M0–1 stage PC. Their median age was 70.0 ± 7.3 years. The median pretreatment prostate-specific antigen (PSA) concentration was 309.8 ng/ml. The stage cT2 was diagnosed in 12 (10.6%) patients; cT3 was in 85 (75.2%); cT4 in 16 (14.2%); cN+ in 32 (28.3%); M+ in 74 (65.5%). The median baseline Gleason score was $3.0 \pm 0.8 \pm 4.0 \pm 0.9 = 7.0 \pm 1.6$. All the patients received emergency HT: castration was carried out in 2 (1.8%) patients; maximum androgenic block and antiandrogen monotherapy were performed in 96 (85.0%) and 15 (13.3%), patients, respectively. The median follow-up was 31.9 ± 17.7 months.

Results. Five-year progression-free, hormone-refractory prostate cancer-free, specific, and overall survivals (OS) were 29.7, 31.8, 39.3, and 26.0%, respectively. Multivariate analysis has shown that OS is negatively influenced by the following factors: bone pain, stages cT4, M+, a nadir of PSA of ≥ 4 ng/ml ($p < 0.05$) and its baseline level of ≥ 100 ng/ml ($p = 0.057$). Good (no bone pain, a PSA level of < 100 ng/ml, cT $< T4$, and M0) and poor (bone pain and/or a PSA level of ≥ 100 ng/ml, and/or stages cT4 and/or M+) prognostic groups were identified. The median OS in the groups was 39.8 ± 3.9 and 29.8 ± 4.2 months, respectively ($p = 0.048$).

Conclusion. In disseminated PC, bone pain, a PSA level of 100 ng/ml, cT4 and M+, and a PSA nadir of ≥ 4 ng/ml are poor predictors of OS. The patients without these indicators belong to a good prognostic group; those have one sign or more do to a poor prognostic one.

Key words: predictor, overall survival, hormonal therapy

Несмотря на повышение частоты выявления локализованного рака предстательной железы (РПЖ), при первичном обращении у 35% пациентов уже диагностируются местно-распространенные, а у 16% — диссеминированные формы заболевания [1]. Единственным эффективным видом лечебного воздействия при распространенном РПЖ остается гормонотерапия (ГТ), подразумевающая блокаду андрогенной стимуляции опухоли [2]. К настоящему времени разработано большое число моделей, позволяющих прогнозировать течение опухолевого процесса при клинически локализованных новообразованиях и в соответствии с этим адекватно отбирать кандидатов для того или иного вида лечения [3]. Однако соответствующих исследований при распространенном РПЖ практически не проводилось. Данная работа выполнена с целью выявления факторов, влияющих на выживаемость, и выделения прогностических групп для облегчения дифференцированного подхода к лечению этой категории больных.

Материалы и методы

В исследование включено 113 больных распространенным РПЖ стадии cT2b–4N0–1M0–1, получавших гормональное лечение в Онкологическом диспансере № 4 ЮАО г. Москвы в период с июля 2001 по декабрь 2008 г. Медиана возраста пациентов составила 70,0±7,3 (55–88) года. Средняя концентрация простатического специфического антигена (ПСА) до лечения равнялась 309,8 (9,9–4069) нг/мл: <100 нг/мл — в 63 (55,8%) наблюдениях, ≥100 нг/мл — в 50 (44,2%). По классификации TNM (ВОЗ, 2002) стадия cT2 выявлена у 12 (10,6%), cT3 — у 85 (75,2%), cT4 — у 16 (14,2%) из 113 больных. Метастазы обнаружены у 79 (69,9%) пациентов: cN+ — у 32 (28,3%), M+ — у 74 (65,5%). Менее 5 метастатических очагов до начала лечения имели 35 (31,0%) больных, 5 и более — 44 (38,9%) пациента. Во всех наблюдениях до начала лечения верифицирована аденокарцинома. Медиана исходного показателя Глисона составила (3,0±0,8)+(4,0±0,9) = 7,0±1,6 балла (<7 — в 45 (39,8%) случаях, ≥7 — в 68 (60,2%)).

