

СОКОВ ДМИТРИЙ ГЕННАДЬЕВИЧ

**ВОЗМОЖНОСТИ ПАЛЛИАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ
ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ
ЖЕЛЕЗЫ**

14.00.14-онкология

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

МОСКВА-2007

Актуальность темы.

Трудно переоценить первостепенное значение проблемы рака предстательной железы (РПЖ), как одной из самых актуальных в современной онкологии. Старение населения, ухудшающаяся экологическая обстановка, отсутствие этиотропного лечения способствуют повышению уровня заболеваемости злокачественными новообразованиями и, в частности, увеличению числа больных распространенными формами РПЖ (American Cancer Society. Cancer statistics, 1989; Aus G, Abbou C, Bolla M et al. Guidelines on prostate cancer, 2006 edition).

У большинства больных в РФ опухоли предстательной железы (ПЖ) выявляют при обращении к врачу по поводу нарушения мочеиспускания. В связи с этим у подавляющего числа больных РПЖ диагностируют на стадии клинически значимого и чаще всего симптоматического процесса с отдаленными метастазами, что не позволяет применять радикальные методы лечения (Матвеев Б.П. Клиническая онкоурология. М. 2003 г.) Так, в 2005 г. из всех больных с первично диагностированным РПЖ у 36,6 % выявлен локализованный рак (I-II стадия), у 38,6 % - местно-распространенный процесс (III стадия) и у 21,7% - метастатический РПЖ (IV стадия) (Чиссов В. И., Старинский В. В., Петрова Г. В. (ред.) Состояние онкологической помощи населению России в 2005 году. - М, 2007).

Смертность от РПЖ и его осложнений в 2005 году практически не снижается и составляет 9,86 % в структуре причин смерти от онкологических заболеваний у мужчин, занимая 5-е место, из них 19 % больных раком предстательной железы умерло на первом году после установления диагноза. (Чиссов В. И., Старинский В. В., Петрова Г. В. (ред.) Злокачественные новообразования в России в 2005 году (заболеваемость и смертность). - М, 2007). Осложнения РПЖ являются

Работа выполнена на кафедре онкологии факультета послевузовского профессионального образования врачей Московской Медицинской Академии им.И.М.Сеченова на базе ФГУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А.Герцена Росмедтехнологии». (директор – академик РАМН, профессор Чиссов В.И.)

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук, профессор Русаков Игорь Георгиевич

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук, профессор Бухаркин Борис Викторович

Доктор медицинских наук, профессор Рапопорт Леонид Михайлович

Ведущая организация: ФГУ «Российский Научный Центр Рентгенодиагностики Росздрава».

Защита диссертации состоится «25» мая 2007 г. в 10 часов на заседании диссертационного совета Д 208.047.01 при ФГУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А.Герцена Росмедтехнологии» (125284, г. Москва, 2-ой Боткинский проезд, д. 3).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А.Герцена Росмедтехнологии»

Автореферат разослан «25» апреля 2007 года

Ученый секретарь диссертационного совета
ФГУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А.Герцена Росмедтехнологии

Доктор медицинских наук, профессор

С.А.Седых

одной из причин снижения качества жизни и повышения смертности этих больных (Аксель Е.М. и соавт.М.,2005 г).

Хотелось бы отметить, что в последние годы в лечении локализованного и местно-распространенного РПЖ удалось достичь значительных успехов. Это связано с широким внедрением в лечебную практику новых пролонгированных форм препаратов антиандрогенов и агонистов гонадотропин-релизинг-гормона, однако, несмотря на это, остаются неутешительными результаты лечения генерализованных форм РПЖ и прогноз в отношении улучшения выживаемости и качества жизни таких больных.

Больным генерализованным раком предстательной железы (ГРПЖ) не организована достаточно своевременная помощь на этапах обращения (поликлиника, онкологический диспансер, стационар) (Новиков Г.А. Возможности оказания паллиативной помощи больным распространенными формами злокачественных новообразований в районных и сельских условиях - Сборник научных работ V конференции Бодрум, 2001; Струнkin Д.Н. Паллиативное лечение онкологических больных IV кл.гр. в условиях поликлиники и на дому. Сборник научных работ II конгресса с международным участием.- М, 1998). В итоге, они подвергнуты мучительным страданиям, вызванным генерализацией опухолевого процесса: множественные метастазы (поражение костей, печени, мягких тканей), что сопровождается патологическими переломами, хроническим болевым синдромом, острой и хронической задержкой мочи, а в дальнейшем, гидронефротической трансформацией и хронической почечной недостаточностью (Carlin BI, Andriole GL. The natural history, skeletal complications, and management of bone metastases in patients with prostate carcinoma. Cancer 2000).

