

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР ОНКОЛОГИИ**

Диссертационный совет Д. 14. 09. 399

На правах рукописи
УДК 616.65-006.6-085.849.1-085.357

ИСАЕВА НАЗГУЛ КАЗЫБАЕВНА

**ОПТИМИЗАЦИЯ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ
ЖЕЛЕЗЫ**

14.01.12 – онкология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Бишкек - 2011

Работа выполнена в отделении химиотерапии Национального центра онкологии Министерства здравоохранения Кыргызской Республики

Научный руководитель доктор медицинских наук, профессор
Абдылдаев Турусбек Алдагандаевич

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук, профессор
Токтомушев Асанбек Токтомушевич
кандидат медицинских наук, доцент
Саяков Уметалы Карагулович

Ведущая организация: Казахский НИИ онкологии и радиологии
(г.Алматы)

Защита диссертации состоится «_29_» сентября 2011 года в 13.00 часов на заседании диссертационного совета Д. 14. 09. 399 при Национальном центре онкологии Министерства здравоохранения Кыргызской Республики (720064, Кыргызская Республика, г. Бишкек, ул. Ахунбаева, 92).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Национального центра онкологии Министерства здравоохранения Кыргызской Республики (720064, г. Бишкек, ул. Ахунбаева,92).

Автореферат разослан «26» августа 2011 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Айдарбекова А.А.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Рак предстательной железы (РПЖ) является одной из наиболее распространенных форм злокачественных опухолей у мужчин. Это связано не только с высокой заболеваемостью и смертностью больных с этой нозологической формой рака, но и с неуклонным ростом числа во многих странах мира. В настоящее время наблюдается тенденция к выходу этого заболевания на лидирующее место в структуре онкологической и онкоурологической заболеваемости у мужского населения (М.И.Давыдов, Е.М.Аксель 2009; Jenial A., 2004; Ferlay J., 2004).

Диагностика и лечение РПЖ одна из сложных проблем в клинической онкоурологии. Прежде всего, это связано с особенностями этой опухоли:

-в течение последних лет отмечен неуклонный рост показателей заболеваемости раком предстательной железы;

-около 50% впервые диагностируемых опухолей уже выходят за пределы предстательной железы (ПЖ), что существенно ограничивает эффективность хирургического и лучевого методов лечения и требует проведения адъювантной и неoadъювантной системной терапии;

-несмотря на широкое использование скрининговых программ, у 60-80% больных диагноз РПЖ устанавливается в поздних стадиях и часто уже при наличии множественных метастазов (Б.В.Бухаркин,2002; В.Б.Матвеев, 2005;Soloway M,1995;Bolla M.,2002).

Лечение рака предстательной железы до настоящего времени остается сложной и противоречивой проблемой, что объясняется особенностями клинического течения заболевания и различным характером реагирования опухоли на определенное лечебное воздействие. Лечение данной категории больных длительное, сложное и дорогостоящее мероприятие (Б.Я.Алексеев, 2007; Т.А.Абдылдаев, 2004; Lawton С.А,2001;Heidenreich А, 2003).

Тем не менее, проблема РПЖ содержит целый ряд нерешенных вопросов, касающихся диагностики, определения стадии заболевания, гистологической градации, чувствительности к лекарственной и лучевой терапии, показаний к оперативному лечению. Дискуссии об эффективности МАБ продолжаются, тем не менее, этот метод лечения представляет новые возможности в лечении больных распространенным РПЖ. До сих пор неясно, по каким характеристикам опухоли, а также по уровням ПСА можно предсказать длительность и число циклов лечения. Во время лечения часто возникают обстоятельства, которые потребуют изменить метод лечения. Часто возникают дилеммы во время интермиттирующей андрогенной блокады – это сохранение повышенных уровней ПСА, быстрое повышение уровней ПСА после отмены лечения, очень медленное повышение уровня ПСА, повышение уровней ПСА при сохранении низких уровней тестостерона и т.п. Вопросы относительно

выбора пациентов и стандартизированных режимов лечения остаются пока без ответа (А.М. Гарин, 2000; В.Б.Матвеев, 2008; M.V.Pilepich, 2001; G.E.Hanks, 2003; Labrie F, 2000).

Применение всего комплекса лечебных мероприятий, существующих в онкоурологии, позволяет рассчитывать на достижение благоприятных результатов при лечении больных РПЖ в различных стадиях заболевания, однако ряд таких нерешенных вопросов, как первичная и вторичная гормонорезистентность, профилактика и уменьшение выраженности побочных действий химио- (ХТ), лучевой (ЛТ) и гормонотерапии (ГТ), а также улучшение качества жизни (КЖ) доказывает необходимость дальнейшего изучения данной проблемы. Все это явилось основанием для проведения настоящего исследования.

Связь темы диссертации с научными программами и с основными научно-исследовательскими работами.

Научная работа выполнена в рамках государственного заказа на научно-исследовательскую работу Министерства образования и науки КР на тему: «Комбинированное лечение рака предстательной железы» (Номер Гос. регистрации 0004967).

Цель исследования

Целью данного исследования является оптимизация лечения больных раком предстательной железы с использованием различных методов комбинированной терапии.

Задачи исследования

1. Оценить эффективность интермиттирующей (прерывистой) гормонотерапии (МАБ) у больных местно-распространенным и диссеминированным раком предстательной железы.
2. Изучить эффективность и токсичность других методов МАБ (Золадекс + антиандрогены (Флуцином, Андрокур, Касодекс) в качестве неoadьювантной (предлучевой) гормонотерапии.
3. Оценка возможностей химиотерапии у больных распространенным и гормонорефрактерным раком предстательной железы.
4. Изучить качество жизни в процессе проводимого лечения у больных распространенным раком предстательной железы.

Научная новизна работы

Впервые на относительно большом клиническом материале (168 больных) специализированного онкологического учреждения проведен сравнительный анализ эффективности лечения местнораспространенного и диссеминированного рака предстательной железы.

Достоверно установлено, что гормонотерапия по схеме МАБ с применением агонистов ЛГРГ и нестероидных антиандрогенов является наиболее

эффективным методом лечения метастатического РПЖ.

Доказано, что гормональная терапия, проводимая до начала лучевой терапии достоверно увеличивает локальный контроль опухоли, уменьшая объем предстательной железы и может быть рекомендована для комбинированного лечения рака простаты.

Установлено, что сочетанная гормоно-лучевая терапия является более предпочтительной, хотя сроки начала и продолжительность гормональной терапии требуют дальнейшего изучения.

Выявлено, что больным с неблагоприятным прогностическими признаками рекомендуется проведение гормональной терапии в интермиттирующем (прерывистом) режиме. Немедленное начало гормонотерапии снижает специфические показатели смертности и несколько увеличивает выживаемость. Первой линией гормонотерапии при отсутствии выраженной симптоматики следует считать монотерапию антиандрогенами (флуцином, касодекс). При выраженности болевого синдрома и нарушении мочеиспускания – МАБ (антиандрогены +кастрация (хирургическая или медикаментозная).

Практическая значимость полученных результатов

Установлено, что при благоприятном течении заболевания, сопровождающимся снижением уровня ПСА до нормы, отсутствии клинических проявлений в течении 6-ти месяцев может быть в некоторых случаях применена интермиттирующая блокада под строгим ежемесячным контролем ПСА и тестостерона. Интермиттирующая андрогенная блокада является одним из вариантов лечения распространенного РПЖ.

Экономическая значимость полученных результатов основывается на доказанной возможности получения медико-социальной эффективности при использовании разработанных методов МАБ, неoadъювантной гормонотерапии с последующей лучевой терапией за счет сокращения сроков лечения, возможностей лечения больных в амбулаторных условиях, снижения расходов на терапию и частоты осложнений и повышением качества жизни у данной категории больных.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

1. Интермиттирующая (прерывистая) гормонотерапия по схеме МАБ с применением агонистов ЛГРГ и нестероидных антиандрогенов является наиболее эффективным методом лечения метастатического РПЖ.

