



УДК 616.65-002-006-082-085

ВОЗІАНОВ С.О., ГРИГОРЕНКО В.М., ДАНИЛЕЦЬ Р.О., БАРДІН А.В., ПЕРЕТА Л.В.
ДУ «Інститут урології НАМН України», м. Київ

ТАКТИКА АКТИВНОГО СПОСТЕРЕЖЕННЯ У ХВОРИХ ІЗ ЛОКАЛІЗОВАНИМ РАКОМ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ: ОЦІНКА ВІДДАЛЕНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Резюме. Серед клінічних рекомендацій одним зі стандартних підходів у лікуванні раку передміхурової залози є тактика активного спостереження. Протягом 13 років під спостереженням знаходилися 85,7 % хворих. Загальна 3-, 5- і 7-річна виживаність становила $93,2 \pm 4,6$ %, $70,8 \pm 9,1$ % та $50,9 \pm 10,2$ % відповідно. Від супутніх захворювань померли 14,3 % хворих. Середній час доживання становив 136 міс.

Отримані дані обґрунтовують доцільність тактики активного спостереження з медичної, соціальної та економічної точки зору. Оптимальних результатів можна досягти при правильному доборі, критеріями якого є: рівень простатспецифічного антигену ≤ 10 нг/мл, градація за Глісоном ≤ 6 балів, вік, наявність поліорганної патології.

Ключові слова: рак передміхурової залози, активне спостереження, градація за Глісоном, простатспецифічний антиген.

Вступ

Рак передміхурової залози (РПЗ) належить до повільно прогресуючих форм злоякісних новоутворень. Щоденно проліферує близько 3 % пухлинних клітин і 2 % гинуть через механізм апоптозу [1]. Встановлено, що у 30 % чоловіків віком 50 років виявляється латентний РПЗ і лише в кожного п'ятого розвивається інвазивний рак протягом 8–10 років [2].

Динамічне спостереження не є методом лікування, але може бути доцільним у випадку високого ризику ускладнень при використанні радикальної простатектомії, променевої (ПТ) або гормональної терапії (ГТ). Така тактика також може бути використана при місцево поширеному або метастатичному процесі. При появі ознак прогресування пропонується вибір одного з методів радикального чи паліативного лікування [3]. Перевага тактики активного спостереження полягає в збереженні попередньої якості життя хворого, яка могла б погіршитися в результаті ускладнень у процесі лікування. Недоліком цього методу є можливість місцевого поширення пухлини й метастазування, що супроводжується появою больового синдрому та зниженням якості життя хворого (особливо в останні 12–18 міс. життя). За даними J.E. Johansson, метастазування у випадку тактики очікування виникає у 10–30 % хворих [4].

Основною проблемою при виборі тактики активного спостереження є оцінка індивідуального ризику прогресування і смерті від РПЗ. Застосування цієї стратегії з урахуванням індивідуального прогнозу розвитку РПЗ на підставі ПСА-моніторингу запропонована L. Klotz. Автор зробив висновок, що у хворих навіть із добрим прогнозом при швидкому подвоєнні рівня простатспецифічного антигену (ПСА) спостерігаються агресивні пухлини. У зв'язку з цим період подвоєння рівня ПСА, при якому проведення місцевого лікування буде найбільш ефективне, повинен тривати більше ніж 2 міс. Установлено, що оптимальним часом подвоєння ПСА є 3-річний період [5].

Таким чином, латентний перебіг РПЗ, низький потенціал пухлинного росту, а також наявність тяжкої супутньої патології у чоловіків похилого і старечого віку часто змушує утримуватись від негайного застосування ГТ, а у частини — відмовитись від неї після орхідектомії або короткотривалого курсу ендокринної терапії у випадку її непереносимості. До

© Возіанов С.О., Григоренко В.М., Данилець Р.О.,
Бардін А.В., Перета Л.В., 2013

© «Нирки», 2013

© Заславський О.Ю., 2013

такої категорії хворих може бути застосована тактика активного спостереження або відстроченого лікування. При цьому передбачається проведення лікування лише супутньої патології, яка є однією з причин прийняття рішення щодо вибору зазначеної тактики ведення хворих на РПЗ.