В связи с вышеизложенным проведение исследования по сравнительной оценке эффективности различных вариантов

паллиативного лечения больных местно-распространенным и генерализованным РПЖ, влияющего на выживаемость больных и качество их жизни, представляет несомненную актуальность. Основной целью паллиативного лечения является улучшение качества жизни больного, в том числе и путем максимально возможного торможения злокачественного процесса и активного воздействия на первичную опухоль и ее метастазы с использованием специфических противоопухолевых средств как местного, так и системного характера (Чумарина О.В., Яблонский В.А., Шаповалов В.В., Припачкина А.П. Лучевая и лекарственная терапия рака предстательной железы. - Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Современные возможности и новые направления в диагностике и лечении рака почки, мочевого пузыря, предстательной железы.- Уфа,2001; Тюляндин С.А. - Интеграция паллиативной помощи в онкологическую практику. - Практическая онкология.- М., 2001).

Около 75 % больных ГРПЖ нуждаются в паллиативной помощи, и только около половины получают эту помощь. (Новиков Г.А. с соавт., 2001 г.). В последнее десятилетие в нашей стране активно развивается это новое направление - паллиативная помощь, направленная на улучшение качества жизни безнадежных онкологических больных общего профиля и в том числе больных гормонрефрактерным раком предстательной железы ГРПЖ. В арсенал паллиативной помощи входит ряд методов - это обезболивание, детоксикация, паллиативные инструментальные и хирургические вмешательства, не связанные с удалением опухолевой массы (нефростомия, эпицистостомия, некрэктомия) или с уменьшением объема опухоли (паллиативная трансуретральная резекция предстательной железы (ТУР ПЖ) с целью улучшения оттока мочи). В настоящее время продолжают вестись исследования по разработке новых и модернизации старых эффективных

и безопасных методов паллиативной помощи данной тяжелой категории больных (Чиссов В.И. и соавт. 1999 г.).

Таким образом, учитывая значительное количество больных с распространенными формами РПЖ, высокую актуальность этой проблемы и неоднозначность подходов к паллиативному лечению данного состояния, необходимо проведение исследования по лечению больных генерализованным РПЖ и улучшению качества паллиативной помощи, а также необходима разработка комплекса лечебных мероприятий по предотвращению и борьбе с осложнениями, связанными с основным заболеванием, улучшению качества жизни, и увеличению ее продолжительности у данной категории больных. Эта проблема является актуальной в современной онкологии, а в частности онкоурологии и требует кардинального решения.

Цель исследования.

Цель работы: улучшение качества и расширение возможностей паллиативного лечения больных ГРПЖ путем своевременного использования и рационального применения современных методов противоопухолевой и симптоматической терапии и индивидуального подхода к ведению больных.

Поставленная цель достигалась решением следующих задач:

1. Провести ретроспективный анализ результатов паллиативного лечения группы больных ГРПЖ с анализом структуры и частоты применения различных методов лечения.
2. Определить показания и противопоказания к применению различных методов паллиативного лечения, включая гормональную и химиотерапию, у больных с впервые выявленным РПЖ с метастазами в костях скелета.

3. Оценить эффективность интермиттирующей гормональной терапии (ГТ) рака предстательной железы и сравнить ее с непрерывной ГТ.

4. Оценить влияние различных методов паллиативного лечения на качество жизни больных, а также обосновать необходимость применения этого лечения в сравнении с группой больных без специфической терапии.

Научная новизна предлагаемой темы.

В данной работе на большом клиническом материале впервые проведена сравнительная оценка различных вариантов гормонального лечения местно-распространенного и генерализованного рака предстательной железы. Эффективность проведенного лечения оценена по частоте ремиссий и стабилизации, биохимических и местных прогрессирований, показателям выживаемости больных.

В работе выполнен анализ паллиативного лечения больных местно-распространенным и генерализованным раком предстательной железы.

Разработан алгоритм ведения больных местно-распространенным и генерализованным РПЖ на догоспитальном и стационарном этапе.

В работе проведена сравнительная оценка эффективности непрерывной и интермиттирующей гормональной терапии у больных местно-распространенным и генерализованным РПЖ.

Разработана схема интермиттирующей гормональной терапии, показана ее эффективность по сравнению с непрерывным гормональным лечением в отношении качества жизни больных.

Продемонстрирована ценность комплексного, мультицентрового подхода с привлечением специалистов различных областей (химиотерапевтов, лучевых терапевтов, хирургов, невропатологов) для

лечения больных с местно-распространенными и генерализованными формами РПЖ, включающего применение химиопрепаратов, локальной лучевой терапии (с обезболивающей целью на зоны отдаленного метастазирования), применение проводниковых новокаиновых блокад местными анестетиками (при хроническом болевом синдроме), проведение паллиативных хирургических вмешательств (ТУР ПЖ, установка нефростом и эпицистостом).

Практическая значимость.

Разработанная модель комплексного подхода поможет врачам-онкологам составлять наиболее рациональный план лечения и помощи больным ГРПЖ, что в конечном итоге позволит улучшить результаты паллиативного лечения рака предстательной железы, и тем самым улучшить качество жизни этих больных.

Апробация диссертации.

Основные положения диссертации доложены на заседании Ученого Совета Московского научно-исследовательского онкологического института. Материалы диссертации доложены на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Онкология сегодня, успехи и перспективы» (Казань, 2006 г).