Всем пациентам сразу после установления диагноза распространенного РПЖ начато гормональное лечение. Только кастрационная терапия проведена 2 (1,8%) больным, максимальная андрогенная блокада (МАБ) — 96 (85,0%), монотерапия антиандрогенами — 15 (13,3%) из 113 пациентов. В 100 (70,8%) случаях использовали постоянный, в 33 (29,2%) — интермиттирующий режим гормонального лечения.

Продолжительность жизни оценивали с первого дня лечения РПЖ до последнего дня наблюдения или смерти. Прогрессированием РПЖ считали: 1) клинически значимое увеличение интенсивности симптомов или появление новых жалоб, обусловленных заболеванием; 2) возникновение новых опухолевых очагов по данным радиологического исследования; 3) повышение уровня

ПСА на 50% надира и более в 3 последовательных измерениях, выполненных с интервалом не менее 1 нед при концентрации маркера не менее 2 нг/мл. Гормонорефрактерную фазу заболевания диагностировали у больных с концентрацией тестостерона <50 нг/мл на основании повышения уровня ПСА на 50% надира и более в 3 последовательных измерениях, выполненных с интервалом не менее 1 нед при концентрации маркера не менее 2 нг/мл. Выживаемость оценивали по методу Каплана–Майера, различия выживаемости определяли с помощью log-rank-теста. Для выявления прогностически значимых для выживаемости факторов использовали одно- и многофакторный регрессионный анализ Cox.

Результаты

Через 3 мес после начала андрогенной абляции в 98 (98,2%) наблюдениях зарегистрировано снижение уровня ПСА в среднем на 98,3±12,9 (36,5–100)%. Медиана надира ПСА, достигнутого на фоне андрогенной абляции, составила 0,65±62,3 (0,00–562,01) нг/мл. Надир ПСА <4 нг/мл зарегистрирован у 79 (69,9%), ≥4 нг/мл — у 34 (30,1%) из 113 больных. Однофакторный анализ показал достоверное уменьшение вероятности снижения уровня ПСА до концентрации, не превышающей 4 нг/мл, у больных моложе 69 лет ($p=0,049$) с исходным значением ПСА ≥100 нг/мл ($p=0,001$), cT > cT3 ($p=0,001$), cN+ ($p=0,041$), cM+ ($p=0,010$) и суммой баллов Глисона ≥7 ($p=0,022$). Многофакторный анализ подтвердил неблагоприятную прогностическую значимость исходного уровня маркера ≥100 нг/мл ($p=0,015$), а также наличия регионарных и/или отдаленных метастазов ($p=0,019$).

При медиане наблюдения 31,9±17,7 (1–83) мес прогрессирование распространенного РПЖ на фоне андрогенной депривации зарегистрировано в 55,8% (63 из 113) случаев. Переход заболевания в гормонорефрактерную фазу диагностирован у всех 63 больных с прогрессированием: у 58 (51,3%) кастрированных пациентов — на момент регистрации прогрессирования, у 5 (4,5%) больных, получавших монотерапию антиандрогенами, — после прогрессирования на фоне кастрационной терапии, назначенной в качестве лечения 2-й линии. На момент последнего наблюдения 38 (33,6%) пациентов живы с признаками болезни, 75 (66,4%) — умерли: 53 (46,9%) пациента — от прогрессирования РПЖ, 22 (19,5%) с признаками наличия опухоли — от причин, не связанных с основным заболеванием.

Пятилетняя беспрогрессивная выживаемость, выживаемость без гормонорефрактерности, специфическая и общая выживаемость (ОВ) составили 29,7; 31,8; 39,3 и 26,0% соответственно (табл. 1).