Матеріали і методи

Групу спостереження становили 27 хворих на РПЗ, які не отримували спеціального лікування або пройшли первинну ГТ та ПТ. Спеціальне лікування не отримували 9 хворих, ГТ проведена у 16 (у 6 із них — після попереднього лікування виконана двобічна орхідектомія, у 10 — курс ГТ протягом 1–2 міс.), ПТ — в одного, черезміхурова простатектомія — в одного.

Всі пацієнти були ознайомлені з умовами дослідження, 22 з них підписали інформовану згоду на участь у ньому, 3 хворі категорично відмовились приймати будь-який вид спеціального лікування і 2 у зв'язку з тяжкою супутньою патологією лікування не призначалось. Середній вік хворих — $69,31 \pm 4,52$ %, $Me = 70,00$ років. Конкретний розподіл за віком такий: 55–59 років — 2 (7,4 %) хворі, 60–64 — 4 (14,8 %), 65–69 — 10 (37,0 %), 70–74 — 6 (22,2 %), 75–79 — 3 (11,1 %) та 80–84 — 2 (7,4 %). Віковий розподіл показує, що переважну частину становили хворі, старші ніж 65 років (74,87 %). Кожен п'ятий — старший, ніж 75 років. Основні скарги хворих подані в табл. 1.

При УЗД були визначені три лінійні розміри та розраховано об'єм ПЗ (табл. 2).

Початковий рівень ПСА на момент первинного звернення визначений у всіх хворих, результати подані в табл. 3.

За допомогою трансректальної пункційної біопсії, що була виконана у всіх хворих, верифіковано діагноз РПЗ. Середнє значення шкали Глісона в групі становило 5,14 (довірчий інтервал (ДІ) 95% 3,02–6,12), $Me = 5,00$ бала: Глісон 2–4 — у 17 хворих, Глісон 5–6 — у 9, Глісон > 7 — в 1 хворого.

Урофлоуметрія та гормональні дослідження в групі активного спостереження не виконувались.

Комплекс проведених обстежень дозволив підтвердити діагноз РПЗ і встановити стадію захворювання. Розподіл хворих за стадіями наведено в табл. 4.

Структура супутньої патології така: ішемічна хвороба серця — у 27 хворих (у 4 — в анамнезі інфаркт міокарда), стенокардія напруження I ст. — у 12, II ст. — у 3, хронічне порушення мозкового кровообігу (в анамнезі гострі або геморагічні зміни в головному мозку) — у 3, цукровий діабет — у 5, ревматизм — у 2, виразкова хвороба шлунка і дванадцятипалої кишки — у 2, поліартрит та хронічний калькульозний холецистит — по 1 хворому. Варто наголосити, що у 18 (66,7 %) хворих було 2–3 супутніх захворювання, у 7 (25,9 %) — більше трьох, і лише в 1 — одне.

Результати та їх обговорення

Моніторинг хворих у групі спостереження включав проведення кожні 2–3 міс. пальцевого ректального дослідження та визначення рівня ПСА. Крім того, враховувалась динаміка клінічної симптомати-

Таблиця 1. Клінічні прояви захворювання у пацієнтів із РПЗ, n (%)

Симптоми	Кількість хворих (n = 27)
Утруднення при сечовипусканні	5 (7,41)
Часті позиви до сечовипускання	13 (48,14)
Ніктурія	20 (74,07)

Таблиця 2. Розміри передміхурової залози за даними УЗД

Лінійні розміри ПЗ	Значення (n = 27)
Фронтальний	$41,2 \pm 0,5$
Сагітальний	$43,3 \pm 0,3$
Косий	$42,4 \pm 0,6$
Об'єм, см ³	$40,08 \pm 3,20$

Таблиця 3. Розподіл хворих за рівнем ПСА в сироватці крові

Рівень ПСА, нг/мл	Кількість хворих (n = 27), n (%)
< 10	14 (51,90)
$10,1 \leq 20$	9 (33,31)
≥ 20	4 (14,82)

Таблиця 4. Розподіл хворих на РПЗ у групі спостереження за стадіями

Стадія	Кількість хворих, n (%)
Стадія I (T _{1c} N ₀ M ₀)	24 (88,88)
Стадія II (T ₂ N ₀ M ₀)	3 (11,12)

