

Р.Д. Галимов¹, С.А. Ракул²
**ВЫЖИВАЕМОСТЬ БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
НА ФОНЕ АНТИАНДРОГЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ**

¹Филиал №4 ФГУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко», г. Краснознаменск

²Военно-медицинская академия, кафедра урологии, г. Санкт-Петербург

Рак предстательной железы (РПЖ) в настоящее время остается одним из самых актуальных заболеваний в онкоурологии. Результаты выживаемости пациентов на фоне гормонального лечения различны. В отечественной печати отсутствуют работы, посвященные всестороннему анализу отдаленных результатов наблюдения за больными РПЖ, подвергнутых гормональной терапии, с учетом клинических, лабораторных, инструментальных и патоморфологических данных. Представлены результаты лечения 135 больных РПЖ, которым с 1998 по 2010 гг. выполнена двухсторонняя субкапсулярная орхиэктомия. Через 5 лет после операции остались живы 67,84±4,05 % и через 10 лет - 48,4±5,4 % больных. Пятилетняя скорректированная выживаемость составила 80,54±3,5%, а десятилетняя - 69,28±6,22 %. Получены достоверные различия в выживаемости в зависимости от стадии и суммы Глисона.

Заключение: наиболее значимыми факторами, оказывающими влияние на продолжительность жизни пациентов являются стадия заболевания, степень клеточной дифференцировки, возраст больного.

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

R.D. Galimov, S.A. Rakul
**PROSTATE CANCER PATIENTS SURVIVAL RATE DURING ANDROGEN
DEPRIVATION THERAPY**

Prostate cancer (PC) remains now one of the most debatable among the diseases in oncological urology. Patients survival rate results during hormonal treatment vary. Among the domestic publications there are no papers devoted to a comprehensive analysis of long-term monitoring of prostate cancer patients exposed to hormonal therapy, with regard to the clinical, laboratory, instrumental and pathological data. Treatment results of 135 patients with prostate cancer undergoing from 1998 to 2010 bilateral subcapsular orchiectomy are presented. Within 5 years postoperatively 67.84±4.05% patients survived, in 10 years – 48.4±5.4% patients. Five-year cancer-specific survival rate was 80.54±3.5%, with a ten-year cancer-specific survival being 69.28±6.22%. Significant differences in stage and Gleason score related survival rates were obtained.

Conclusion: the most significant factors influencing the life expectancy of patients are disease stage, degree of cell differentiation, and the patient age.

Key words: prostate cancer, androgen deprivation therapy, survival.

Рак предстательной железы (РПЖ) в настоящее время остается одним из самых актуальных заболеваний в онкоурологии. Его выявляемость ежегодно возрастает, что связано с постоянным совершенствованием ранней диагностики. Средний уровень заболеваемости РПЖ в мире составляет 25,3 на 100 тысяч населения [3]. 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 [2], что не позволяет в полной мере применять радикальные методы лечения.

Первичным видом терапии местнораспространенного и метастатического рака простаты является депривация андрогенов, целью которой является остановка или замедление роста опухоли. Основоположником этого направления лечения рака простаты является С. Huggins. 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.

В литературе освещены результаты антиандрогенного лечения больных раком предстательной железы. Результаты выживаемости пациентов на фоне гормонального лече-

ния различны [6,7,8]. В отечественной печати отсутствуют работы, посвященные всестороннему анализу отдаленных результатов наблюдения за больными РПЖ, подвергнутых гормональной терапии, с учетом клинических, лабораторных, инструментальных и патоморфологических данных. Целью нашей работы является комплексное исследование отдаленных исходов хирургического антиандрогенного лечения больных раком предстательной железы.

Материал и методы

Нами проанализированы результаты лечения 135 мужчин, страдающих раком предстательной железы, которым в клинике урологии Военно-медицинской академии с 1998 по 2010 гг. выполнена двухсторонняя субкапсулярная орхиэктомия (энуклеация паренхимы яичек). Средний возраст пациентов составил 74 (53-87) лет. У 68 (50,37 %) мужчин диагностирован локализованный, у 50 (37,04 %) – местнораспространенный и у 17 (12,59 %) метастатический РПЖ. У 22 (16,3 %) больных хирургическая кастрация сочеталась с приемом антиандрогенов. Срок наблюдения составил 71,9 [46,9; 100,5] мес.

