

© С. А. Ракул, Р. Д. Галимов, 2012
УДК 616.65-006.6-085:615.036

С. А. Ракул, Р. Д. Галимов

ОТДАЛЁННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ АНТИАНДРОГЕННОЙ ТЕРАПИИ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ГБУЗ «Городская больница № 40» (главврач — проф. С. Г. Щербак), Санкт-Петербург

Ключевые слова: рак предстательной железы, антиандрогенное лечение, выживаемость.

Введение. Рак предстательной железы (РПЖ) в настоящее время остается одним из самых актуальных заболеваний в онкоурологии [1, 2, 5]. Его выявляемость ежегодно возрастает, что связано с постоянным совершенствованием ранней диагностики. Средний уровень заболеваемости РПЖ в мире составляет 25,3 на 100 тыс. населения. В России сохраняются высокие показатели выявляемости РПЖ на поздних стадиях: на III стадии — у 34,9–37,6% и на IV — у 18,5–19,7% пациентов, что не позволяет в полной мере применять радикальные методы лечения [2, 3].

Первичным видом терапии местно-распространенного и метастатического РПЖ является депривация андрогенов, целью которой является остановка или замедление роста опухоли. Основоположителем этого направления лечения РПЖ является С. Huggins [4]. В настоящее время основным методом андрогенной депривации является медикаментозная терапия. Однако в связи с высокой стоимостью препаратов в клинической практике широко применяется и хирургическая кастрация [3, 6, 7].

В зарубежной литературе освещены результаты антиандрогенного лечения больных с РПЖ, результаты выживаемости пациентов на фоне гормонального лечения [7–9]. В отечественной печати отсутствуют работы, посвященные всестороннему анализу отдаленных результатов наблюдения за больными с РПЖ, подвергнутых гормональной терапии, с учетом клинических, лабораторных, инструментальных и патоморфологических данных.

Цель работы — комплексное исследование отдаленных исходов хирургического антиандрогенного лечения больных с РПЖ.

Материал и методы. Нами проанализированы результаты лечения 135 мужчин, страдающих РПЖ, которым с 1998 по 2010 г. выполнена двусторонняя субкапсулярная орхиэктомия (энуклеация паренхимы

яичек) (табл. 1). Средний возраст пациентов составил 74 (53–87) года. У 68 (50,37%) мужчин диагностирован локализованный, у 50 (37,04%) — местно-распространенный и у 17 (12,59%) — метастатический РПЖ. Содержание простатического специфического антигена в сыворотке крови в дооперационном периоде находилось в диапазоне 0,18–2000 нг/мл, медиана — 14,3 нг/мл. У 22 (16,3%) больных хирургическая кастрация сочеталась с приемом антиандрогенов. Срок наблюдения составил 6–139,5 мес, более 5 лет наблюдались 83 (61,48%) человека и более 8 лет — 40 (29,63%).

У всех наблюдаемых проводили сбор жалоб и анамнеза, оценку общего и местного статуса, лабораторных,

Таблица 1

Общая характеристика пациентов, подвергнутых антиандрогенному лечению

Показатели	
Возраст, лет:	Число больных (%)
51–60	7 (5,19)
61–70	33 (24,44)
71–80	80 (59,26)
81–90	15 (11,11)
ПСА сыворотки крови до начала лечения, нг/мл:	Ме (квартили 25, 75)
локализованный РПЖ	8,78 (6,29; 17,2)
местно-распространенный РПЖ	23,19 (10,6; 40)
метастатический РПЖ	38 (30, 55)
Стадия РПЖ:	
локализованная	68 (50,37)
местно-распространенная	50 (37,04)
метастатическая	17 (12,59)
Степень клеточной дифференцировки опухоли:	
высокая	53 (39,3)
умеренная	65 (48,1)
низкая	15 (12,6)
Методы лечения:	
хирургическая кастрация	105 (77,78)
хирургическая кастрация + прием антиандрогенов	30 (22,22)

лучевых и радиоизотопных методов исследования. Лучевая диагностика включала ультразвуковое исследование моче-половых органов, рентгеноурологические, радиоизотопные исследования, по показаниям — компьютерную томографию, магнитно-резонансную томографию. РПЖ диагностировали на основании патоморфологического исследования препаратов, полученных при трансректальной мультифокальной биопсии предстательной железы.

Всем больным выполняли субкапсулярную орхиэктомия. В послеоперационном периоде пациенты находились под динамическим наблюдением с обязательным регулярным мониторингом уровня простатического специфического антигена (ПСА) сыворотки крови. По показаниям проводили другие методы исследования. Дополнительное лечение (периферические антиандрогены) назначено 30 (22,22%) больным.