Публикации.

На тему диссертации опубликовано 8 печатных научных работ, из них 3 статьи.

Структура и объём диссертации.

Диссертация изложена на 115 страницах машинописного текста, иллюстрирована 10 рисунками, 12 таблицами, 5 диаграммами и состоит из введения, 3 глав (обзор литературы, материалы и методы

исследования, собственные результаты), заключения, выводов и указателя литературы, содержащего 135 работы, в том числе 43 отечественных и 92 зарубежных автора.

Содержание работы.

Материалы и методики исследования.

Диссертационная работа выполнена на базе отделения онкоурологии (руководитель д.м.н., профессор Русаков И.Г.) Московского научно-исследовательского онкологического института им.П.А.Герцена Росздрава и ГКБ №11.

В исследовании проведен анализ результатов паллиативного лечения 191 больного: 35(18,3 %) - местно-распространенным и 156(81,7 %) - генерализованным РПЖ, получавших различные варианты и методы паллиативного лечения в период между декабрем 2002 года и январем 2006 года (38 месяцев).

Средний возраст больных, получавших лечение, составил $66 \pm 6,5$ лет, медиана - 67 лет, интерквартильный размах - 63-71 года. Возрастной пик заболеваемости раком предстательной железы приходится на возрастной период 60-69 лет, эта группа составила 77 (40,3 %) от всех наблюдаемых больных. Наименьшее количество находится в возрастной группе менее 40-49 лет - 8 (4,2 %) больных, тогда как в старшей возрастной группе (старше 80 лет) находились 9 (4,7 %) от всех наблюдаемых больных РПЖ.

Первая группа была сформирована из больных III и IV стадии рака предстательной железы с выходом процесса за капсулу железы или поражением регионарных лимфатических узлов - 49 (25,7 %) больных. В этой группе больные получали только гормональное лечение. Из них 16 (32,7 %) больным (**подгруппа А**) была проведена двухсторонняя орхидэктомия в качестве компонента максимальной андрогенной

блокады и далее они получали нестероидные антиандрогены (флутамид в дозе 750 мг.в сутки или бикалутамид в дозе 50 мг.в сутки). В этой подгруппе у 6 (37,5 %) больных было поражение регионарных лимфоузлов. 17 (34,7 %) больных (**подгруппа Б**) получали агонисты ЛГРГ в дозе 3,6 мг. 1 раз в 28 дней в комбинации с антиандрогенами. В течение первых 6 месяцев в постоянном, а далее в прерывистом режиме, а 16 (32,7 %) больных (**подгруппа В**) получали бикалутамид или его аналог (билумид) в дозе 150 мг. Превалирующим у больных этой группы был болевой синдром. Для проведения прерывистой гормональной терапии отбирались больные с более благоприятным прогнозом (минимальный первичный уровень ПСА сыворотки, наименьшее число баллов по Глиссону).

Вторая группа была сформирована из больных IV стадии рака предстательной железы только с метастатическим поражением костей скелета и насчитывала 42(22 %) больных. Группа была подразделена на подгруппы. Больные **подгруппы А** - 21 (50 %) получали гормональную терапию в режиме МАБ также в течение 6 месяцев в постоянном, а в дальнейшем в прерывистом режиме в комбинации с бисфосфонатами (в основном золендроновую кислоту), а больные **подгруппы Б** (21) (50 %) - МАБ также в постоянном или прерывистом режиме в комбинации с лучевой терапией на зоны выраженного локального болевого синдрома. У больных этой группы также был превалирующим болевой синдром.

Третья группа самая многочисленная и включала больных IV стадии РПЖ с метастатическим поражением внутренних органов или нерегионарных лимфатических узлов и метастазами в костях скелета - 50 больных (26,2 %). Больные данной группы также были поделены на подгруппы и получали гормональную терапию второй линии, включающую: **подгруппа А** - 16 (32 %) больных - эстрогены в комбинации с бисфосфонатами, **подгруппа Б** - 18 (36 %) больных -

монотерапия эстрогенами, **подгруппа В** - 16 (32 %) больных после хирургической кастрации - кетоконазол в комбинации с преднизолоном и бисфосфонатами.

Четвертая группа включала больных IV стадии с первичным гормонрефрактерным раком предстательной железы или ставших гормоннезависимыми в процессе гормональной терапии - 24 больных (12,6 %). Больные этой группы получали препарат «Эстрацит» в комбинации с бисфосфонатами и преднизолоном.

Пятая группа - 26 больных (13,6 %) включала больных IV стадии рака предстательной железы с осложнениями, связанными с основным заболеванием: острая задержка мочи, болевой синдром, не купирующийся наркотическими анальгетиками, компрессионные переломы позвонков, гидронефроз или острая почечная недостаточность. Этим больным проводились только симптоматические мероприятия, направленные на облегчение страданий. 5 больным из этой группы была проведена паллиативная ТУР ПЖ. Эта группа (n=26) была взята как контрольная. Специфической терапии данные больные не получали либо в связи с противопоказаниями, либо по причине истощения ее возможностей на предыдущих этапах лечения. Данные этих больных были получены из историй болезни, операционных журналов, амбулаторных карт, а также из официальных запросов в поликлиники по месту жительства. Информация о смерти больных уточнялась на основании сообщений полученных из диспансеров и поликлиник по месту жительства, по данным протоколов вскрытия и ответов родственников больных на запросы.