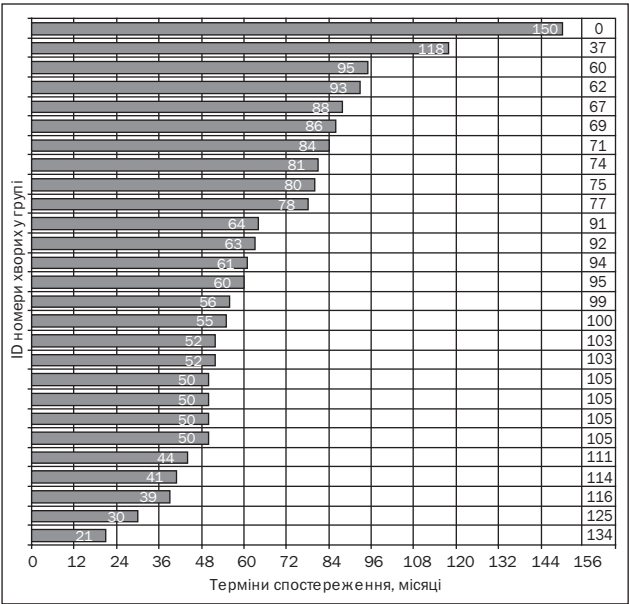


Рисунок 1. Розподіл хворих за термінами спостереження

тики. За період до 13 років під спостереженням перебувало 88,9 % хворих.

За результатами активного спостереження була оцінена тривалість періоду без проведення спеціальних методів лікування для кожного хворого. Як свідчать наведені дані, індивідуалізований підхід до вибору методів лікування дозволяє підтвердити необхідність виділення такої категорії пацієнтів (рис. 1).

При спостереженні від 21 до 155 міс. у групі відстроченого лікування померли 3 (11,1 %) хворі. У всіх випадках причиною смерті були супутні захворювання. Середній час доживання був $135,98 \pm 10,02$ (ДІ 95% 116,33–155,63). Медіана доживання не була досягнута.

На рис. 2 подано загальну виживаність у групі відстроченого лікування.

Загальна 3-, 5- і 7-річна виживаність становили $93,2 \pm 4,6$ %, $70,8 \pm 9,1$ % та $50,9 \pm 10,2$ % відповідно.

Закономірною є залежність виживаності від рівня ПСА, але враховуючи те, що всі випадки смерті не були пов'язані з раком, суттєвого впливу цей прогностичний

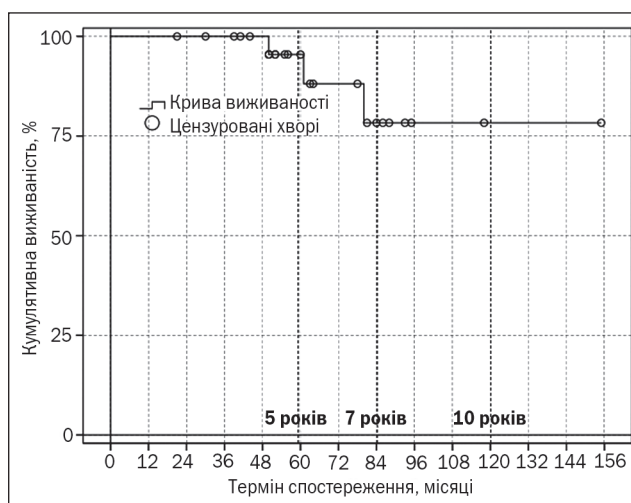


Рис. 2. Загальна виживаність у групі хворих з активним спостереженням

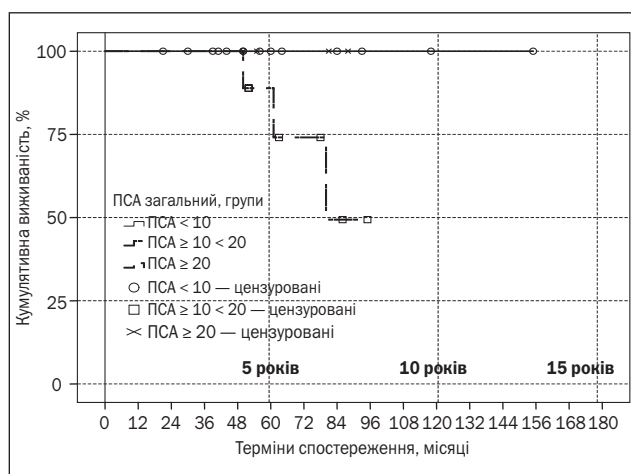


Рис. 3. Виживаність хворих у групі спостереження з різними рівнями ПСА

тичний показник у даній групі не мав. Проте зауважимо, що у померлих рівні ПСА були > 10 нг/мл (рис. 3).