У всех пациентов проводились сбор жалоб и анамнеза, оценка общего и местного статуса, лабораторные, лучевые и радиоизо-

топные методы исследования. Лучевая диагностика включала ультразвуковое исследование мочеполовых органов, рентгеноурологические, радиоизотопные исследования, по показаниям компьютерную томографию, магнитно – резонансную томографию. РПЖ диагностировался на основании патоморфологического исследования препаратов, полученных при трансректальной мультифокальной биопсии простаты.

В качестве лечения всем больным выполнялась энуклеация паренхимы яичек. В послеоперационном периоде пациенты находились под динамическим наблюдением с обязательным мониторингом уровня простатического специфического антигена (ПСА) сыворотки крови. По показаниям проводились другие методы исследования. Дополнительное лечение (периферические антиандрогены) назначены 30 (22,22 %) больным.

Статистический анализ результатов исследования и их иллюстрацию выполняли с помощью стандартного пакета программ Statistica (version 7.0, Statsoft Inc., 2004, 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 простаты 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 энуклеацию паренхимы яичек, умерло 45,19 % (61 чел.): половина (50,82 %) - вследствие прогрессирования аденокарциномы простаты, остальные - от сопутствующих болезней (ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, инсульт и др.).

Общая 5- и 10-летняя выживаемость наблюдаемых пациентов приведена на рис. 1. Через 5 лет после операции остались живы $67,84 \pm 4,05$ % и через 10 лет - $48,4 \pm 5,4$ % больных.

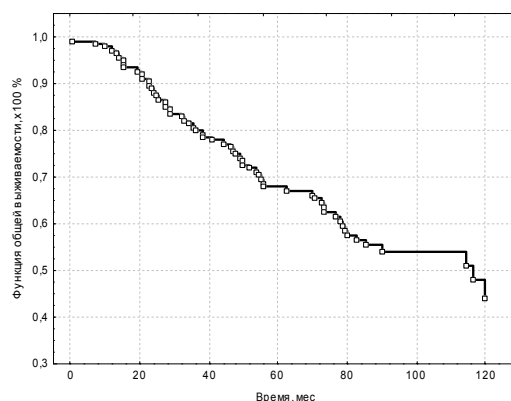


Рис. 1. Общая выживаемость больных раком простаты после хирургического антиандрогенного лечения.

На рис. 2 отображен анализ скорректированной выживаемости оперированных по поводу РПЖ. В течение первого года после операции зафиксировано 4 случая летального исхода. Пятилетняя скорректированная выживаемость составила $80,54 \pm 3,5$ %, а десятилетняя - $69,28 \pm 6,22$ %.

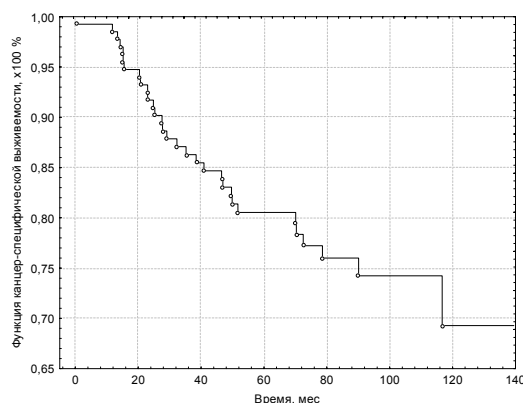


Рис. 2. Скорректированная выживаемость больных раком простаты после хирургического антиандрогенного лечения.

Степень распространенности опухолевого процесса оказывает прямое влияние на функцию выживаемости пациентов, подвергаемых хирургическому гормональному лечению. На рис. 3 графически представлены сведения общей выживаемости наблюдаемых пациентов при различных стадиях рака простаты. Общая 5- и 10-летняя выживаемость больных РПЖ при локализованных формах (T2) составляла 73,88 % и 65,23 %, при местно-распространенной - 69,94 % и 39,54 %, при метастатической - 29,41 % и 14,7 %.

Из приведенных данных видно, что различие уровня выживаемости в группах с локализованным и местно-распространенным РПЖ является недостоверным ($p=0,28$), тогда как при метастатическом процессе имеется значимое отличие по уровню выживаемости ($p=0,00082$). Таким образом, при проведении антиандрогенного лечения существенным фактором, влияющим на выживаемость, является стадия заболевания. Схожим является

влияние стадии заболевания на скорректированную выживаемость.