В группах с постоянной гормональной терапией в режиме МАБ лечение планировалось проводить, начиная с момента включения в исследование до прогрессирования процесса или смерти больного.

Таким образом, группы были приблизительно однородны по применяющимся методам терапии.

Кроме того, 67 (35,1 %) больных, получающих препарат из группы бисфосфонатов - «Зомета», дополнительно ежедневно получали 500 мг кальция в виде пищевой добавки и витамин D в таблетированной форме (500 I.U). 30 из них получали комбинированный препарат, содержащий 500 мг кальция и 500 I.U. витамина D, перорально, 1 раз в сутки в течение всего исследования. Прием этих препаратов уменьшал компенсаторное возрастание уровня паратгиронидного гормона (ПЩГ) в сыворотке, который возникает в ответ на транзиторную гипокальциемию, вызванную введением бисфосфоната.

У 12 (24,5 %) больных из первой группы, у 6 (14,3 %) из второй, у 1 (2 %) из третьей и у 2 (8,3 %) из четвертой до включения в исследование была установлена эпицистостома.

У всех наблюдаемых больных диагноз был подтвержден морфологически. Часть больных была включена в исследование уже с верифицированным диагнозом. Все биопсии и биопсийные стекла гистологических препаратов предстательной железы были оценены морфологически в МНИОИ и градируются по шкале Глисона.

Более чем у половины больных - 98 (51,3 %), по результатам морфологического исследования определялись низкодифференцированные опухоли (7-10 баллов по шкале Глисона). У наименьшего количества больных - 17 (8,9 %) определялись высокодифференцированные опухоли (2-4 балла по шкале Глисона).

За три дня до введения препарата «Зомета» у всех больных определялся уровень креатинина и мочевины крови, а также уровень кальция и фосфора.

Мы использовали классификацию 2002 года по системе TNM (Cancer Staging Manual. - Sixth Edition. AJCC). Стадирование

заболевания производилось на основании данных ТРУЗИ, УЗИ забрюшинных и подвздошных лимфатических узлов, радиоизотопного сканирования костей и тазовой компьютерной томографии.

Таблица 1

Динамика поражения костной системы в процессе лечения.

	Количество метастатических очагов в костях скелета			
	1-6 очагов	6- 20	>20 но меньше тотального	Практически тотально
II группа – до лечения	4	21	10	7
В процессе и после л.	17	15	7	2
III группа – до лечения	32	5	5	8
В процессе и после л.	34	5	6	5
IV группа – до лечения	3	7	9	5
В процессе и после л.	2	5	7	10
V группа – до лечения	3	6	7	10
В процессе и после л.	0	7	8	11

Перед включением в исследование у всех больных был определен уровень общего PSA и было проведено клиническое обследование, включавшее клинический и биохимический анализы крови, с исследованием функции печени и почек, а также уровня щелочной фосфатазы. Также всем больным, кроме больных 5 группы, проводилось денситометрическое исследование костной плотности.

Группы больных сравнимы по возрасту, уровню ПСА перед началом проведения гормонотерапии, степени поражения костной

системы метастазами, статусу по шкале ECOG-ВОЗ, болевому синдрому, частоте симптомов нижних отделов мочевыводящих путей перед началом гормональной терапии.

Таблица 2

Динамика дизурических нарушений в процессе лечения.

	Клиническая симптоматика		
	Дизурия		
	0	1 степень	2 степень
I группа – до лечения	7	29	13
В процессе и после лечения	38	9	2
II группа – до лечения	6	30	6
В процессе и после л.	35	6	1
III группа – до лечения	38	11	1
В процессе и после л.	45	4	1
IV группа – до лечения	14	8	2
В процессе и после л.	10	3	11
V группа – до лечения	1	18	7
В процессе и после л.	0	18	8

Сроки наблюдения за больными определялись как период от их включения в исследование до наступления смерти (оконченное наблюдение) или до даты последнего наблюдения перед окончанием исследования (январь 2006 г.) в случае, если больной оставался жив. Датой включения больного в исследование считалась дата начала лечения.

Результаты исследования и их обсуждение.

Срок наблюдения за больными составил 38 месяцев. Продолжительность жизни (общая выживаемость) определялась для

каждого больного как время от начала лечения до даты последнего визита или смерти. Медиана продолжительности жизни всех наблюдаемых больных составила 15,8 месяцев (от 2 до 38 мес). Общая выживаемость составила 37,2 % (см. таблицу №6)

Уровень ПСА до начала лечения варьировал от 12,5 до 997 нг/мл (в среднем 245,5 нг/мл). По истечении 38 месяцев у всех больных первой группы уровень ПСА был в пределах от 2,5 до 8,6 нг/мл (в среднем 5,2 нг/мл).