Статистический анализ результатов исследования и их иллюстрацию выполняли с помощью стандартного пакета программ Statistica (Version 7.0, Statsoft Inc., 2008, США). Для описания количественных признаков использовали медиану (Me) значений, а особенности закона распределения уточнялись границами интерквартильного размаха (Q25%; Q75%). Анализ различных видов выживаемости пациентов осуществляли методом Каплана—Мейера. Для оценки математической корреляции между клиническими данными и выявлением аденокарциномы предстательной железы использован непараметрический критерий χ^2 (Пирсона) и тест Фишера, для оценки корреляционной связи использован коэффициент корреляции Спирмена. Различия между показателями считали статистически значимыми при достоверности различия не менее 95% ($p \leq 0,05$).

Результаты и обсуждение. В процессе наблюдения мужчин, перенесших субкапсулярную орхиэктомию, умер 61 пациент (45,19%),

31 из них — вследствие прогрессирования РПЖ, остальные — от сопутствующих заболеваний (ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, инсульт и др.). В табл. 2 приведены клинические, лабораторные и патоморфологические данные умерших вследствие прогрессии РПЖ (1-я группа) в сравнении с аналогичными значениями у тех, у которых летальный исход наступил от других болезней (2-я группа).

Возраст пациентов, умерших от РПЖ, был достоверно меньшим ($p \leq 0,05$) а содержание ПСА в крови — большим ($p \leq 0,05$) по сравнению с мужчинами, у которых причиной летального исхода явились другие болезни. Онкологический процесс у 88,71% пациентов 1-й группы был местно-распространенный и метастатический, у $2/3$ обследованных 2-й группы — локализованный. Степень дифференцировки клеток опухоли у пациентов 1-й группы также была достоверно ниже ($p \leq 0,05$). Медиана времени с момента выявления РПЖ до наступления летального исхода в 1-й группе наблюдавшихся была практически в 2 раза меньшей, чем во 2-й ($p \leq 0,05$).

Общая 5- и 10-летняя выживаемость наблюдаемых пациентов составила ($67,84 \pm 4,05$) и ($48,4 \pm 5,4$)%, а скорректированная — ($80,54 \pm 3,5$) и ($69,28 \pm 6,22$)% соответственно. Нами принята попытка математически оценить значение различных признаков и их комбинаций для прогноза выживаемости после хирургического антиандрогенного лечения. По результатам многофакторного анализа (Сох-регрессия) факторами, оказывающими значимое влияние на выживаемость, явились стадия заболевания, степень клеточной дифференцировки опухоли и возраст пациента ($p \leq 0,05$).

С целью стратификации риска развития основных исходов терапии мы разделили всех пациентов на 3 группы — высокого, промежуточного и низкого риска, критерии которых представлены в табл. 3. В группу низкого риска

Таблица 2

Клинические, лабораторные и патоморфологические показатели умерших пациентов, подвергнутых хирургической андрогенной блокаде

Показатель	Умершие	
	от РПЖ	от других причин
Число пациентов	31	30
Возраст, лет, Me (Q25; Q75)	68 (61; 74)	75 (72; 79)
ПСА до операции, нг/мл, (Me [Q25; Q75])	24,7 [14,3; 47]	10,59 [6,7; 19,5]
Стадия заболевания, n (%):		
локализованная	4 (11,29)	19 (63,33)
местно-распространенная	15 (50)	9 (30)
метастатическая	12 (38,71)	2 (6,67)
Сумма Глиссона, баллы, Me (Q25; Q75)	7 (6; 8)	6 (5; 7)
Время до наступления летального исхода, мес Me (Q25; Q75)	29,1 (20,4; 49,9)	54,9 (33,9; 77)

Примечание. $p \leq 0,05$.

Таблица 3

Разделение пациентов на группы риска по вероятности развития летального исхода вследствие РПЖ

Группа риска	Показатели		
	Возраст, лет	Сумма Глиссона, баллы	Стадия РПЖ
Высокий	Менее 60	8–10	N1M+
Промежуточный	60–70	6–7	T3,4N0M0
Низкий	Старше 70	2–5	T1,2N0M0