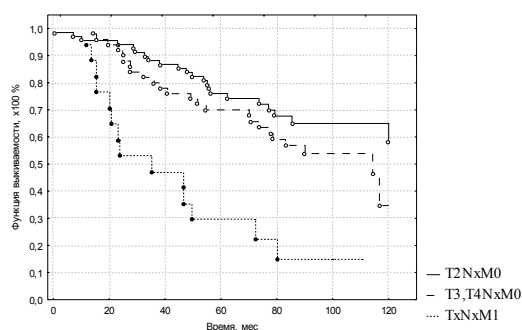


Рис. 3. Общая выживаемость наблюдаемых больных при различных стадиях аденокарциномы простаты.

На рис. 3 приведены данные о 5- и 10-летней общей выживаемости больных аденокарциномой простаты с различной степенью дифференцировки ее клеток после антиандрогенного хирургического лечения. Пяти- и десятилетняя выживаемость больных высокодифференцированным (сумма Глисона 2-5) РПЖ составила 93,55 % и 70,92 %, умеренно дифференцированным (сумма Глисона 6-7) — 63,69 % и 47,68 % и низкодифференцированным (сумма Глисона 8-10) — 35,29 % и 27,45% соответственно.

Проведенный анализ влияния степени клеточной дифференцировки опухолевой ткани показал, что имеется сильная корреляционная связь данного показателя с уровнем выживаемости больных РПЖ. У пациентов с наиболее злокачественным низкодифференцированным типом опухолевой ткани отмечается выраженное уменьшение выживаемости в первые три года после выполненной хирургической кастрации, до десяти лет наблюдения в живых пациентов не остается. При умеренной дифференцировке также имеется период снижения выживаемости, который более пологий и растягивается до пяти лет наблюдения. При оценке значимости различий методом Гехана-Вилкоксона выявлено, что общая выживаемость при сумме Глисона 2-5 значительно отличается от таковой при сумме Глисона 6-7 ($p=0,006$), также существенно отличается выживаемость при умеренной и низкой степени клеточной дифференцировки ($p=0,005$), что позволяет достоверно судить о том, что градация опухолевой ткани по Глисону влияет на функцию выживаемости больных при антиандрогенном лечении. Зависимость скорректированной выживаемости больных от степени клеточной дифференцировки аденокарциномы простаты показывает сходные тенденции с общей выживаемостью.

В связи с тем, что большинство пациентов относились к группам пожилого и старче-

ского возрастов, мы оценили наличие зависимости функции выживаемости от возраста. Отмечено, что наибольшая выживаемость отмечается у пациентов в группе 71-80 лет, что, вероятно, связано с меньшим злокачественным потенциалом опухоли, по сравнению с молодыми пациентами, меньшим влиянием сопутствующей патологии на вероятность развития летального исхода по сравнению с пациентами старших возрастных групп.

При исследовании влияния возраста пациента на скорректированную выживаемость выявлено, что определяется обратная зависимость данного вида выживаемости от возраста. Полученные результаты говорят о том, что пациенты старших возрастных групп (старше 70 лет) практически не умирают от рака предстательной железы на фоне проводимого антиандрогенного лечения, у пациентов более молодых возрастных групп скорректированная выживаемость существенно ниже ($p=0,0042$).

В зависимости от того, выполняли ли мы пациентам изолированно энуклеацию паренхимы яичек и в последующем наблюдали без медикаментозного лечения или назначали антиандрогенные препараты, различий по уровню общей и скорректированной выживаемости не отмечено ($p=0,99$ и $p=0,6$ соответственно).

При построении модели функции продолжительности жизни в зависимости от множества патоморфологических факторов (Сох-регрессия), влияющих на выживаемость, были учтены описанные показатели. К ним были отнесены гистологический тип аденокарциномы, степень ее дифференцировки, наличие периневральной инвазии, наличие инвазии в капсулу, наличие хронического воспаления в простате. Выявлено, что значимо на выживаемость влияет только степень клеточной дифференцировки опухоли ($p=0,0001$), остальные показатели значимого влияния не оказывают. Таким образом, по результатам множественного анализа очевидно, что из большого количества патоморфологических факторов наибольший вклад в прогнозирование продолжительности жизни вносит степень дифференцировки новообразования, влияние остальных не существенно.