За период наблюдения в I группе больных после орхидэктомии, получающих антиандрогены все больные живы (49 - 100 %). В настоящее время 12 (24,5 %) больных из этой группы и 14 (33,3 %) из группы с МАБ и бисфосфонатами продолжают получать гормональную терапию в прерывистом режиме. За период наблюдения они получили 6 циклов лечения и соответственно 6 периодов без МАБ. Средняя продолжительность 1 цикла (лечение/перерыв) составила $9 \pm 1,5$ месяцев (от 7,5 до 10,5) Средний период до наибольшего снижения ПСА (в исследование с прерывистой андрогенной блокадой были включены только те больные, у которых удалось достичь уровня ниже 4 нг/мл) составил 166 ± 15 дней ($5,5 \pm 0,5$ мес), в 1 группе этот показатель равнялся 151 ± 15 день ($5 \pm 0,5$ мес), во второй - 212 ± 15 дней ($6 \pm 0,5$ мес). При достижении регрессии или стойкой стабилизации процесса, снижении ПСА ниже 4 нг/мл (в двух последовательных измерениях с интервалом в 1 месяц) и отсутствии болевого синдрома и обструктивных симптомов - в гормональной терапии делался перерыв. Периоды без лечения колебались от 3 до 5 месяцев (в среднем 4 месяца). В течение этого времени ежемесячно определялся уровень ПСА сыворотки и оценивалось качество жизни.

Лечение возобновлялось после двукратного подъема уровня ПСА с интервалом в 1 месяц, возобновления болевого синдрома или

инфравезикальной обструкции и продолжалось как минимум 3 месяца до его повторного снижения до минимальных цифр у конкретного больного.

Качество жизни оценивалось по шкале ВОЗ-ECOG (см. таблицу №3), степень нарушения мочеиспускания - по шкале IPSS, кроме того, регистрировалось отсутствие или наличие потенции и либидо, а также наличие или отсутствие лекарственной токсичности (гепатотоксичность, сердечно-сосудистые нарушения, диспепсия).

Таблица 3

Динамика изменений объективной оценки по шкале ECOG до и после лечения

	Оценка по шкале ECOG				
	0	1	2	3	4
I группа	6	36	7	0	0
12 мес.от начала лечения	39	10	0	0	0
II группа	6	28	8		
12 мес.от начала лечения	38	4	0	0	0
III группа	24	17	9	0	0
12 мес.от начала лечения	40	10	0	0	0
IV группа	12	4	6	2	0
12 мес.от начала лечения	16	2	6	0	0
V группа	0	13	7	0	6
12 мес.от начала лечения	3	8	13	2	0

При сравнении результатов лечения больных, получавших гормональную терапию (МАБ) в постоянном и прерывистом режимах мы не отметили значительных различий по общей выживаемости. Возможно это связано с небольшим сроком наблюдения, так как по данным многих крупных исследований подобного рода срок наблюдения варьировал от 5 до 10 лет. Все больные, получающие МАБ в постоянном и прерывистом режиме сейчас живы. Важно отметить, что субъективно и по данным стандартных опросников больные из группы прерывистой

МАБ имеют значительно лучшее качество жизни, так как у них восстанавливалась потенция и сексуальный интерес в течение перерывов в лечении.

Таблица 4

Динамика нарушений мочеиспускания по шкале IPSS до и после лечения.

	Нарушение мочеиспускания по шкале IPSS		
	5-15 баллов	16-25 баллов	26-35 баллов
I группа – до лечения	2	44	3
В процессе и после лечения	49	0	0
II группа – до лечения	0	36	6
В процессе и после л.	42	0	0
III группа – до лечения	26	12	12
В процессе и после л.	37	7	6
IV группа – до лечения	9	12	3
В процессе и после л.	12	5	7
V группа – до лечения	5	5	16
В процессе и после л.	2	19	5

Нарушения либидо и половой функции: в I группе (хирургическая и медикаментозная кастрация с антиандрогенами) наблюдалось у 31 больных (63,2 %) - в подгруппе с нестероидными антиандрогенами в режиме монотерапии - у 7 больных (14,3 %). У 11 больных (22,4 %) - сохранялся сексуальный интерес и потенция. Во II группе (МАБ с бисфосфонатами или локальной лучевой терапией - у всех 42 больных (100 %), в III группе (получающих эстрогены) наблюдалось у 37 больных (74 %), в IV группе (получающих эстрацит с преднизолоном и бисфосфонатами) - у 6 больных (25 %), в V группе - у 5 больных (19,2 %).

Среднее время восстановления качества жизни после перерыва в лечении составило в I группе - 38 дней (32 - 37 дней, во II группе - 37 дней (34-42 дня).

Уровень сывороточного тестостерона определялся и оценивался каждые 3 месяца. Необходимо отметить, что в группе больных получающих нестероидные антиандрогены в режиме монотерапии уровень тестостерона приближался к нижней границе нормы и именно у этих больных отмечалось значительно более высокое качество жизни, за счет более высокой сексуальной активности, работоспособности и меньшего числа побочных реакций.