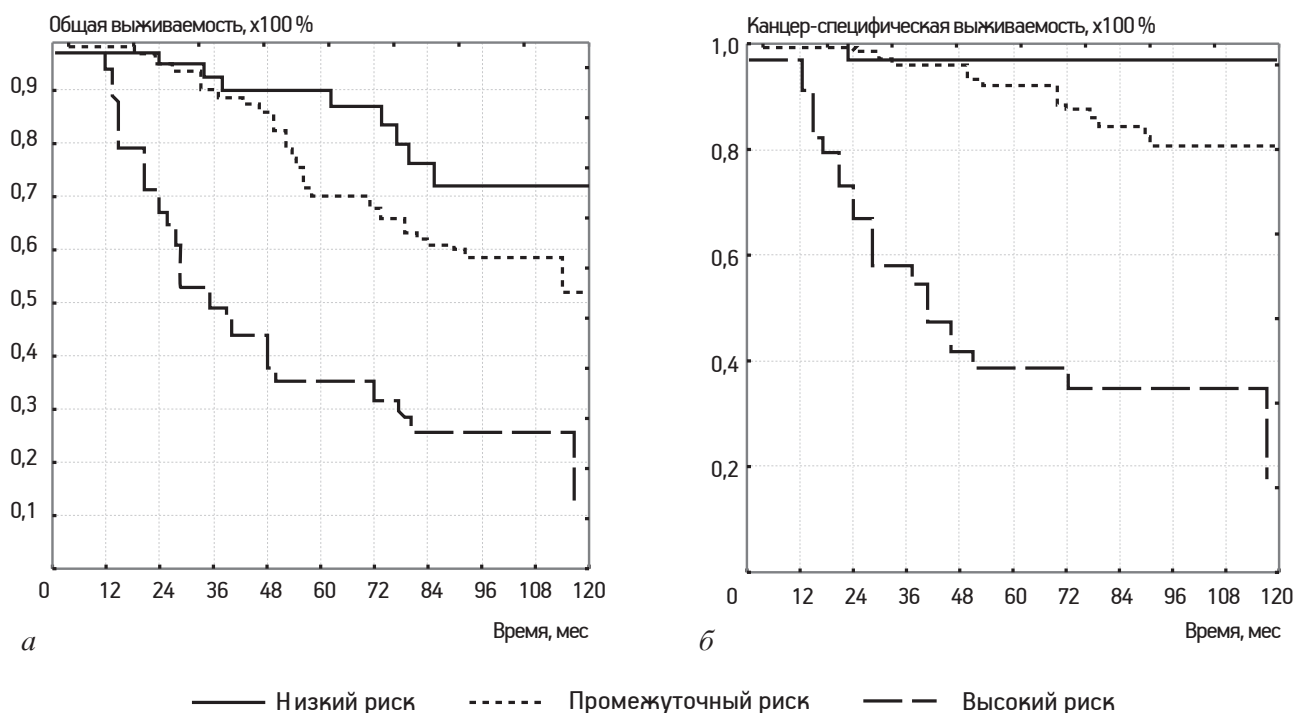


Рис. 1. Выживаемость у больных с РПЖ в зависимости от принадлежности к группе риска.
а — общая; б — скорректированная.

вошли 40 (29,63%) больных, промежуточного — 61 (45,19%) и высокого — 34 (25,18%).

Общая 5- и 10-летняя выживаемость пациентов с РПЖ в зависимости от группы риска по методу Каплана—Мейера представлена на рис. 1, а.

Как следует из материалов рис. 1, а, в группе пациентов с низким риском развития летального исхода общая 5- и 10-летняя выживаемость составила 90,21 и 72,81%, в группе с промежуточным риском — 71,80 и 52,11% и в группе с высоким риском — 35,29 и 12,83%. Общая выживаемость в группах с низким и промежуточным риском, несмотря на различие графических данных, статистически не достоверна ($p=0,07$), однако прослеживается закономерность по ее снижению. Значимость различий показателей общей выживаемости между группами с промежуточным и высоким риском, проверенная вычислением критерия Гехана—Вилкоксона, является достоверной ($p\leq 0,001$). В группе с высоким риском основная доля (более половины) летальных исходов наступает в течение первых 2–3 лет после начала антиандрогенного лечения, к 10-му году наблюдения практически никто из пациентов этой группы в живых не остается.

Оценка скорректированной выживаемости, наблюдаемой в группах с риском летального исхода, проводилась подобным образом, ее результаты

приведены на рис. 1, б. Как следует из материалов рис. 1, б, 5- и 10-летняя скорректированная выживаемость в группах с низким, средним и высоким риском, составила 98,08 и 98,08, 94,2 и 81,32, 38,02 и 20,01% соответственно (различия между всеми группами статистически значимые, $p\leq 0,05$).