2. Гормонотерапия агонистами ЛГРГ не уступает по эффективности хирургической кастрации.

3. Сочетание гормональной и лучевой терапии у больных местнораспространенным раком предстательной железы (Т3-4 или Т1-4 N1-3) усиливает эффект на первичный очаг и имеющие микрометастазы.

4. Прерывистое назначение андрогенов может длительно сохранить

чувствительность к антиандрогенам, улучшает качество жизни. Улучшение качества жизни связано с восстановлением сексуальной функции, уменьшением побочного эффекта используемых препаратов. Кроме того, при таком подходе снижается стоимость лечения, что также имеет существенное экономическое значение.

Личный вклад соискателя.

При проведении исследований автором самостоятельно осуществлялся анализ и обобщение литературных данных, изучение историй болезни и амбулаторных карт пациентов, обследование и лечение больных, статистическая обработка, анализ и обобщение полученных данных, написание статей и окончательное оформление диссертационной работы.

Апробация результатов исследований.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на: 3-м Конгрессе онкоурологов России (Москва 1-2 сентября 2008г), юбилейной конференции, посвященной 50-летию НЦО с международным участием (Бишкек, октябрь 2010г), на заседании общества урологов Кыргызской Республики (Бишкек, 2011), на апробационном совете Национального центра онкологии (Бишкек, 2011).

Внедрение результатов исследования.

Основные положения и выводы, изложенные в диссертации, используются на практике отделений химиотерапии, онкоурологии Национального центра онкологии МЗ КР и в учебном процессе на кафедре онкологии Кыргызской государственной медицинской академии.

Опубликованность результатов.

По материалам диссертации опубликовано 12 научных работ, в том числе 1 методические рекомендации и 1 учебное пособие для врачей.

Структура и объем диссертации.

Материалы диссертации изложены на 101 страницах электронного набора шрифтом Times New Roman, Кириллица (размер 14, интервал 1,5). Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы описывающей материалы и методы исследований, глава по результатам собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, библиографического указателя, который содержит 135 источников (65 отечественных и стран СНГ и 70 зарубежных авторов). Текст диссертации иллюстрирован 13 таблицами, 8 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении обоснована актуальность темы исследования, представлены цель и задачи исследования, научная новизна, практическая и экономическая значимость и основные положения, выносимые на защиту.

Глава 1. Посвящена обзору литературы по существующим проблемам диагностики и лечения различных стадий рака предстательной железы. Рассмотрены различные тактические подходы, нерешенные проблемы и обсуждаются современные возможности новых методов лечения.

Глава 2. «Материалы и методы исследования», приводится общая характеристика и методы обследования больных раком предстательной железы

В соответствии с поставленной целью и задачами, исследуемые больные были распределены на три группы:

1. Первая группа – исследуемую группу составили 70 больных, получавшие гормонотерапию в режиме МАБ.
2. Вторая группа – 44 пациента, получали неoadъювантную гормонотерапию с последующей лучевой терапией.
3. Третью группу составили больные, получавшие только лучевую терапию на первичный очаг и зоны регионарного метастазирования- 54 пациента.

Также изучена роль химиотерапии у 18 больных с диссеминированным и гормонорефрактерным РПЖ из первой и второй групп.

Распределение больных по стадиям заболевания в зависимости от проведенного метода лечения представлена в таблице 1. В первой группе больных со II стадией было всего 14,3%, в остальном преобладали пациенты с III-IV стадией процесса 85,7%. Во второй группе II стадия у 25%, III и IV стадия у 63,6% и 11,4%, соответственно. В третьей группе больных, получавших только лучевое лечение доля пациентов со II стадией процесса составило 20,4%, III стадия у 72,2% и IV стадия было только у 7,4%. Таким образом, запущенная стадия заболевания преобладало в первой группе – 85,7%.

Таблица 1.

Распределение больных по стадиям в зависимости от метода лечения

Стадия заболевания	Количество больных	Методы лечения		
		МАБ	Неoadъювантная гормонотерапия с послед. лучевой терапией	Лучевая терапия
II	32 (19,1%)	10 (14,3%)	11 (25%)	11 (20,4%)
III	81 (48,2%)	14 (20%)	28 (63,6%)	39 (72,2%)
IV	55 (32,7%)	46 (65,7%)	5 (11,4%)	4 (7,4%)
Всего	168 (100%)	70 (100%)	44 (100%)	54 (100%)

Методы исследования.

Диагноз РПЖ установлен на основании стандартных клинических и морфологических методов исследования.

Всем больным проводилось трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ), пальцевое ректальное исследование (ПРИ), определялся уровень ПСА, тестостерона, оценивалось состояние костей с помощью рентгеновского метода. Комплексное обследование больных осуществлялось в пять этапов: до лечения, спустя 1 месяц, через 3 и 6 месяцев, через 1 и 2 года.

Критериями включения пациентов в исследование являлись: гистологическая верификация РПЖ, местно-распространенный (T₂₋₄) или метастатический (любая N, любая M) РПЖ, статус активности по шкале ВОЗ 0,1,2 или 3. Отсутствие в анамнезе указаний на проведенное химиотерапевтическое лечение, уровень ПСА выше 10 нг/мл.

Статистический анализ был выполнен с использованием общей системы обработки базы данных с использованием программы Statistica версия 0.8.550. Для определения достоверности различия в сравниваемых группах использовался t - критерий Стьюдента. При этом достоверными считались различия с вероятностью не менее 95% ($p < 0,05$). Актуариальные расчеты общей и безрецидивной выживаемости проводили по Е. Kaplan – Р. Meier «с учетом дожития» и были рассчитаны двусторонние 95% -е доверительные интервалы (ДИ). Безрецидивную выживаемость или выживаемость без признаков заболевания, определяли как выживаемость без признаков локорегионарных рецидивов или отдаленных метастазов. Безрецидивную выживаемость также определяли с использованием ПСА как конечной точки (1,5 или 4 нг/мл в качестве порогового значения). Определяли также серологический (биохимический) рецидив.

Глава 3. Результаты собственных исследований и их обсуждение

3.1. Результаты лечения интермиттирующей гормонотерапии в режиме максимальной андрогенной блокады у больных раком предстательной железы

Возраст больных колебался от 50 до 84 лет (средний 70 лет). Предшествующее лечение до обращения в нашу клинику в виде выполненной операции - аденомэктомии было отмечено у 17 (24,3%). II стадия заболевания диагностирована всего у 10 (14,3%), III стадия у 14 (20%), а у остальных (65,7%) был диагностирован диссеминированный РПЖ, т.е. IV стадия заболевания. До лечения больные не получали местного или системного лечения. Пациенты в режиме МАБ в основном получали Флуцином и Золадекс. Золадекс в дозе 3,6 мг получили 58 пациентов, от 1 до 10 курсов, всего 188 введений) и в дозе 10,8 мг один раз в 3 месяца подкожно -25 (от 1 до 8 курсов, всего 59 введений.) больных. Дозу 3,6 мг и 10,8 мг вводили подкожно в переднюю брюшную стенку. Бусерелин-депо по 3,75 мг, внутримышечно 1 раз в 28 дней получили 5 больных. Всего 18 введений (от 1 до 3). Флуцином по

250 мг 3 раза в день -55 больных, терапия Касодексом 7 больных, Калумид принимали 2 больных, Андрокур -19 пациентов. Гормонотерапию только антиандрогенами получали 5 больных.

Клинический рецидив в данной группе больных составил (ТРУЗИ и ректальное исследование) 34,2% . Медиана безрецидивной выживаемости составила 12,7 месяцев.