По критериям оценки объективного ответа у 49 (25,6 %) больных в I группе хирургической и медикаментозной кастрации или монотерапии нестероидными антиандрогенами наблюдался частичный эффект с продолжительностью 38 месяцев. Из них 16 (32,7 %) больных подгруппы А продолжают получать антиандрогены в дополнение к двухсторонней орхидэктомии. 16 (32,7 %) больных из группы В продолжают получать нестероидные антиандрогены в режиме монотерапии. У всех больных этой группы не появилось новых очагов в процессе наблюдения.

У 16 (32,7 %) больных из группы двухсторонней орхидэктомии по данным повторной денситометрии отмечено снижение костной плотности скелета, что является фактором риска патологических переломов, чего не наблюдалось в группе больных с терапией МАБ в прерывистом режиме и больных, дополнительно получающих бисфосфонаты, а также больных с монотерапией нестероидными антиандрогенами (см.таблицу 5).

Изменения костной плотности в динамике на этапах лечения.

	Динамика костной плотности по данным денситометрии МПКТ.		
	В нач лечения	Через 12 мес.	Через 36 мес
I группа (подгруппа А)	От -0,5 до -1,0 SD	от -2,0 до -2,5SD	≤-2,5SD
подгруппа Б	≥ -1,0 SD	От -0,5 до -1,0 SD	≥ -1,0 SD
подгруппа В	От -0,5 до -1,0 SD	≥ -1,0 SD	≥ -1,0 SD
II группа (подгруппа А)	От -0,5 до -1,0 SD	≥ -1,0 SD	≥ -1,0 SD
подгруппа Б	≥ -1,0 SD	от -2,0 до -2,5SD	≤-2,5SD
III группа (подгруппа А)	≥ -1,0 SD	От -0,5 до -1,0 SD	≥ -1,0 SD
подгруппа Б	≥ -1,0 SD	от -2,0 до -2,5SD	≤-2,5SD
подгруппа В	≥ -1,0 SD	От -0,5 до -1,0 SD	≥ -1,0 SD
IV группа (подгруппа А)	≥ -1,0 SD	От -0,5 до -1,0 SD	≥ -1,0 SD
подгруппа Б	≥ -1,0 SD	От -0,5 до -1,0 SD	≥ -1,0 SD

Во II группе 16 (38,1 %) больных из подгруппы получающей МАБ с бисфосфонатами продолжают получать гормональную терапию в том же режиме с препаратом «Зомета», из них 14 (33,3 %) больных получают ее прерывисто. Медиана выживаемости больных этой группы составила - 29,5+2 месяцев. У 10 (23,8 %) больных из II группы - подгруппы получающей МАБ с бисфосфонатами отмечено уменьшение количества метастатических очагов в костях до 4. У 1 (2,4 %) больного из этой же подгруппы отмечено полное исчезновение 5 метастатических очагов в костях после 6,5 месяцев гормональной терапии в режиме МАБ в

комбинации с препаратом «Зомета», подтвержденное данными сцинтиграфии скелета и прицельной КТ-графии (см.таблицу 1). Продолжительность эффекта - 31,5 месяц. В настоящее время больной жив и получает гормональную терапию в постоянном режиме в комбинации с препаратом «Зомета». 4 (9,5 %) больных из подгруппы Б продолжают получать только МАБ. Уровень ПСА у них находится в пределах от 2,5 до 8,7 нг/мл. Необходимо также отметить, что у одного больного из второй группы через 32 месяца на фоне непрерывной максимальной андрогенной блокады выявлена опухоль правой почки размерами до 4 см в диаметре. Через 28 дней больному была произведена нефрэктомия справа. Верифицирован светлоклеточный почечноклеточный рак.

Таблица 6

Продолжительности жизни в группах.

	Продолжительность жизни (в месяцах)			
	Менее 12	12 –24	24-36	Более 36
I группа - (подгруппа А)	--	--	--	16
I (подгруппа Б)	--	--	--	17
I (подгруппа В)	--	--	--	16
II группа – (подгруппа А)	--	--	4	17
II (подгруппа Б)	--	--	16	5
III группа –(подгруппа А)	2	7	7	--
III (подгруппа Б)	2	12	4	--
III (подгруппа В)	--	16	--	--
IV группа – (подгруппа А)	6	6	--	--
IV (подгруппа Б)	2	8	2	--
V группа	19	7	--	--

Во второй группе - подгруппе больных, получающих МАБ с бисфосфонатами продолжительность эффекта составила от 10 до 15

месяцев (в среднем 12,5 мес). Медиана выживаемости этих больных составила 18,5±2,3 месяцев (от 10,2 до 26, 4 мес).