Заключение

Выживаемость больных раком предстательной железы, перенесших хирургическое антиандрогенное лечение зависит, от различных клинических и морфологических факторов. Наиболее значимыми факторами, оказывающими влияние на продолжительность

жизни пациентов, являются стадия заболевания, степень клеточной дифференцировки, возраст больного, на основании которых

можно предполагать развитие отдаленных исходов.

Сведения об авторах статьи:

Галимов Рустам Данисович – ст. ординатор урологического отделения филиала №4 ФГУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко». Адрес: 143090, г. Краснознаменск Московской области, ул. Победы, д.1. e-mail: garustam@yandex.ru.

Ракул Сергей Анатольевич – доктор медицинских наук, преподаватель кафедры урологии Военно – медицинской академии (198013, г.Санкт-Петербург, Загородный проспект, д. 47). e-mail: rakul@newmail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Переверзев А.С., Коган М.И. Рак простаты. - Харьков: Изд-во "Факт", 2004. – 231 с.
2. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2009 году. М.: ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий», 2010. - 196 с.
3. Nelen V. Epidemiology of prostate cancer// Recent Results Cancer Res. -2007. – Vol.175. – P.1-8.
4. Heidenreich A., Bolla M., Joniau S. et al. EAU Guidelines on Prostate Cancer.http://www.uroweb.org/gls/pdf/Prostate%20Cancer%202010%20June%2017th.pdf., 2010
5. 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.
6. 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(1). – P.41-5.
7. [Без автора] Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomized trials// Lancet. - 2000. - Vol. 355(9214). – P.1491-8.
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(21). –P. 3459-64.

УДК 616-006.61

© С.В. Гармаш, А.Д. Каприн, Н.Ю. Добровольская, 2011

**С.В. Гармаш¹, А.Д. Каприн², Н.Ю. Добровольская¹
ЛЕЧЕБНО-РЕАБИЛИТАЦИОННЫЕ МЕРОПРИЯТИЯ
ОСЛОЖНЕНИЙ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ
ПОВЕРХНОСТНОГО РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ**

¹ФГУ Российский научный центр рентгенорадиологии Росмедтехнологий, г. Москва,

²Городская клиническая больница №20, ФПК МР РУДН, г. Москва

В данной статье приводится комплекс лечебно-реабилитационных мероприятий при осложнениях комплексного лечения неинвазивного рака мочевого пузыря, позволяющий улучшить качество жизни пациентов и увеличения безрецидивной выживаемости посредством сохранения намеченного плана лечения.

Ключевые слова: Неинвазивный рак мочевого пузыря, химиотерапия, озонотерапия.

**S.V. Garmash, A.D. Kaprin, N.Yu. Dobrovolskaya
CURATIVE INTERVENTIONS FOR COMPLICATIONS
DUE TO COMBINED TREATMENT OF BLADDER**

The article discusses a series of curative rehabilitation interventions for complications due to combined non-invasive bladder cancer treatment. The curative rehabilitation procedures ensure a life quality improvement and a rise in recurrence-free survival rate by maintaining the chosen therapy plan.

Keywords: non-invasive bladder cancer, chemotherapy, ozone therapy.

Рак мочевого пузыря составляет около 4% всех онкологических заболеваний и около 70% опухолей мочевого тракта. По данным ВОЗ, рак мочевого пузыря в структуре онкологической заболеваемости России занимает 8-е место среди мужчин и 18 среди женщин. Среди больных с впервые установленным диагнозом рак мочевого пузыря 70% имеют поверхностную опухоль, 25% - инвазивную и 5% имеют метастазы (EORTC and Medical Research Council 2009). В настоящее время ТУР и БЦЖ - иммунотерапия являются стандартом лечения поверхностного рака мочевого пузыря.

К сожалению, высокая токсичность БЦЖ – терапии ограничивает возможности ее применения и ухудшает результаты проводимого лечения. Альтернативной методикой является применение внутривезикулярной химиотерапии, позволяющей снизить частоту рецидивирования в среднем на 18%. Однако в среднем у 32-40% пациентов отмечаются общие и локальные осложнения в виде выраженных циститов, аллергических реакций и прочих изменений, не купирующихся к моменту следующей инстилляции. Существующие в настоящий момент способы лечения этих осложнений не позволяют в полной мере осуществить коррекцию токсических реакций и