Одногодичная выживаемость для всей когорты больных (только МАБ) составила $90,0 \pm 4,9\%$. ДИ 95% (69,0% - 89,0%), двухгодичная выживаемость - $62,0 \pm 5,1\%$ ДИ 95% (65,7-86,6%). Всего умерли в различные сроки наблюдения (максимально 6,3 года) 40 из 70 (57,1%) больных. 5-летняя выживаемость при II стадии составила $50,0 \pm 5,4\%$, при III стадии $46,0 \pm 5,8\%$., при IV стадии заболевания не превышала $35,0 \pm 8,6\%$. Безрецидивная выживаемость для данной группы составила $31,4 \pm 5,5\%$.

Уровень сывороточного ПСА на момент начала лечения составлял от 6,2 до 73,5 нг/мл. Из них у 57,1 % больных уровень ПСА не превышал 30 нг/мл, а у 42,9% пациентов показатели были выше 30 нг/мл.

Сравнение фармакологических эффектов двух форм Золадекса 3,6мг и 10,8мг показало отсутствие существенной разницы в эффективности терапии. Снижение концентрации тестостерона в сыворотке до кастрационного уровня отмечено у равного количества больных обеих групп (рис. 2).

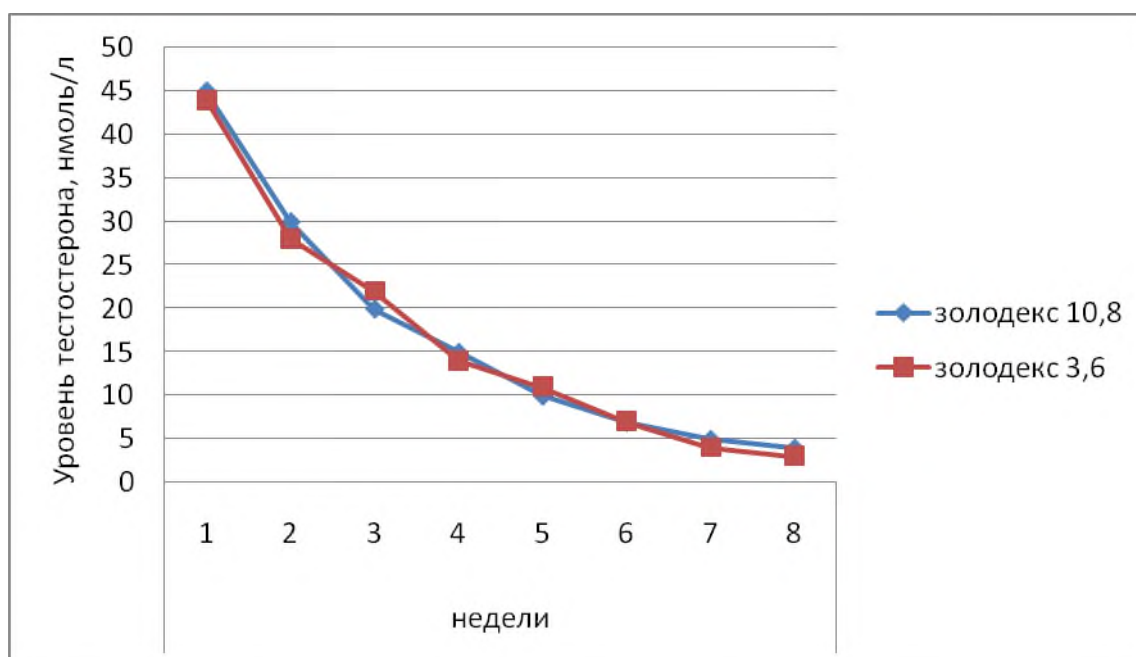


Рис. 1. Эффективность Золадекса 3,6мг и 10,8мг.

3.2. Неoadьювантная гормонотерапия с последующей лучевой терапией у больных раком предстательной железы

Все больные до и во время лучевой терапии получали Золадекс (3,6 мг подкожно 1 раз в месяц) и флуцином (250 мг 3 раза в сутки). Общая дли-

тельность приема в среднем 4 месяца. Облучение предстательной железы проводили до СОД 60 Гр. Андрогенную блокаду начинали за 2-3 месяца до начала лучевой терапии и продолжали до ее завершения. Часть больных после завершения лучевой терапии при достижении полного эффекта наблюдалась без дополнительного лечения, а другая в течение определенного времени (до достижения нужного эффекта) получала Золадекс в качестве адъювантной терапии и антиандрогены. По этой методике пролечено 44 больных раком предстательной железы. Безрецидивную выживаемость определяли до наступления одного из следующих событий: местное прогрессирование, отдаленный метастаз, маркерный рецидив или смерть.

Средний уровень ПСА (до лечения) в группе – 10,18 нг/мл, после лечения – 5,65 нг/мл. Серологическая ремиссия для данной группы составила – 78%.

Средний период, за который тестостерон достигал кастрационного уровня (ниже 20 нг/мл), составил 4 недели.

Клинический рецидив в этой группе больных составил (ТРУЗИ и ректальное исследование) - 19%.

Одногодичная выживаемость в группе для всей когорты (вне зависимости от стадии заболевания) составила $98,0\% \pm 4,8\%$ (ДИ 79,2 – 96,6%). Двухгодичная выживаемость составил в группе $90,9\% \pm 4,3\%$ при ДИ 95% (82,4-98,2%).

Общая 5-летняя выживаемость в данной группе составила для всей группы $58,0 \pm 8,2\%$. 5-летняя ОВ в зависимости от стадии заболевания оказалась при II стадии $84,0 \pm 6,5\%$, при III стадии $-59,0 \pm 11,8\%$, а для IV стадии $-42,5 \pm 12,6\%$. Безрецидивная выживаемость составила - 27,3%.

3.3. Результаты лучевого лечения больных раком предстательной железы

Оценка результатов применения лучевой терапии в самостоятельном варианте показывает, что данный вид лечения является довольно эффективным у больных с локализованным и местно-распространенным раком предстательной железы.

Ретроспективно проанализированы результаты лучевой терапии у 54 больных раком предстательной железы. Возраст больных колебался от 45 до 79 лет (медиана возраста 68 лет). Сопутствующие заболевания имелись у 48 (88,9%) больных. До лучевого лечения предшествующее лечение в виде аденомэктомии было выполнено у 15 (27,8%) пациентов. Распространенность опухолевого процесса было следующим: II стадия заболевания установлена у 11 (20,3%), III стадия у 39 (72,2%) и IV стадия у 4 (7,3%). Определение ПСА в данной группе не было обязательным в начале исследования, потому что не было широко доступно. Только у 19 из 54 больных удалось определить уровень ПСА. Гистологически мелкоацинарная аденокарцинома у 31%, крупно-

ацинарная аденокарцинома у 7%, криброзный рак у 8%, у остальных низко-дифференцированный рак.

Ретроспективный анализ результатов применения лучевой терапии в самостоятельном варианте показывает, что этот метод является довольно эффективным у 34 (62,9 %) из 54 больных отмечались регрессии опухоли (частота полных и частичных ремиссий. Полные ремиссии отмечены у 14 (26%), частичные у 20 (37%) больных.

Таблица 2

Отдаленные результаты лучевой терапии РПЖ (%)

Стадия	Количество больных	Локальный рецидив	Безрецидивная выживаемость	Общая выживаемость
		5 лет	5 лет	5 лет
T2	11(20,3%)	9,1%±8,6	36,3%±14,5	72,7%±13,4
T3	39(72,2%)	17,9%±6,1	38,5%±7,8	48,7%±8
Всего	54 (100%)	22,3%±4,8	25,9%±6,5	51,8%±6,8

Общая 5-летняя выживаемость больных получивших чисто лучевое лечение составила 51,8%. Анализ эффективности лечения в зависимости от стадии заболевания показал, что 5-летняя общая выживаемость составила при II и III стадиях заболевания 72,7% (ДИ 56,4 – 89,% при 95% ДИ) и 48,8% (ДИ 54,4 – 83,2% при 95% ДИ) соответственно. Безрецидивная выживаемость данной группы больных составила 25,9%. Сроки наблюдения за больными составили от 4 мес. до 12 лет. За этот период наблюдения умерли 39 (72,2%) больных.