В группе больных, получающих эстрогены, до настоящего времени все больные умерли. 3-е больных (1(2%) - подгруппа А (хонван с бисфосфонатами) и 2 (4%) - подгруппа Б (монотерапия эстрогенами) группы, с большей долей вероятности, умерли от осложнений эстрогенотерапии (тромбоэмболия сосудов головного мозга, сердца). 4 (8 %) больных умерли в связи с осложнениями, развившимися в результате переломов в области метастатических очагов. 47 (95,9 %) больных умерли от прогрессирования рака предстательной железы. Медиана выживаемости больных составила - 16,2±1,5 месяца (от 12,5 до 18,8). Медиана продолжительности эффекта составила 8,5 месяцев (от 5 до 11).

В группе больных, получающих эстрацит с преднизолоном и бисфосфонатами также до настоящего времени все больные умерли. Из них 12 (50 %) больных умерли от прогрессирования основного заболевания. 8 (33,3) больных умерли от осложнений РПЖ. Медиана выживаемости составила 12,5±2,2 месяцев (от 7,5 до 15,2). Медиана продолжительности эффекта составляла 6,5±1,2 месяцев (от 4,2 до 9 месяцев). В дальнейшем наблюдалось прогрессирование процесса, появление новых очагов в костях, выраженный рост уровня ПСА сыворотки.

В пятой группе (контрольная группа) симптоматического лечения медиана выживаемости составила 6,5±2,2 месяцев (от 3,6 до 8,2). В дальнейшем наблюдалось прогрессирование процесса, появление новых очагов в костях, выраженный рост уровня ПСА сыворотки. 19 (73,1 %) больных умерли от прогрессирования РПЖ. 3 (11,5 %) больных умерли от осложнений основного заболевания.

У 31 (63,3 %) больных из группы с хирургической и медикаментозной кастрацией и монотерапией антиандрогенами, 29 (69

Динамика болевого синдрома в процессе лечения.

	Клиническая симптоматика				
	Оценка боли по 5 бальной шкале				
	0	1 балл	2 балла	3 балла	4 балла
I группа – до лечения	0	44	4	1	0
В процессе и после лечения	49	0	0	0	0
II группа – до лечения	0	36	4	0	2
В процессе и после л.	42	0	0	0	0
III группа – до лечения	2	10	30	2	6
В процессе и после л.	38	5	7	0	0
IV группа – до лечения	2	5	2	9	6
В процессе и после л.	8	6	6	3	1
V группа – до лечения	2	2	16	2	4
В процессе и после л.	2	12	9	1	2

%) из группы с МАБ и бисфосфонатами или с локальной лучевой терапией, 7 (14 %) - из группы с эстрогенами отмечена выраженная положительная динамика в виде нормализации мочеиспускания, у 5 (10,2 %) больных первой группы, 4 (9,5 %) - второй и 2 (4 %) третьей, отмечено уменьшения степени дизурии (см.таблицу 2).

17 (81 %) больных из 21 была удалена эпицистостома и восстановилось самостоятельное мочеиспускание.

Применение проводниковых и инфильтративных блокад требовалось в основном из группы больных получающих эстрацит с преднизолоном и бисфосфонатами и контрольной группы свертой и пятой группы и двум больным третьей группы. После проведения этих манипуляций болевой синдром прекращался на период в среднем 7 суток (от 2 до 10)

14 (53,8 %) больным контрольной группы были установлены нефростомические дренажи в связи с нарушение пассажа мочи и риском гидронефротической трансформации. 5 (19,2 %) больным из этой группы была произведена трансуретральная резекция ПЖ с целью восстановления самостоятельного мочеиспускания.

Все больные первой и второй группы - 87 (100 %), 38 (76 %) больных из группы, получающих эстрогены и 10 - всего 135 (72,8 %), получающих эстрацит и преднизолон с бисфосфонатами на фоне проводимой терапии полностью отказались от системного применения обезболивающих препаратов. Продолжительность эффекта была в среднем 28 ± 1 месяцев (от 27 до 29 мес). В дальнейшем они также не нуждались в использовании наркотических препаратов, а применяли НПВС (диклофенак, мовалис) и малые анальгетики типа парацетамол, баралгин (см.таблицу 7).

12 (24 %) больных третьей группы, 12 (50 %) больных четвертой и 6 (23,1 %) из контрольной групп отказались от наркотических анальгетиков и перешли на опиоидные типа трамап, салпоедин, золдиар. Продолжительность эффекта в среднем составила 19+3 месяцев (от 16 до 22). 3 (12,5 %) больных четвертой группы и 5 (19,2 %) больных пятой уменьшили дозу используемых наркотических анальгетиков.

Таким образом, в целом у всех наблюдаемых больных по данным используемых стандартных вопросников и тестов наблюдалось улучшение качества жизни и положительная динамика.

При сравнении результатов паллиативного лечения 4 групп больных с группой симптоматической терапии отмечено достоверное увеличение продолжительности жизни с 6,5+2,2 месяцев (от 3,6 до 8,2)

до 18,5±2,3 месяцев (от 10,2 до 26, 4 мес.) и улучшение ее качества: снижение и исчезновение интенсивности болевого синдрома, улучшение и нормализация мочеиспускания, повышение функциональной активности больных.