Согласно однофакторному анализу достоверное неблагоприятное влияние на беспрогрессивную выживаемость и выживаемость без гормонорефрактерности оказывали возраст ≤69 лет, боль в костях, ПСА ≥100 нг/мл, сумма баллов по Глисону ≥7, pT>T3, M+, наличие 5

Таблица 1. Выживаемость пациентов с РПЖ стадии T2–4N0/+M0/+, получавших ГТ

5-летняя выживаемость	Число пациентов, %	Медиана, М ± σ (95% ДИ), мес
Беспрогрессивная	29,7	27 ± 7,8 (11,7–42,3)
Без гормонорефрактерности	31,8	27,3 ± 12,2 (12,2–42,3)
Специфическая	39,3	44,4 ± 5,9 (32,8–55,9)
Общая	26,0	34,8 ± 4,6 (25,8–43,9)

Примечание. ДИ — доверительный интервал.

и более метастазов, надир ПСА ≥ 4 нг/мл ($p < 0,05$). Многофакторный анализ подтвердил неблагоприятную прогностическую значимость боли в костях, категории cT4, отдаленных метастазов и надира ПСА ≥ 4 нг/мл ($p < 0,05$). По данным многофакторного анализа, выявлено, что

преимущество в беспрогрессивной выживаемости у больных без боли в костях, с категорией cT < T4, M0, достигших надира ПСА < 4 нг/мл, приводит к увеличению специфической выживаемости ($p < 0,05$) и ОВ ($p < 0,05$). Отмечается тенденция к снижению ОВ при исходном уровне ПСА ≥ 100 нг/мл ($p = 0,057$) (табл. 2).

В зависимости от наличия факторов, достоверно влияющих на выживаемость, выделены 2 группы: группа хорошего прогноза (без боли в костях, ПСА < 100 нг/мл, cT < T4, M0) и группа плохого прогноза (боль в костях, и/или ПСА ≥ 100 нг/мл, и/или cT4 и/или M+). Группу хорошего прогноза составили 28 (24,8%) пациентов, группу плохого прогноза — 85 (75,2%). Многофакторный анализ подтвердил достоверное влияние совокупности выделенных признаков на прогноз жизни больных распространенным РПЖ: медиана ОВ в 1-й группе составила $39,8 \pm 3,9$ мес, во 2-й — $29,8 \pm 4,2$ мес ($p = 0,048$) (табл. 3 и рис.).

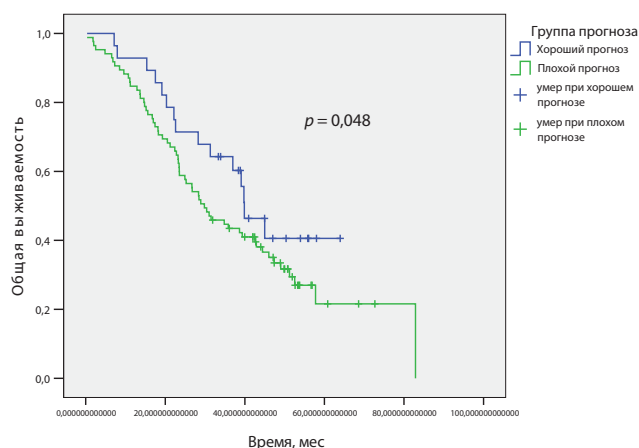
Таблица 2. ОВ пациентов с РПЖ стадии T2–4N0/+M0/+, получавших ГТ, в зависимости от возраста, наличия боли в костях, распространенности опухоли и надира ПСА

Параметр	ОВ		p	МФ
	1 год, %	Медиана (М ± σ)		
Возраст				
≤ 69 лет (n = 45)	88,9	30,4 ± 2,1	0,158	0,237
> 69 лет (n = 68)	83,8	39,8 ± 9,9		
Боль в костях				
нет	91,5	49,0 ± 5,2	< 0,0001	0,043
есть	76,2	21,2 ± 2,8		
Уровень ПСА, нг/мл				
< 100 (n = 63)	92,1	39,8 ± 4,3	0,011	0,057
≥ 100 (n = 50)	78,0	25,2 ± 3,9		
Показатель Глисона				
< 7 (n = 45)	89,7	51,2 ± 5,9	0,006	0,286
≥ 7 (n = 68)	81,4	23,5 ± 2,3		
cT2 (n = 12)	83,3	35,8 ± 3,9	0,002 (T2 и T4)	0,029
cT3 (n = 85)	89,4	39,8 ± 6,7	0,002 (T3 и T4)	
cT4 (n = 16)	62,5	14,8 ± 8,7	0,657 (T2 и T3)	
cN0 (n = 81)	90,1	35,8 ± 4,5	0,529	0,458
cN1 (n = 32)	75,0	28,4 ± 11,8		
cM0 (n = 39)	92,3	Не достигнута	0,006	0,020
cM+ (n = 74)	82,4	26,7 ± 3,4		
Число метастазов				
< 5 (n = 35)	91,4	44,4 ± 6,1	0,004	0,573
≥ 5 (n = 44)	79,5	23,5 ± 1,9		
Надир ПСА, нг/мл				
< 4 (n = 79)	94,9	47,4 ± 4,4	< 0,0001	< 0,0001
≥ 4 (n = 34)	64,7	16,9 ± 2,7		