Всі випадки смерті хворих з різним ступенем за Глісоном були пов'язані з супутньою патологією, тому суттєвого впливу цей прогностичний показник в даній групі не мав (рис. 4).

Статистика (середні, медіана, міжквартильний розмах) для рівнів ПСА і диференціації пухлини за шкалою Глісона не розраховувалась, тому що всі спостереження є цензурованими.

З огляду на отримані результати тактика активного спостереження є доцільною і виправданою методикою у хворих старечого віку з тяжкою супутньою патологією та забезпечує високі рівні 5-річної виживаності. Правильний відбір хворих, основними критеріями якого є рівень ПСА ≤ 10 нг/мл, градація за Глісоном ≤ 6 , невиражена клінічна симптоматика, та ретельний підхід до нього дозволить забезпечити разом із збереженням життя задовільну його якість у цієї категорії хворих.

Програма обстеження хворого для вибору тактики активного спостереження повинна бути диференційованою з урахуванням особливостей кожного конкретного клінічного випадку. Так, у хворих із невеликими пухлинами, у яких можливе проведення відстроченого радикального лікування (радикальна простатектомія або ПТ), протягом усього періоду спостереження необхідно ретельно проводити моніторинг рівня ПСА (бажано 1 раз на 3 міс.) та виконувати, якщо необхідно, повторні біопсії ПЗ [6]. У той же час хворим похилого віку з інтеркурентною патологією доцільне проведення тільки моніторингу, під час якого необхідним є визначення рівня ПСА, проведення трансректального ультразвукового дослідження та пальцевого ректального дослідження з інтервалом 6–12 міс.

Висновки

Таким чином, наведені об'єктивні дані підтверджують дієвість моніторингу за хворими на РПЗ при

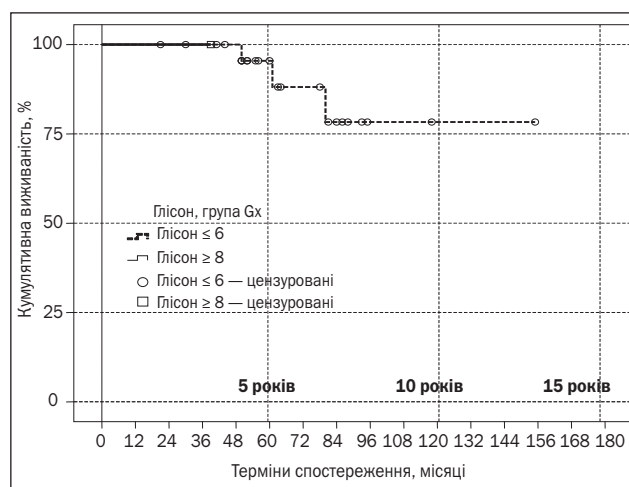


Рис. 4. Виживаність хворих у групі спостереження з різними значеннями шкали Глісона

дотриманні процедури його проведення за строками, обсягом, послідовністю. За ним можна безпосередньо судити про якість проведеного лікування та тактику, обрану для запобігання прогресуванню процесу. Підтверджена також результативність тактики відстроченого лікування під ретельним контролем за час активного спостереження, алгоритм якого має свої уточнені під час дослідження особливості. Результати тільки активного спостереження чітко відібраного контингенту довели його правомірність — загальна 3-, 5- і 7-річна виживаність становили $93,2 \pm 4,6 \%$, $70,8 \pm 9,1 \%$ та $50,9 \pm 10,2 \%$ відповідно. Варто відмітити, що в даному дослідженні всі випадки смерті були пов'язані з супутньою патологією. Це, у свою чергу, ще раз підкреслює актуальність виділення хворих на РПЗ для активного спостереження.