Полученные нами результаты свидетельствуют о несомненной положительной значимости комплексного мультицентрового подхода в лечении такой категории больных, индивидуального планирования лечения.

Сравнение результатов паллиативного лечения и паллиативной помощи показало, что проведение специального лечения независимо от метода воздействия позволяет увеличить среднюю продолжительность жизни больных с распространенными формами злокачественных новообразований в среднем до 17,5 мес, тогда как при оказании лишь паллиативной помощи этот показатель равен в среднем 6,5 мес.

По полученным результатам, наилучшая продолжительность и качество жизни у наблюдаемых больных была в группе прерывистой и постоянной андрогенной блокады (МАБ).

Выводы.

1. По данным ретроспективного анализа результатов паллиативного лечения больных генерализованным раком предстательной железы наиболее часто используется метод гормональной терапии (71 + 2,5% больных) и метод фармакологического обезболивания с использованием сильнодействующих анальгетиков (58 ± 1,5 % больных) и больным этой категории показана коллегиальная разработка индивидуального плана лечения с последующим определением чувствительности опухоли к ГТ

2. Гормональная терапия местно-распространенного и генерализованного РПЖ достоверно увеличивает на 28,5± 3,5 месяца продолжительность и качество жизни больных данной патологии.

3. Интермиттирующая гормональная терапия местно-распространенного РПЖ при сравнении ее с постоянной гормональной терапией обладает равной с ней эффективностью, а по улучшению качества жизни превосходит последнюю у 98 % больных.

4. Применение различных методов паллиативного лечения значительно и достоверно увеличивает продолжительность и качество жизни больных ГРПЖ в сравнении с группой больных без специфической терапии с 6,5±2,2 месяцев (от 3,6 до 8,2) до 18,5±2,3 месяцев (от 10,2 до 26, 4 мес). Использование этой терапии несомненно оправдано у данной категории больных.

Практические рекомендации.

1. Предложенный нами алгоритм мультицентрового подхода и ведения больных может быть с успехом применен в клинической практике онкологических учреждений для лечения тяжелой категории больных генерализованным РПЖ.

2. Интермиттирующая гормональная терапия может быть использована у больных ГРПЖ с умеренно и высокодифференцированными опухолями сохраненной половой функцией.

3. Всем больным ГРПЖ, получающим гормональную терапию рекомендовано проведение денситометрического исследования в динамике не реже 1 раза в 6 месяцев для коррекции терапии и рационального применения бисфосфонатов.

5. Больным ГРПЖ получающим гормональную терапию в режиме МАБ, а в особенности больным после орхидэктомии рекомендовано назначение бисфосфонатов в течение всего срока лечения, при отсутствии прямых противопоказаний.

Список работ опубликованных по теме диссертации.

1. Русаков И.Г., Пайчадзе А.А., Соков Д.Г., Л.В.Болотина. Опыт применения нового бисфосфоната в паллиативном лечении костных метастазов рака предстательной железы и рака молочной железы. МНИОИ им. П.А.Герцена. Материалы тезисов V Всероссийской конференции молодых ученых «Актуальные вопросы онкологии», с 96 - 97. Москва. 2005

2. Русаков И. Г., Соков Д. Г., Амосов Ф. Р., Новиков Г. А. Применение препарата "Зомета" в комплексе с гормональной терапией в паллиативном лечении диссеминированного рака предстательной железы. Паллиативная медицина и реабилитация, N 3; 2005, с.5 - 8.

3. Соков Д. Г., Русаков И. Г. Место стероидных антиандрогенов в гормональном лечении рака предстательной железы. Российский онкологический журнал, №3; 2006, с 48 - 50; 1028-9984.

4. Соков Д. Г., Русаков И. Г. Оценка эффективности применения антиандрогенов и кастрации в паллиативном лечении генерализованного рака предстательной железы Фарматека, N 18; 2005, с.79- 81.

5. Соков.Д.Г. Оценка эффективности бисфосфонатов в паллиативном лечении генерализованного рака предстательной железы. Материалы III конференции молодых ученых России с международным участием - «Фундаментальные науки и прогресс клинической медицины» С.87-88. Москва. 2005.

6. Соков.Д.Г. Эффективность препарата «Билумид» в паллиативном лечении генерализованного рака предстательной железы. Материалы Межрегиональной конференции «Современные методы диагностики и лечения онкоурологических заболеваний». С.45-46, СПб.2005.

7. Соков Д.Г, Русаков И.Г. Препарат «Зомета» в паллиативном лечении местнораспространенного и генерализованного рака

предстательной железы. Материалы XIII Российского национального конгресса «Человек и лекарство», с. 127-128. Москва. 2005.

8. Соков Д.Г., Русаков И.Г. Результаты применения трех режимов паллиативного лечения генерализованного рака предстательной железы. Материалы тезисов Всероссийской научно - практической конференции, посвященной 60 - летию онкологической службы Республики Татарстан и 60 - летию кафедры онкологии и хирургии Казанской государственной медицинской академии - «Онкология сегодня. Успехи и перспективы», с.226-227. Казань.2006