Примечание. Здесь и в табл. 3: ОФ — однофакторный анализ, МФ — многофакторный анализ.

Таблица 3. Выживаемость пациентов с РПЖ стадии T2–4N0/+M0/+ в зависимости от группы прогноза

Выживаемость в течение 1 года	Группа прогноза		p	
	Хороший (n = 28)	Плохой (n = 85)		
Беспрогрессивная				
Число пациентов, %	92,3	71,7	0,006	0,008
Медиана (M ± σ)	58,0 ± 7,5	18,0 ± 4,4		
Без гормонорефрактерности				
Число пациентов, %	92,3	71,1	0,007	0,010
Медиана (M ± σ)	58,3 ± 0,0	18,3 ± 4,4		
Специфическая				
Число пациентов, %	100,0	85,4	< 0,0001	< 0,0001
Медиана (M ± σ)	Не достигнута	34,8 ± 7,4		
Общая				
Число пациентов, %	96,4	83,5	0,0168	0,048
Медиана (M ± σ)	39,8 ± 3,9	29,8 ± 4,2		



ОВ пациентов с распространенным РПЖ в зависимости от группы прогноза

Обсуждение

ГТ, вызывающая блокаду андрогенной стимуляции опухоли, представляется единственным эффективным методом лечения распространенного РПЖ. В наше исследование вошло 113 пациентов, страдающих аденокарциномой простаты T_xN⁺ и/или T_xN_xM⁺, которым амбулаторно проводилось эндокринное лечение.

Злокачественная опухоль предстательной железы уникально чувствительна к андрогенной депривации. Этим обусловлен хороший биохимический эффект эндокринного лечения: в нашей серии наблюдений снижение уровня ПСА зарегистрировано в 98,2% случаев. В 69,9% наблюдений достигнут надир ПСА < 4 нг/мл. Вероятность достижения низкой (< 4 нг/мл) минимальной концентрации маркера оказалась достоверно выше при исходном уровне ПСА < 100 нг/мл (p = 0,015), а так-

же отсутствию регионарных и/или отдаленных метастазов (p = 0,019). Следовательно, эффективность лечения тем ниже, чем больше распространенность опухолевого процесса.

Эти данные согласуются с результатами других авторов. По данным D.L. Citrin et al., объективный ответ на терапию гозерелином зарегистрирован у 86% больных [4]. Частота объективного ответа на лечение леупролидом в протоколе The Leuprolide Study Group достигла 88% [5]. В обзоре результатов исследований III фазы, в ходе которых изучали эффективность максимальной андрогенной блокады у больных диссеминированным РПЖ, указывается частота объективных ответов на лечение, достигающая 90% [6].

Длительная ГТ приводит к селекции клеток, рост и размножение которых не зависят от андрогенов. Вследствие этого происходит постепенное замещение большей части опухоли андрогеннезависимым пулом. В указанном обзоре, опубликованном L. Denis и G.P. Murphy, среднее время до развития гормонорефрактерности, колебалось в пределах 18–24 мес [6]. По сводным данным, представленным A. Heidenreich et al., средняя продолжительность периода времени до гормонорефрактерности составляет 36 мес [3]. Медиана времени до развития гормонорефрактерности у больных распространенным РПЖ, вошедших в нашу серию наблюдений, равнялась 27 мес.