3.4. Роль химиотерапии у больных гормонорефрактерным раком предстательной железы

Возможности химиотерапии оценены у 18 больных с гормонорефрактерным раком предстательной железы, ранее получавшим гормонотерапию в обеих группах. Из них 11 (15,7%) из 70 пациентов (1-я группа) после МАБ и 7 (15,9%) из 44 больных, которым проводилась неoadьювантная гормонотерапия с последующей лучевой терапией (2-я группа).

Химиотерапия назначалась при появлении резистентности к гормонотерапии и при прогрессировании заболевания (появления отдаленных метастазов в легкие, кости и т.д.).

Использовали в основном два режима химиотерапии:

Режим 1.

Доцетаксел - 75 мг/м² в/в. кап. 1 - часовая инфузия в 1-й день,

Карбоплатин - 300 мг/м² в/в кап. инфузия 2 часа -2-й день.

Преднизолон по 5 мг 2 раза в сутки, длительно.

Циклы повторяли каждые 3 недели.

Режим 2.

Циклофосфан 600мг/м² в/в 1, 8 дни,

Фторурацил 500мг/м² в/в 1, 8 дни,
Адриабластин 50мг/м² в/в 1,8 дни.
Циклы повторяли каждые 3 недели.

Сравнительные данные об эффективности различных схем химиотерапии в обобщенном виде представлены в таблице 3.

Таблица 3

Общая эффективность химиотерапии при лечении ГР РПЖ

Эффект лечения	абс.	%
Частичная регрессия	7	38,8%
Стабилизация	7	38,8%
Клиническое улучшение	3	16,7%
Прогрессирование	1	5,7%
Снижение ПСА более чем на 50%	8	44,4%

Исходный уровень ПСА у всех больных превышал норму и составлял от 22,4 до 180 нг/мл. Все больные этой группы имели распространенный опухолевый процесс с поражением костей (44,4%), метастазы в лимфатических узлах у 6 (33,3%) и в легкие у 4 (22,2%). Качество жизни до начала химиотерапии оценено по шкале ВОЗ, и его распределение было следующим: ВОЗ 0 – 2 (11,1%), ВОЗ -1 – 6 (33,3%), ВОЗ-2 – 10 (55,6%) больных.

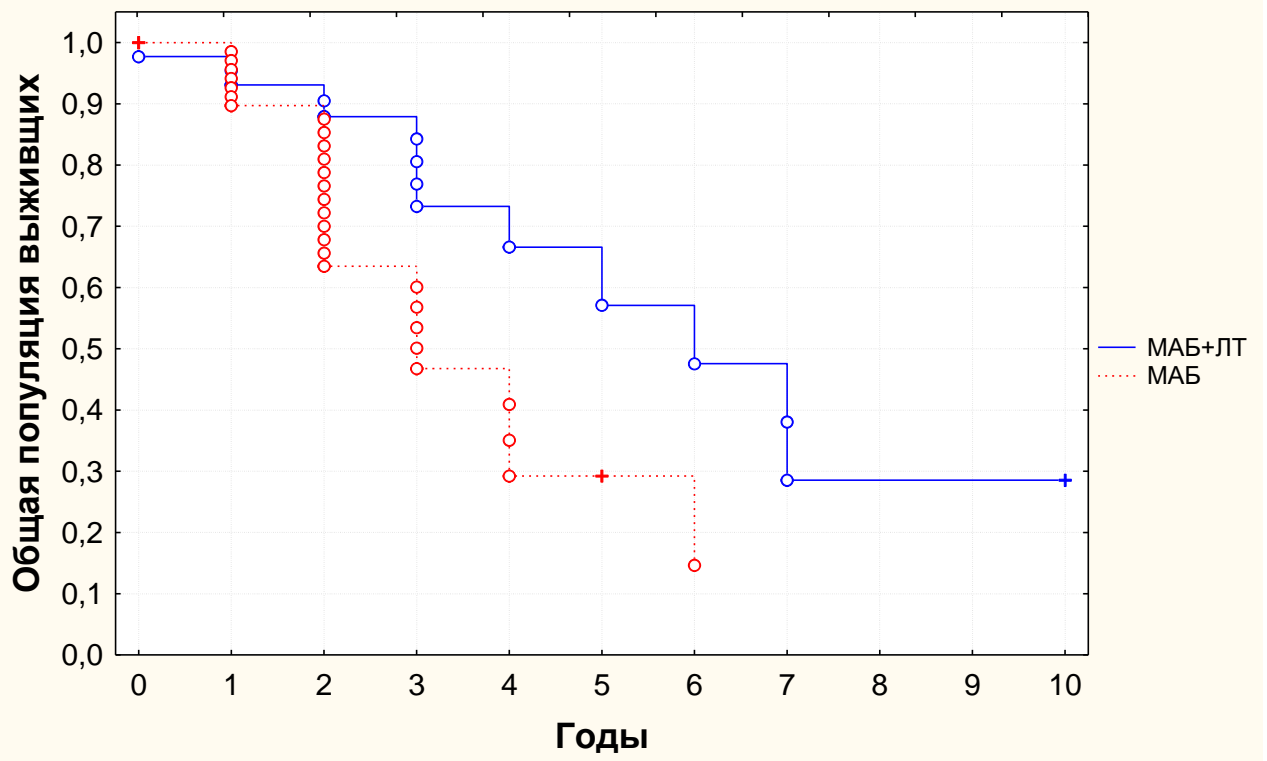
Снижение уровня ПСА отмечалось у 11 пациентов, что составило 61,1%, из них более чем на 50% у 8 (44,4%). У 2 больных были метастазы в легкие и у 1 в печень и подвздошные лимфоузлы. Из них только у одного пациента отмечалась уменьшение размеров метастатических узлов вплоть до полного исчезновения после 4 курсов полихимиотерапии (таксол + карбоплатин) №2 и САФ №2. В течении 13 месяцев рентгенологически метастазы в легких не определялись. Качество жизни на фоне проводимой химиотерапии улучшилось почти у 50% больных. Из 12 больных с дизурическими явлениями улучшение отмечено у 8 пациентов (66,7%).

Побочные эффекты комбинаций химиотерапии были незначительными, что ни разу не явились причиной отмены или отсрочки лечения. Ни один больной не умер от осложнений химиотерапии. Наиболее частыми были негематологическая токсичность в виде тошноты и рвоты, которые успешно купировались антиэметиками, анорексия, аллопеция.

3. 5. Сравнительная оценка различных методов и отдаленные результаты лечения больных раком предстательной железы

Общая выживаемость больных раком предстательной железы в зависимости от проведенного метода лечения для всей группы больных вне зависимости от стадии заболевания представлена на рис. 2. Так, 5-летняя выживаемость в группе больных получавших комбинированное лечение (МАБ + лучевая терапия) была лучше, чем в группе МАБ. Общая выживаемость соста-

вила в группах $58,0 \pm 8,2\%$ и $30,0 \pm 8,6\%$, соответственно. Различия в группах оказались статистически достоверными ($p=0,006$).