В табл. 4 приведены исходы хирургического антиандрогенного лечения больных с РПЖ в зависимости от степени риска летального исхода. Анализ представленных данных показывает, что у больных, входящих в группу с низким и промежуточным риском, причиной летального исхода являются сопутствующие заболевания (чаще — сердечно-сосудистые). Только у 2,5–13,11% пациентов из этих групп летальный исход обусловлен основным заболеванием — РПЖ. В группе с высоким риском $\frac{2}{3}$ больных умирают от РПЖ преимущественно в первые годы после начала лечения и только каждый десятый — от сопутствующих болезней.

22 (16,3%) пациентам противоопухолевое лечение проводили в режиме максимальной антиандрогенной блокады, для чего им назначали периферические антиандрогены. На рис. 2 приведены 5- и 10-летняя выживаемость больных с РПЖ при различных режимах лечения.

Как следует из материалов рис. 2, назначение антиандрогенных препаратов после выполненной орхиэктомии с целью максимальной антиандро-

Таблица 4

Исходы хирургического антиандрогенного лечения больных с РПЖ в зависимости от степени риска

Риск летального исхода	Возраст, лет Ме [Q25; Q75]	Всего, абс. (%)	Живые, п (%)	Умерли от:	
				РПЖ	другие причины
Низкий	76,5	40 (29,6)	30 (75) [74; 79]	1 (2,5%)	9 (22,5%)
Средний	73	61 (45,2)	36 (59,02) [69; 76]	8 (13,11%)	17 (27,87%)
Высокий	68	34 (25,2)	8 (23,53) [61; 75]	22 (64,71%)	4 (11,76%)

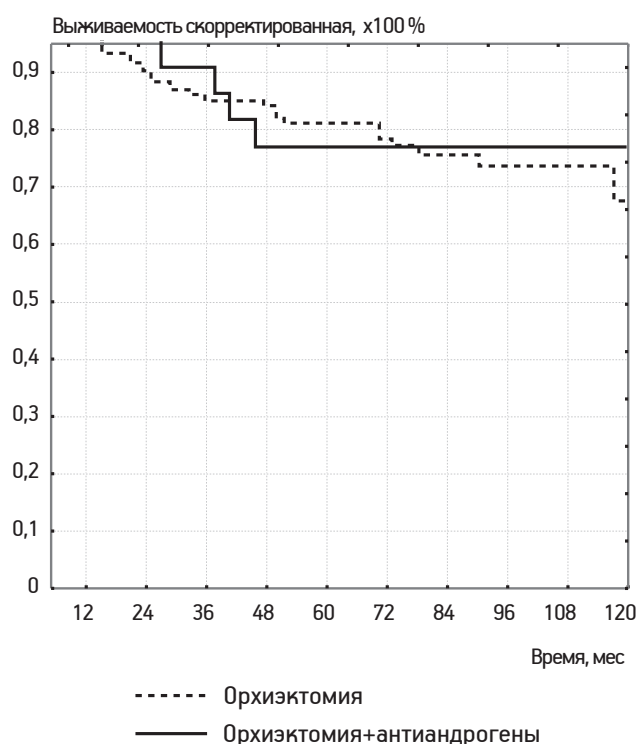


Рис. 2. Скорректированная выживаемость пациентов, страдающих РПЖ, в зависимости от режимов антиандрогенной терапии.

генной блокады статистически значимого влияния на результаты выживаемости не оказало ($p=0,7$).

Таким образом, хирургическая антиандрогенная блокада является эффективным методом лечения больных с РПЖ. Общая 5- и 10-летняя выживаемость наблюдаемых пациентов составила $(67,84 \pm 4,05)$ и $(48,4 \pm 5,4)\%$, а скорректированная — $(80,54 \pm 3,5)$ и $(69,28 \pm 6,22)\%$ соответственно (табл. 5).

Однако она позволяет достичь высоких результатов выживаемости только у определенной категории больных. По результатам многофакторного анализа нами определены факторы (возраст пациента, стадия заболевания и степень клеточной дифференцировки опухоли), оказывающие достоверное влияние на выживаемость и которые позволяют распределять пациентов по группам риска летального исхода. Общая 5- и 10-летняя выживаемость в группе пациентов с низким риском развития летального исхода составила 90,21 и 72,81%, с промежуточным риском — 71,80 и 52,11% и в группе с высоким риском — 35,29 и 12,83%, скорректированная — 98,08 и 98,08, 94,20 и 81,32, 38,02 и 20,01% соответственно.