В связи с тем, что большинство случаев прогрессирования у наших пациентов было обусловлено переходом заболевания в фазу резистентности к ГТ, значения показателя беспрогрессивной выживаемости и выживаемости без гормонорефрактерности оказались очень близки. Тем не менее медиана времени до гормонорефрактерности была несколько больше медианы времени до прогрес-

сирования, так как у 5 пациентов с зарегистрированным повышением уровня ПСА на фоне антиандрогенной монотерапии резистентность к эндокринному лечению развилась позже, на фоне гормональных манипуляций 2-й линии (кастрации). Медиана беспрогрессивной выживаемости в нашей серии наблюдений достигла 27 мес. В уже упомянутом обзоре [6] средняя выживаемость без прогрессирования составила 12–33 мес.

Несмотря на небольшое количество наблюдений, вошедших в нашу серию, нам удалось выделить ряд факторов, влияющих на выживаемость больных распространенным РПЖ, получающих ГТ. Как показал однофакторный анализ, появление боли в костях достоверно уменьшало медиану беспрогрессивной выживаемости на фоне андрогенной депривации, что говорит о высокой прогностической значимости наличия метастазов в костях. Надо отметить, что данный признак практически не анализировался в работах, посвященных диссеминированной аденокарциноме простаты. Лишь в 1 исследовании получены данные о том, что выраженный (> 16 баллов по шкале Brief Pain Inventory) болевой синдром ассоциирован с достоверным уменьшением медианы ОБ при метастатических гормонорефрактерных опухолях с 17,6 до 10,2 мес ($p < 0,001$) [7].

В нашем исследовании выживаемость без прогрессирования оказалась закономерно ниже среди пациентов с высоким (≥ 100 нг/мл) исходным уровнем ПСА по сравнению с пациентами, имевшими более низкую концентрацию маркера. По данным ряда авторов, уровень ПСА коррелирует с объемом опухоли [2, 8]. Закономерно, что при большем числе опухолевых клеток численность пулов андрогеннезависимых и андрогеннечувствительных клеток, способных вызвать рост опухолевых очагов на фоне эндокринной депривации, также больше. Это может быть причиной раннего прогрессирования рака у больных с высоким исходным уровнем ПСА. Влияние концентрации ПСА перед ГТ на прогноз заболевания отмечают многие авторы [9–11]. В исследовании R. Naouar et al. (2010), включившем 412 больных диссеминированным РПЖ, подвергнутых кастрации, медиана беспрогрессивной выживаемости составила 3 года и достоверно зависела от исходного уровня ПСА [11]. Концентрация ПСА до лечения считалась фактором прогноза беспрогрессивной и специфической выживаемости при распространенном РПЖ в регистровом исследовании северо-американских и японских авторов, включившем данные около 33 тыс. больных [12].

Сумма баллов по шкале Глисона ≥ 7 также служила фактором неблагоприятного прогноза беспрогрессивной выживаемости наших пациентов. Данный показатель связан с увеличением потенциала злокачественности и, как следствие, ростом скорости прогрессирования по мере снижения степени дифференцировки аденокарциномы простаты. Этот тезис подтверждает данные других авторов [13, 14]. В крупнейшем регистровом исследо-

вании, в которое были включены данные 13 740 мужчин из США и 19 265 из Японии, подвергнутых первичной андрогенной депривации по поводу распространенного РПЖ, показатель Глисона наряду с другими признаками оказывал влияние на беспрогрессивную и специфическую выживаемость данной категории пациентов [12].

В нашей работе обращает на себя внимание на первый взгляд парадоксальное отсутствие влияния экстракапсулярной экстензии, а также наличия регионарных метастазов на время до прогрессирования. Однако следует учитывать, что оценка категорий Т и N осуществлялась исключительно по клиническим данным. Частота ошибок стадирования РПЖ высока. По данным разных авторов, при морфологическом исследовании операционного материала в 30–50 % случаев опухоли сТ2 расцениваются как рТ3, а 10–15 % больных с категорией сТ3 имеют патологическую стадию рТ4 [8]. Чувствительность клинической оценки категории N равна только 36 % [15]. Таким образом, в нашем исследовании по определению заложена высокая частота ошибок стадирования TNM по данным категориям, которая, вероятно, и повлияла на результаты анализа выживаемости.