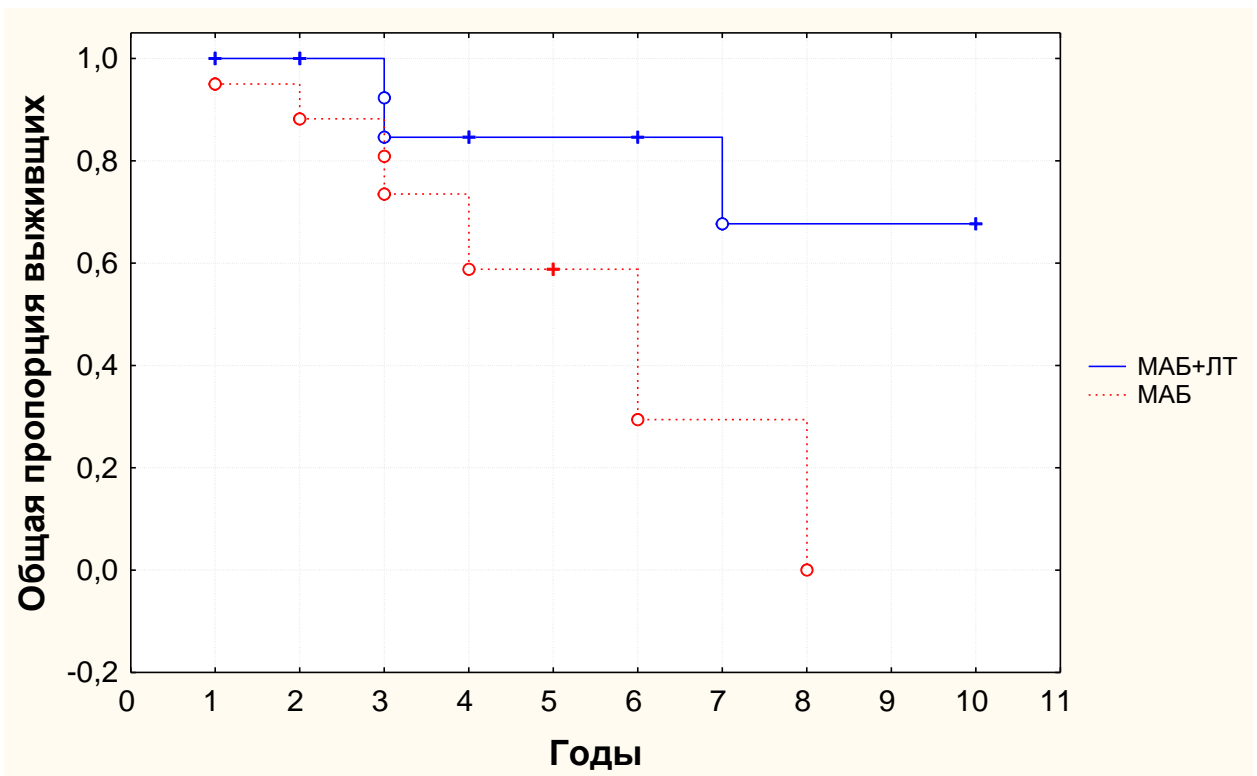


$p=0,006$

Рис. 2. Общая выживаемость больных в зависимости от метода лечения

В третьей группе (чисто лучевая терапия) прослежена 5-летняя выживаемость, которая составила - 51,8%. Лучшие результаты в данной группе объясняются тем, что здесь больные были в основном с локализованным РПЖ.

Общая выживаемость больных РПЖ в зависимости от стадии заболевания показало, что при II стадии опухолевого процесса в группе больных MAБ+лучевая терапия 5-лет прожили 84%, а при чисто MAБ -58% пациентов. Данные представлены на рис.3. Различия в группах статистически достоверны ($p<0,05$).



p<0,05

Рис. 3. Общая выживаемость больных РПЖ II ст.

Анализ 5-летней общей выживаемости при III стадии РПЖ показало, что достигнуто 59% ОВ при проведении лечения МАБ+лучевая терапия. При МАБ показатели ОВ были 46% (рис. 4.) Различия также статистически достоверны ($p=0,004$).

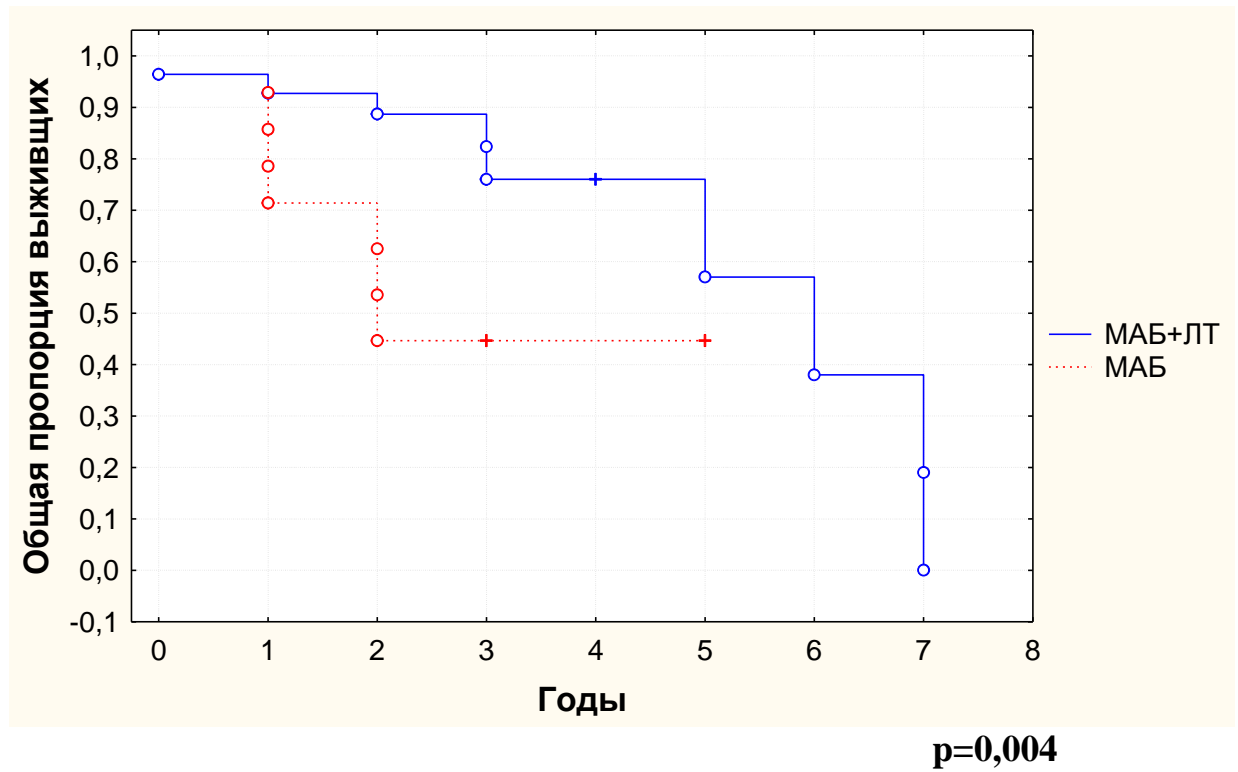


Рис. 4. Общая выживаемость больных РПЖ III ст.

Показатели общей 5-летней выживаемости при IV представлены на рис. 5.