За результатами дослідження отримане підтвердження значення активного спостереження за хворими на РПЗ, що є основою здійснення медичної профілактики та реабілітації і завдяки якому можливе раннє виявлення прогресування пухлини, а також своєчасне й адекватне її лікування. Знайшли своє підтвердження й безперервність,

циклічність процесу активного динамічного спостереження та необхідність індивідуалізованого підходу до нього. Запропоновані терміни та обсяги контрольних обстежень залежно від виду спеціального лікування, які об'єктивізовані результатами їх ефективності.

Конфлікт інтересів не заявлений.

Список літератури

1. Berger I.M. Prostate cancer in senior adults: over- or under-treated? / Berger I., Böhmer F., Ponholzer A., Böhmer F. [et al.] // *S. Med. Wochenschr.* — 2009. — Vol. 159, № 21–22. — P. 521–528.
2. Gittes R.F. Carcinoma of the prostate / R.F. Gittes // *Engl. J. Med.* — 1991. — Vol. 324(4). — P. 236–245.
3. Koppie T.M. Patterns of treatment of patients with prostate cancer initially managed with surveillance: results from The CaPSURE database. *Cancer of the Prostate Strategic Urological Research Endeavor* / T.M. Koppie, G.D. Grossfeld, D. Miller [et al.] // *J. Urol.* — 2000. — Vol. 164(1). — P. 81–88.
4. Johansson J.E. Natural History of Early, Localized Prostate Cancer / J.E. Johansson, O. Andren, S.O. Andersson et al. // *JAMA.* — 2004. — 291. — 2713–2719.
5. Klotz L. Clinical Results of Long-Term Follow-Up of a Large, Active Surveillance Cohort With Localized Prostate Cancer / L. Klotz, L. Zhang, A. Lam, R. Nam, A. Mamedov, A. Loblaw // *J. Clin. Oncol.* — 2010. — Vol. 1, № 28(1). — P. 126–131.

Отримано 13.03.13 □

Возианов С.О., Григоренко В.М., Данилец Р.О., Бардин А.В., Перета Л.В.

ГУ «Институт урологии НАМН Украины», г. Киев

ТАКТИКА АКТИВНОГО НАБЛЮДЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С ЛОКАЛИЗОВАННЫМ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ОЦЕНКА ОТДАЛЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Резюме. Среди клинических рекомендаций одним из стандартных подходов в лечении рака предстательной железы является тактика активного наблюдения. На протяжении 13 лет под наблюдением находились 85,7 % больных. Общая 3-, 5- и 7-летняя выживаемость составила $93,2 \pm 4,6 \%$, $70,8 \pm 9,1 \%$ и $50,9 \pm 10,2 \%$ соответственно. Умерли от сопутствующих заболеваний 14,3 % больных. Среднее время доживания составило 136 мес.

Полученные данные обосновывают целесообразность тактики активного наблюдения с медицинской, социальной и экономической точки зрения. Оптимальных результатов можно достичь при правильном отборе, критериями которого являются: уровень простатспецифического антигена ≤ 10 нг/мл, градация по Глиссону ≤ 6 баллов, возраст, наличие полиорганной патологии.

Ключевые слова: рак предстательной железы, активное наблюдение, градация по Глиссону, простатспецифический антиген.

Vozianov S.O., Grygorenko V.M., Danylets R.O., Bardin A.V., Pereta L.V.

State Institution «Institute of Urology of National Academy of Medical Sciences», Kyiv, Ukraine

ACTIVE FOLLOW-UP IN PATIENTS WITH LOCALIZED PROSTATE CANCER: EVALUATION OF LONG-TERM RESULTS

Summary. Among the clinical recommendations one of the standard approaches in the treatment of prostate cancer is active follow-up. For 13 years, under the supervision there were 85.7 % of patients. Overall 3-, 5- and 7-year survival rate was $93.2 \pm 4.6 \%$, $70.8 \pm 9.1 \%$ and $50.9 \pm 10.2 \%$, respectively. 14.3% of patients died due to comorbidities. The average time of survival was 136 months.

These data substantiate the feasibility of active follow-up from medical, social and economic point of view. Optimal results can be achieved with the right selection, the criteria of which are: the level of prostate-specific antigen ≤ 10 ng/ml, Gleason grading score ≤ 6 , age, multiple organ pathology.

Key words: prostate cancer, active follow-up, Gleason grading, prostate specific antigen.