Тем не менее распространение опухоли на соседние органы и стенку таза достоверно уменьшало медиану беспрогрессивной выживаемости наших больных. Также отмечено значимое преимущество в беспрогрессивной выживаемости пациентов, не имевших отдаленных метастазов, по сравнению с больными с категорией М+ ($p < 0,0001$). При этом ограниченное количество опухолевых очагов (< 5) было ассоциировано с достоверным улучшением прогноза по сравнению с множественными метастазами (≥ 5) ($p = 0,005$). Аналогичную закономерность отметили M.S. Soloway et al. (1990), в исследовании которых появление 6 и более костных метастазов приводило к значимому уменьшению выживаемости без прогрессирования у больных диссеминированным РПЖ, подвергнутых андрогенной депривации [16].

Важным фактором прогноза являлся надир ПСА с пограничным значением 4 нг/мл. Отмечено достоверное преимущество в выживаемости без прогрессирования больных, достигших надир ПСА < 4 нг/мл, по сравнению с пациентами, у которых надир ПСА не опустился ниже 4 нг/мл. Прогностическая значимость минимальной концентрации маркера, достигнутой на фоне андрогенной аблации, отмечалась многими исследователями [9, 11]. В протоколе SWOG 9346, включившем 1135 больных РПЖ D2, получавших ГТ, отмечено достоверное снижение медианы ОБ по мере увеличения надир ПСА с 75 мес при минимальном уровне маркера 0,2 нг/мл до 44 мес при надире ПСА 0,2–4 нг/мл и 13 мес при наименьшей концентрации ПСА > 4 нг/мл [17]. H. Akaza et al. (2009) отметили достоверное преимущество в ОБ пациентов с распространенным РПЖ при надире ПСА ≤ 1 нг/мл, достигнутом на фоне ГТ [18]. По данным S. Hori et al., проанализировавших результа-

ты первичной андрогенной депривации у 155 больных местно-распространенным РПЖ, надир ПСА $\leq 0,1$ нг/мл ассоциирован с достоверным снижением риска появления метастазов в костях [19].

Проведенный нами многофакторный анализ подтвердил благоприятное влияние на беспрогрессивную выживаемость отсутствия боли в костях, категории сТ < Т4, отсутствия отдаленных метастазов и надира ПСА < 4 нг/мл. Преимущество в беспрогрессивной выживаемости данной категории пациентов ведет к увеличению выживаемости без гормонорефрактерности, специфической выживаемости и ОВ. Анализ ОВ показал: сохраняется тенденция к ее снижению при исходном ПСА > 100 нг/мл.

В настоящее время имеется большое число моделей, позволяющих прогнозировать течение опухолевого процесса при РПЖ. Существуют таблицы и номограммы, моделирующие выживаемость пациентов, не получавших лечения, подвергнутых радикальной простатэктомии и лучевой терапии, а также больных с опухолями, прогрессирующими после кастрации [3]. Однако выделение прогностических подгрупп среди пациентов, страдающих распространенным РПЖ, практически не проводилось.

Основываясь на многофакторном анализе, мы выделили 2 группы прогноза ОВ у данной категории больных. Логично предположить, что оценка прогно-

за в соответствии с предложенными группировочными признаками будет проводиться до лечения. В связи с этим надир ПСА исключен из модели. В группу хорошего прогноза отнесены пациенты без боли в костях, с уровнем ПСА < 100 нг/мл, сТ < Т4 и М0; в группу плохого прогноза — с болью в костях, и/или ПСА ≥ 100 нг/мл, и/или сТ4 и/или М+. Многофакторный анализ подтвердил достоверное влияние совокупности выделенных признаков на прогноз жизни больных распространенным РПЖ: медиана ОВ в группе хорошего прогноза составила $39,8 \pm 3,9$ мес, плохого прогноза — $29,8 \pm 4,2$ мес ($p = 0,048$).