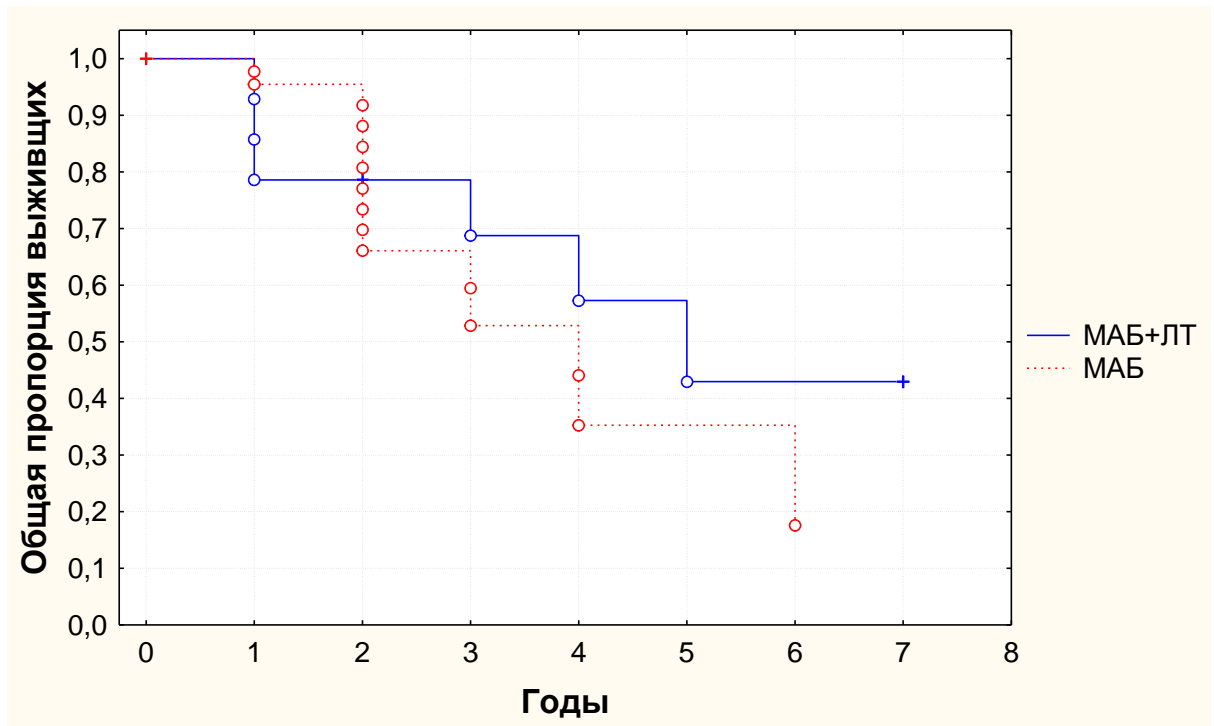


Рис.5. Общая выживаемость больных РПЖ IV ст.

Выживаемость больных в группе комбинированного лечения также оказалась более высокой, но различия не были статистически достоверными ($p > 0,05$). 5-летняя ОВ составила для группы МАБ+лучевая терапия и чисто МАБ - 42,5 % и 35 %, соответственно.

Общая выживаемость больных РПЖ в зависимости от стадии заболевания показало, что при II стадии опухолевого процесса в группе больных МАБ+лучевая терапия 5-лет прожили 84%, а при чисто МАБ -58% пациентов. Различия в группах статистически достоверны ($p < 0,05$).

Сравнительная динамика ПСА в зависимости от проведенного метода лечения представлена на рис. 3.

Средний уровень ПСА (до лечения) в первой группе –28,9 нг/мл (диапазон от 11,3 до 63 нг/мл), после лечения –12,8 нг/мл (диапазон от 36 до 498 нг/мл). Серологическая ремиссия достигнута в этой группе на 6-м месяцу лечения у 41,1% больных (рис.4.). Во 2-ой группе средний уровень ПСА составлял (до лучевой терапии) 30,1 нг/мл, после завершения лечения –5,65 нг/мл. Средний период, за который тестостерон достигал кастрационного уровня (ниже 20 нг/мл), составил 3-4 недели.

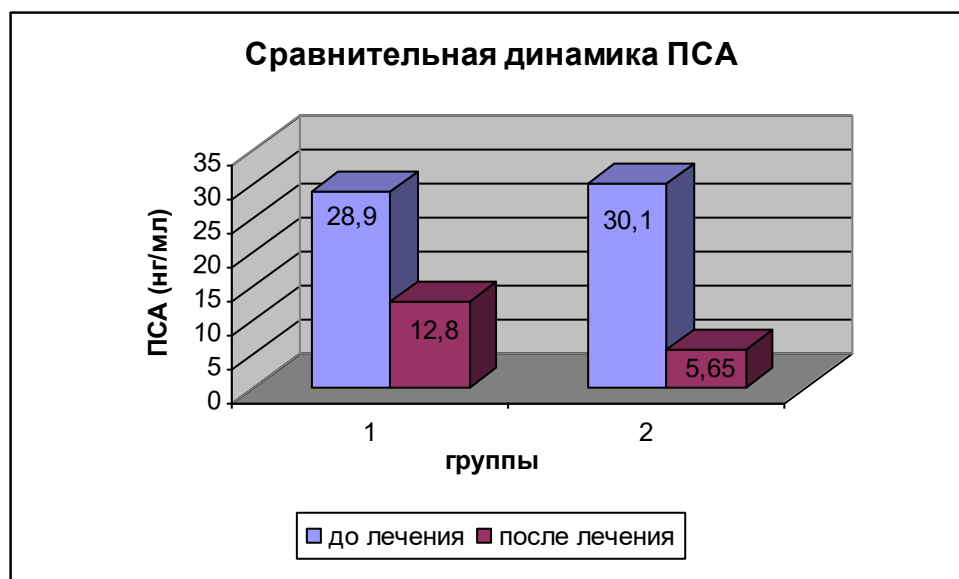


Рис. 6. Сравнительная динамика ПСА в зависимости от проведенного метода лечения

Серологическая ремиссия для данной группы составила 48,7% (после МАБ), а после МАБ + лучевой терапии – 78%.

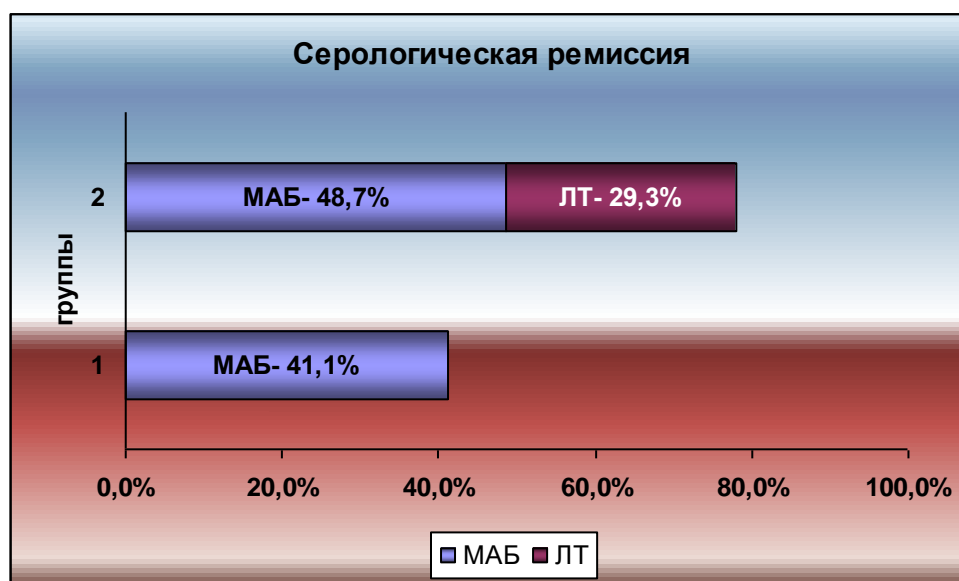


Рис. 7. Серологическая ремиссия в зависимости от проведенного метода лечения

Серологическая ремиссия для данной группы составила 48,7% (после МАБ), а после МАБ + лучевой терапии – 78%.

Глава 4. Качество жизни больных раком предстательной железы в процессе проводимой терапии

4.1. Обзор литературы. Описаны современное состояние проблемы по изучению качества жизни больных раком предстательной железы в процессе проводимой терапии.