Исходя из полученных данных, целесообразно перед началом антиандрогенной терапии производить стратификацию пациентов по группам риска. В зависимости от группы риска пациентам требуется назначение индивидуальной схемы наблюдения. Так, в группе с низким риском схема наблюдения за пациентами при постоянной андро-

Таблица 5

Выживаемость больных с РПЖ при антиандрогенной терапии в зависимости от группы риска летального исхода

Группа риска летального исхода	Всего (n)	Живые, всего (%)	Умерли, всего (%)		Выживаемость, %			
			от РПЖ	от других причин	Общая, лет		Скорректированная, лет	
					5	10	5	10
Низкий	40	30 (75)	1 (2,5)	9 (22,5)	$85 \pm 5,47$	$57,62 \pm 14,46$	$97,44 \pm 2,53$	$97,44 \pm 2,53$
Промежуточный	61	36 (59,02)	8 (13,11)	17 (27,87)	$69,52 \pm 6,02$	$51,99 \pm 8,63$	$92,69 \pm 3,53$	$80,94 \pm 6,41$
Высокий	34	8 (23,53)	22 (64,71)	4 (11,76)	$32,09 \pm 8,05$	0	$35,24 \pm 8,53$	0

генной блокаде должна предполагать не более 1–2 визитов пациента в год. В группе с промежуточным риском — не более 4 визитов в год. Группа пациентов с высоким риском требует более частых визитов (не менее 4 раз в год, по показаниям — ежемесячно).

Выводы. 1. По результатам клинического, лабораторного и патоморфологического обследования пациентов с РПЖ, которым проводится антиандрогенная терапия, возможна стратификация по группам риска.

2. Основными предикторами развития различных исходов являются возраст пациента, стадия заболевания и степень клеточной дифференцировки новообразования.

3. В зависимости от группы риска пациентам требуется назначение индивидуальной схемы наблюдения.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Переверзев А. С., Коган М. И. Рак простаты. — Харьков: Факт, 2004. — 231 с.
2. Чиссов В. И., Старинский В. В., Петрова Г. В. Состояние онкологической помощи населению России в 2010 г. — М.: ФГУ «МНИОИ им. П. А. Герцена Росмедтехнологий», 2011. — 188 с.
3. Heidenreich A., Bolla M., Joniau S. et al. EAU Guidelines on Prostate Cancer. http://www.uroweb.org/gls/pdf/08_Prostate_Cancer%20September%2022nd%202011.pdf, 2011.
4. Huggins C. Effect of orchiectomy and irradiation on cancer of the prostate // *Ann. Surg.* — 1942. — Vol. 115. — P. 1192–1200.
5. Nelen V. Epidemiology of prostate cancer // *Recent Results Cancer Res.* — 2007. — Vol. 175. — P. 1–8.
6. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomized trials // *Lancet.* — 2000. — Vol. 355. — P. 1491–1498.
7. Seidenfeld J., Samson D. J., Aronson N. et al. Relative effectiveness and cost-effectiveness of methods of androgen suppression in the treatment of advanced prostate cancer // *Evidence report technology assessment № 4. AHCPR Publication No. 99-E0012.* May 1999.
8. Stark J. R., Perner S., Stampfer M. J. et al. Gleason score and lethal prostate cancer: does 3+4=4+3? // *J. Clin. Oncol.* — 2009. — Vol. 27. — P. 3459–3464.
9. Tangen C. M., Faulkner J. R., Crawford E. D. et al. Ten-year survival in patients with metastatic prostate cancer // *Clin. Prostate Cancer.* — 2003. — Vol. 2. — P. 41–45.

Поступила в редакцию 30.01.2012 г.

S. A. Rakul, R. D. Galimov

LONG-TERM RESULTS OF ANTIANDROGENOUS THERAPY OF PROSTATE CANCER

The results of observation of 135 patents with prostate cancer who underwent bilateral subcapsular orchiectomy at the period from 1998 to 2010 allowed generalization of 5- and 10- year survival of the patients which was $(67.84 \pm 4.05)\%$ and $(48.4 \pm 5.4)\%$ corrected as $(80.54 \pm 3.5)\%$ and $(69.28 \pm 6.22)\%$ respectively. Criteria of prognosis of outcomes of antiandrogenous therapy were worked out by the results of multifactor analysis. The overall 5- and 10- year survival in the group of patients of low risk of lethal outcome was 90.21 and 72.81%, intermediate risk — 71.80% and 52.11% and in the group of high risk 35.29 and 12.83% corrected as 98.08 and 98.08%; 94.20 and 81.32%; 38.02 and 20.01% respectively. The most significant factors influencing the duration of the patients' life were the stage of the disease, degree of cellular differentiation, age of the patient.