Заключение

Факторами неблагоприятного прогноза ОВ больных распространенным РПЖ до лечения являются боль в костях, уровень ПСА ≥ 100 нг/мл, категории сТ4 и М+. Пациенты, не имеющие данных признаков, относятся к группе хорошего прогноза, с 1 и более признаками — к группе плохого прогноза. Разделение больных распространенным РПЖ на прогностические группы целесообразно использовать для дифференцированного подхода к выбору более или менее интенсивных лечебных режимов (кастрация или монотерапия антиандрогенами, постоянная или интермиттирующая терапия) с целью достижения максимальной эффективности при минимальной токсичности терапии.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2007 году. М., 2009; с. 57.
2. Матвеев Б.П., Бухаркин Б.В., Матвеев В.Б. Рак предстательной железы. М., 1999.
3. Heidenreich A., Aus G., Bolla M. et al. EAU guidelines on prostate cancer. Eur Urol 2008;53:68–80.
4. Citrin D.L., Resnick M.I., Guinan P. et al. A comparison of Zoladex results of a randomised, multicenter trial. Prostate 1991;18(2):139–46.
5. The Leuprolide Study Group. N Engl J Med 1984;311(20):1281–6.
6. Denis L., Murphy G.P. Overview of phase III trials on combined androgenic treatment in patients treated with metastatic prostate cancer. Cancer 1993;72(Suppl 12):3888–95.
7. Halabi Susan, Nicholas J. Vogelzang, Alice B. Kornblith et al. Small pain predicts overall survival in men with metastatic castration-refractory prostate cancer. J Clin Oncol 2008; 26(15):2544–9.
8. Schröder F.H. Management of locally advanced prostate cancer. Staging, natural history, and results of radical surgery. World J Urol 2000;18(3):194–203.
9. Matzkin H., Perito P.E., Soloway M.S. Prognostic factors in metastatic prostate cancer. Cancer 1993;72(12 Suppl):3788–92.
10. Matzkin H., Soloway M.S., Schellhammer P.F. et al. Prognostic factors in stage D2 prostate cancer treated with a pure nonsteroidal antiandrogen. Cancer 1993;72(4):1286–90.
11. Nayyar R., Sharma N., Gupta N.P. Prognostic factors affecting progression and survival in metastatic prostate cancer. Urol Int 2010;84(2):159–63.
12. Cooperberg M.R., Hinotsu S., Namiki M. et al. Risk assessment among prostate cancer patients receiving primary androgen deprivation therapy. J Clin Oncol 2009;27(26):4306–13.
13. Humphrey P.A. Gleason grading and prognostic factors in carcinoma of the prostate. Mod Pathol 2004;17(3):292–306.
14. Shurbaji M.S., Kalbfleisch J.H., Thurmond T.S. Immunohistochemical detection of p53 protein as a prognostic indicator in prostate cancer. Hum Pathol 1995;26:106–9.
15. Dominique S., Ravary V. Preoperative imaging studies: is there any necessity? EAU Update Series 2005;3:72–6.
16. Soloway M.S. The importance of prognostic factors in advanced prostate cancer. Cancer 1990;66(5 Suppl):1017–21.
17. Hussain M., Tangen C.M., Higano C. et al. Southwest Oncology Group Trial 9346 (INT-0162). Absolute prostate-specific antigen value after androgen deprivation is a strong independent predictor of survival in new metastatic prostate cancer: data from Southwest Oncology Group Trial 9346 (INT-0162). J Clin Oncol 2006;24(24):3984–90.
18. Akaza H., Hinotsu S., Usami M. et al. Combined androgen blockade with bicalutamide for advanced prostate cancer. Long-Term Follow-Up of a Phase 3, Double-Blind, Randomized Study for Survival. Cancer 2009;115:3437–45.
19. Hori S., Jabbar T., Kachroo N. et al. Outcomes and predictive factors for biochemical relapse following primary androgen deprivation therapy in men with bone scan negative prostate cancer. J Cancer Res Clin Oncol 2010. [Epub ahead of print].