4.2. Собственные результаты изучения качества жизни. Нами проведено исследование для оценки КЖ больных РПЖ на базе НЦО МЗ КР, в виде анкетирования. Опросник представляет собой набор 22 вопросов (пунктов), которые сгруппированы в 6 шкал: оценку функции мочеиспускания (3 пункта), ЖКТ (4 пункта), половая функция (3 пункта), гормональные нарушения (5 пунктов), психоэмоциональное состояние (2 пункта), физическое состояние (4 пункта). В исследовании использован продольный проспективный вариант оценки КЖ больных до и после лечения. Параметры до лечения берутся как базовый уровень, относительно которого оцениваются последующие результаты.

В исследование включено 81 больных, где средний возраст составляет 73 года. Прикованность к постели отмечалась у 10 (12,3%) больных до лечения, где после соответственного лечения наблюдается улучшение общефизического состояния. Если ограничение активности наблюдалось у 36 (44,4%), то после лечение этот показатель снизился до 22,2%. Способность к физическим нагрузкам если наблюдалось только у 38 (46,9%), то после лечение отмечено у 57 (70,3%) больных. Если жизненная энергия до лечения удовлетворяла 61 (75,3%), то после лечения показатель вырос у 77 (95%). Показатель

эмоционального благополучия также повысился до 96,2%. У 65 (80%) больных РПЖ отмечен был болевой синдромом, где после лечения болевой синдром оставался у 12 (18,4%) больных, у 17 (26,12%) отмечено уменьшение болевого синдрома. У больных РПЖ более выражены симптомы со стороны функции мочеиспускания и более подвержены к дизурическим явлениям, где выявлено в данном исследовании у 73 (90,1%) до лечения, после лечение снизился до 34 (41,9%). Струя мочи нормальная до лечения у 8 (9,8%), после лечения нормализовалось у 51 (62,9%) больных. Мочеиспускание до лечения было следующим: затрудненное – 68 (83,9%), нормальное лишь у 7 (8,64%), после лечение распределение было следующим: затрудненное – 5 (6,17%), нормальное – 54 (66,6%), свободное – 8 (9,8%), недержание мочи – 1 (1,2%), стома – 13 (16,04%). Со стороны гормональных нарушений, было как следствие лечение МАБ, побочные явления, которые прекращались после лечения. В данном исследовании до лечения приливы у 1 (1,2%), после лечения у 68 (83,9%). Болезненность молочных желез до лечения не отмечалось, после лечения появилось у 36 (44,4%). Потливость до лечения если было у 14 (17,2%), то после лечения у 72 (88,8%). Чувство жара у 6 (7,4%), после лечения увеличилось до 67 (82,7%). Со стороны ЖКТ было незначительные изменения в виде тошнота до лечения 1 (1,2%), после лечения у 12 (14,8%). Диарея до лечения 1 (1,2%), после у 12 (14,8%) больных.

Таким образом, основной целью исследования КЖ при распространенном и метастатическом РПЖ является выбор наиболее приемлемых схем медикаментозного лечения, которые наряду с увеличением длительности жизни максимально купируют болевой синдром, оказывают наименьшее влияние на половую функцию, положительно влияют на эмоциональное состояние.

ВЫВОДЫ

1. Гормонотерапия по схеме МАБ с применением агонистов ЛГРГ и нестероидных антиадрогенов является наиболее эффективным методом лечения метастатического рака предстательной железы. Общая 5-летняя выживаемость составляет $42,5 \pm 5,8\%$.
2. Неоадьювантная гормонотерапия агонистами ЛГРГ в течение 3-6 мес. и лучевая терапия рекомендуется для пациентов высокого риска (стадия Т3-4, ПСА >20 нг/мл) и этой же группе рекомендуется проведение адьювантной гормонотерапии в течение 2-3 лет. Общая 5-летняя выживаемость составила $58,0 \pm 8,2\%$.
3. Применение аналогов ЛГРГ позволяет проводить интермиттирующую гормонотерапию, существенно улучшив качество жизни у 90,3% больных РПЖ за счет перерывов в назначении препаратов, а также устраняя побочные эф-

фекты и уменьшая стоимость лечения, отсрочив развитие гормонорефрактерной стадии процесса.

4. Общая 5-летняя выживаемость больных получивших чисто лучевое лечение составила 51,8%. Анализ эффективности лечения в зависимости от стадии заболевания показал, что 5-летняя общая выживаемость составила при II и III стадиях заболевания 72,7% (ДИ 56,4 – 89,% при 95% ДИ) и 48,8% при IV стадии (ДИ 54,4 – 83,2% при 95% ДИ), соответственно.

5. 5-летняя выживаемость в группе больных получавших комбинированное лечение (МАБ + лучевая терапия) была лучше, чем в группе МАБ. Общая выживаемость составила в группах $58,0 \pm 8,2\%$ и $30,0 \pm 8,6\%$, соответственно ($p=0,006$).

6. Переход рака простаты в гормоно-резистентную фазу служит показанием к проведению химиотерапии. Современные лекарственные препараты демонстрируют свою эффективность по снижению уровня ПСА, регрессии со стороны пораженных лимфатических узлов, метастазов в легких, повышению качества жизни пациентов. Частичная регрессия достигнута у 38,8%, снижение ПСА более чем на 50% у 44,4% больных.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Анализ полученных результатов сравнительной оценки различных методов консервативной терапии рака предстательной железы, изучение непосредственных и отдаленных результатов лечения позволяют рекомендовать следующее:

1. Снижение уровня ПСА, уменьшение дизурических явлений, уменьшение объема предстательной железы при ТРУЗИ после назначения аналогов ЛГРГ подтверждает гормональную чувствительность опухоли.

2. Экономические преимущества, а также удобства дозирования и сокращение необходимого количества инъекций при использовании Золадекса 10,8мг позволяют рекомендовать данный препарат как лучшую альтернативу Золадексу 3,6мг и хирургической кастрации.

3. Внутривенное введение бисфосфонатов должно быть рассмотрено при болях в костях и неэффективности паллиативной лучевой терапии и стандартных обезболивающих средств.

4. Компрессия спинного мозга существенно ухудшает прогноз и раннее распознавание этого грозного осложнения с помощью МРТ, является залогом успешного лечения.

5. Рекомендуемая длительность проведения гормонотерапии 24-36 мес. Определение оптимальной продолжительности андрогенной блокады – цель дальнейших исследований.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Абдылдаев Т.А., Исаева Н.К., Тургунбаев У.А Новые стандарты терапии рака предстательной железы // Наука и новые технологии. - 2006. - №2. - С.21-23
2. Абдылдаев Т.А., Исаева Н.К., Тургунбаев У.А, Хакимов А.З. Рак предстательной железы (современные стандарты диагностики и лечения. Методические рекомендации. Бишкек. -2005.-13с.
3. Абдылдаев Т.А, Исаева Н.К., Тургунбаев У.А. Значение неoadъювантной гормонотерапии (МАБ) в комбинированном лечении рака предстательной железы. //Онкоурология (Матер. III конгресса Росс. общества онкоурологов. Москва, 2-3 октября 2008.С. 25.
4. Абдылдаев Т.А, Исаева.Н.К., Тургунбаев У.А Мониторинг простатспецифического антигена в лечении рака предстательной железы. //Онкоурология (Матер. III конгресса Росс. общества онкоурологов. Москва, 2-3 октября 2008.С. 25.
5. Абдылдаев Т.А, Исаева.Н.К., Тургунбаев.У.А. Комбинированное лечение рака предстательной железы . //Онкоурология (Матер. III конгресса Росс. общества онкоурологов. Москва, 2-3 октября 2008.С. 25.
6. Абдылдаев Т.А, Исаева.Н.К., Тургунбаев У.А. Эффективность максимальной андрогенной блокады у больных раком предстательной железы // Известия ВУЗов.- 2009. - № 5. - С. 61-65.
7. Абдылдаев Т.А, Саккараева С.Д., Исаева Н.К. Современные стандарты диагностики и лечения рака предстательной железы Пособие для врачей. Б., 2010.С.32
8. Исаева Н.К Оценка качества жизни у больных раком предстательной железы // Известия ВУЗов. -2010. - № 1. - С. 59-68.
9. Исаева Н.К Современные методы лечения рака предстательной железы //Наука и новые технологии. – 2010. - № 1 . - С. 94-98.
10. Исаева Н.К. Гормональная терапия больных раком предстательной железы //Наука и новые технологии. – 2009. № 3. - С. 113-118.
11. Абдылдаев Т.А.,Исаева Н.К.,Саккараева С.Д.,Тургунбаев У. Роль гормоно-лучевой терапии у больных раком предстательной железы // Наука и новые технологии . -2010. -№4. - С. 98-100.
12. Абдылдаев Т.А., Исаева Н.К., Саккараева С.Д., Тургунбаев У.А Эффективность гормоно-лучевой терапии у больных раком предстательной железы. //Ж-л Поиск, Алматы, 2010.- № 3-4.- С. 68-73.

Исаева Назгүл Казыбаевнанын 14.01.12 – онкология адистиги боюнча медицина илимдеринин кандидаты илимий даражасын алуу үчүн жазылган “Эркектердин урук чыктагыч безинин шишигин дарылоо ыкмаларын оптималдаштыруу” темасындагы диссертациялык изилдөөсүнө

КОРУТУНДУСУ

Ачкыч сөздөр: урук чыктагыч безинин шишиги, простатспецификалык антиген, гормонотерапия, максималдык андрогендик блокада, химиятерапия, нур терапиясы, жашоо сапаты, гормондук резистен шишиги.

Изилдөө максаты: аралашкан терапиянын ар кандай ыкмаларын колдонуу менен эркектердин урук чыктагыч безинин шишигин дарылоо ыкмаларын оптималдаштыруу.

Изилдөө объектиси: Эркектердин урук чыктагыч безинин шишиги менен ооругандар.

Изилдөө ыкмалары: клиникалык, морфологиялык, лабораториялык, ультрадобош жана компьютердик томография, статистикалык.

Изилдөөдөн алынган натыйжалар жана алардын жаңылыгы.

Биринчи жолу салыштырмалуу өтө көп клиникалык материал менен (168 оорунуу) бир жерден тарап кеткен жана диссеминирленген эркектердин урук чыктагыч безинин шишигин дарылоонун эффективдүүлүгүнө салыштырма анализ жүргүзүлдү.

МАБ чиймеси боюнча ЛГРГ агонисттерин жана нестероид антиандрогендерин колдонуу менен жүргүзүлгөн гормон терапиясы метастатикалык РПЖ дарылоодо баарынан эффективдүү ыкма экендиги текшерилген чындык.

Нур терапиясына чейин өткөрүлгөн гормон терапиясы шишикке болгон локалдык көзөмөлдү күчөтүү менен, урук чыктагыч бездин өлчөмүн азайтып, ошол эле учурда простата шишигин кошо дарылоого сунушталса боло тургандыгы далилденген.

Өтүшүп кеткен белгилери менен келген оорунууларга үзүп-үзүп жүгүзүлгөн режимде гормон терапиясын берүү сунуш кылынат. Гормон терапиясын дароо баштоо спецификалык өлүм көргөзгүчүн азайтып, жашоого болгон үмүттү бир нече эсеге көбөйтөт.

Колдонуу тармагы: онкология, химиотерапия, радиология, урология.

Библиография: 135 булак, анын ичинен 70 алыскы чеч мамлекеттерден жана 65 жакынкы чет мамлекеттерден.

Иллюстрация – 13 таблица, 8 сурет.

РЕЗЮМЕ

диссертации Исаевой Назгул Казыбаевны на тему: «Оптимизация методов лечения рака предстательной железы» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.02.12 – онкология.

Ключевые слова: рак предстательной железы, простатспецифический антиген, гормонотерапия, максимальная андрогенная блокада, химиотерапия, лучевая терапия, качество жизни, гормонорезистентный рак.

Цель исследования: оптимизация лечения больных раком предстательной железы с использованием различных методов комбинированной терапии.

Объект исследования: больные раком предстательной железы.

Методы исследования: клинические, морфологические, лабораторные, ультразвуковая и компьютерная томография, статистические.

Полученные результаты исследования и их новизна.

Впервые на относительно большом клиническом материале (168 больных) проведен сравнительный анализ эффективности лечения местнораспространенного и диссеминированного рака предстательной железы.

Достоверно установлено, что гормонотерапия по схеме МАБ с применением агонистов ЛГРГ и нестероидных антиандрогенов является наиболее эффективным методом лечения метастатического РПЖ.

Доказано, что гормональная терапия, проводимая до начала лучевой терапии достоверно увеличивает локальный контроль опухоли, уменьшая объем предстательной железы и может быть рекомендовано для комбинированного лечения рака простаты.

Выявлено, что больным с неблагоприятным прогностическими признаками рекомендуется проведение гормональной терапии в интермиттирующем (прерывистом) режиме. Немедленное начало гормонотерапии снижает специфические показатели смертности и несколько увеличивает выживаемость.

Область применения: онкология, химиотерапия, радиология, урология.

Библиография: 135 источник, в том числе 70 из стран дальнего зарубежья и 65 из стран ближнего зарубежья.

Иллюстрация - 13 таблиц, 8 рисунков.

SUMMARY

For the dissertation thesis by Isaeva Nazgul Kazybaevna on the subject: “Optimization of prostate gland cancer treatment methods” for obtaining the academic degree of Candidate of Medicine (PhD) on major 14/02/12- oncology.

Key words: prostate gland cancer, prostate-specific antigen, hormonal therapy, maximum androgen blockade, chemotherapy, radiation therapy, life quality, hormone-resistant cancer.

Objective: To optimize treatment of prostate gland cancer patients using a variety of combined therapies.

Object of study: prostate gland cancer patients.

Methods of investigation: clinical, morphologic, laboratory, ultrasound and computed tomography, statistical.

The obtained results of the study and their novelty. For the first time the comparative analysis of the effectiveness of treatment of locally advanced and metastatic prostate cancer was conducted at comparatively large clinical materials (168 patients).

It was established that hormone therapy on the pattern of MAB with LHRH agonists and nonsteroidal antiandrogens is the most effective treatment for metastatic prostate gland cancer.

It is proved that hormone therapy carried out prior to radiotherapy significantly increases local tumour control by reducing the size of the prostate gland and can be recommended for combined treatment of prostate cancer.

It was revealed that patients with poor prognostic signs are recommended a hormone replacement therapy in intermittent mode. Immediate start of hormonal therapy reduces specific mortality and slightly increases the survival rate.

Applications: oncology, chemotherapy, radiology, urology.

Bibliography: 135 sources, including 70 from foreign countries and 65 from neighbouring countries.

Illustration - 13 tables, 8 figures.

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АА - антиандрогены

ASCO- Американское общество клинической онкологии

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ГР РПЖ – гормонорефрактерный рак предстательной железы

ДИ – доверительный интервал

ДГЭА - дегидроэпиандростерон

АДГТ - андрогендегидротестостерон

ESMO – Европейское общество медицинских онкологов

EORTC – Европейская Организация по Исследованию и Лечению Рака

ИГТ – интермиттирующая гормональная терапия

КАБ – комбинированная андрогенная блокада

КЖ – качество жизни

ЛТ – лучевая терапия

ЛГ-РГ – лютеинизирующий гормон – рилизинг - гормон

МАБ – максимальная андрогенная блокада

МАИР –Международное агентство по изучению рака

ПСА – простатспецифический антиген

ПРИ – пальцевое ректальное исследование

ПГТ – постоянная гормональная терапия

РПЖ – рак предстательной железы

РП – радикальная простатэктомия

ТРУЗИ – трансректальное ультразвуковое исследование

ХТ - химиотерапия

VACURG – Кооперативная Урологическая Группа США