

На правах рукописи



**СИДОРОВА СВЕТЛАНА АЛЕКСАНДРОВНА**

**Обоснование роли эпицистостомии и трансуретральной  
резекции в комбинированном лечении больных раком  
предстательной железы**

специальность 14.01.12 – онкология

**АВТОРЕФЕРАТ**

Диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург

2016

Работа выполнена в ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» Министерства здравоохранения РФ

**Научный руководитель:**

Заслуженный врач РФ,

доктор медицинских наук

**Школьник Михаил Иосифович**

**Научный консультант:**

Доктор медицинских наук, профессор

**Жаринов Геннадий Михайлович**

**Официальные оппоненты:**

**Амдий Рефат Эльдарович** – доктор медицинских наук, профессор кафедры урологии ГБОУ ВПО «ПСПб ГМУ имени акад. И.П. Павлова», доцент.

**Новиков Сергей Николаевич** - доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела радиационной онкологии и лучевой диагностики ФГБУ «НИИ онкологии имени Н.Н. Петрова» МЗ РФ.

**Ведущая организация:** ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова».

Защита диссертации состоится 21 декабря 2016 г. в \_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 208.116.01 при ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» Министерства здравоохранения РФ по адресу 197758, г. Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, д.70.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» Министерства здравоохранения РФ и на сайте [www.rrcrst.ru/dissertacionnye-issledovaniya/](http://www.rrcrst.ru/dissertacionnye-issledovaniya/)

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 20\_\_ года

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук

профессор

**Мус Виктор Федорович**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность исследования

Рак предстательной железы (РПЖ) до сих пор остается актуальной проблемой современной медицины и является одной из наиболее распространенных злокачественных опухолей у мужчин. На сегодняшний момент в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями мужского населения России РПЖ занимает второе место, что составляет 11,9% случаев, уступая опухолям дыхательной системы - 18,9% случаев. В возрастной группе мужчин 60 лет и старше также доминируют опухоли трахеи, бронхов и легкого (18,8% случаев), а РПЖ занимает второе место - 15,7% случаев. Среднегодовой темп прироста равен 8,73% случаев. Средний возраст больных РПЖ составляет около 70 лет. Лидирующие позиции по заболеваемости РПЖ в России занимает Центральный федеральный округ – 9060 человек с впервые выявленным РПЖ. Структура смертности от злокачественных новообразований в России в возрастной группе 60-69 лет у мужчин выглядит следующим образом: после опухолей трахеи, бронхов, легкого (30,0% случаев) и желудка (12,1% случаев) на третье место выходит РПЖ (5,8% случаев). После 70 лет у мужчин в структуре смертности первое и второе место занимают опухоли трахеи, бронхов, легкого (24,5% случаев) и желудка (13,1% случаев), а третье место также занимает РПЖ (11,4% случаев). Средний возраст умерших составил 72,6 года (В.И. Чиссов и соавт., 2015). РПЖ занимает первое место в России по величине среднегодового темпа прироста (8,1%) (А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова, 2015).

Ежегодно в Европе диагностируется около 2,6 млн. новых случаев РПЖ, что составляет 11% случаев среди всех злокачественных новообразований и 9% смертности мужского населения от онкологических заболеваний (M. Arnold et al., 2013). По данным США РПЖ в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями находится на первом месте и составляет 14,4% случаев, более 239 тысяч больных в год (National Cancer Institute, 2013). По уровню смертности в США и Европе РПЖ находится на втором месте (R. De Angelis et al., 2014).

Увеличение частоты выявления РПЖ за последние годы в первую очередь связано с внедрением в клиническую практику таких методов диагностики, как исследование концентрации простатического специфического антигена (ПСА) крови, трансректального ультразвукового исследования (ТРУЗИ), компьютерной томографии (КТ), магнитно-резонансной томографии (МРТ) (В.М. Мерабишвили, 2013). Тем не менее, около 50-70% пациентов обращаются за помощью на стадии клинически значимого РПЖ или в связи с развившимися осложнениями, обусловленными РПЖ (Б.П. Матвеев, 2011).

У большинства больных в России впервые РПЖ выявляется при обращении к врачу по поводу нарушения мочеиспускания. Причиной

нарушения мочеиспускания является - инфравезикальная обструкция (ИВО), которая возникает в 60-80% случаев (А.В. Мельников, 2002, Л.В. Шаплыгин и соавт., 2005). Чаще всего это связано с тем, что основной контингент больных находится в возрасте 60 лет и старше. У этих пациентов нередко наблюдается сочетание доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) и РПЖ (В.М. Мерабишвили, 2012).

Принято считать, что при развитии ИВО у больных РПЖ необходимо дренировать мочевой пузырь с помощью установки уретрального катетера или эпицистостомы (ЭЦС) и назначить гормональную терапию (ГТ) с применением  $\alpha$ -адреноблокаторов от одного до трех мес. с последующей попыткой восстановления самостоятельного мочеиспускания. Применение гормональных препаратов позволяет не только оказать противоопухолевое действие, но и эффективно уменьшить объем предстательной железы (ПЖ) (К. Zhong et al., 2011). Восстановить мочеиспускание на фоне проводимой консервативной лекарственной терапии удается в 30-80% случаев (А.С. Переверзев, 2004).

При отсутствии положительного эффекта от консервативного лечения основным способом восстановления мочеиспускания является выполнение трансуретральной резекции предстательной железы (ТУР ПЖ) (А.В. Mazur, 1991). Восстановить мочеиспускание после проведения ТУР ПЖ удается в 66-87% случаев (О. Ассад, 2002, Р. J. Dirk et al., 2010). На сегодняшний день ТУР ПЖ является «золотым» стандартом лечения ИВО (Г.И. Варенцов, 1999). По полученным данным многих авторов, проведение ТУР ПЖ улучшает качество жизни больных и не оказывает влияния на выживаемость, однако, существует и противоположное мнение, указывающее на то, что в послеоперационном периоде после ТУР ПЖ повышается риск отдаленного метастазирования, снижается общая и безрецидивная выживаемость (А.С. Переверзев, 2004).

Несмотря на накопленный опыт проведения ТУР ПЖ при РПЖ, на сегодняшний день не существует однозначного мнения по поводу влияния ТУР ПЖ на прогрессию РПЖ и общую выживаемость больных.

### **Цель и задачи исследования**

Цель исследования - оценить влияние эпицистостомии и трансуретральной резекции предстательной железы на результаты лечения больных раком предстательной железы.

Для достижения цели работы были поставлены и решены следующие задачи:

1. Оценена общая выживаемость больных раком предстательной железы, перенесших трансуретральную резекцию предстательной железы с целью закрытия эпицистостомического свища перед дистанционной лучевой терапией;

2. Проведен анализ частоты развития лучевых осложнений у больных раком предстательной железы в зависимости от способа закрытия эпицистостомического свища;
3. Оценена общая выживаемость больных раком предстательной железы, получивших гормонолучевую терапию, в зависимости от факта закрытия эпицистостомического свища;
4. Проведен анализ частоты развития лучевых осложнений в группах больных раком предстательной железы с закрытой и функционирующей эпицистостомой, получивших комбинированное гормонолучевое лечение;
5. Разработан алгоритм лечения эпицистостомированных больных раком предстательной железы.

### **Научная новизна исследования**

1. Определено влияние трансуретральной резекции предстательной железы на общую выживаемость эпицистостомированных больных раком предстательной железы, получивших комбинированное гормонолучевое лечение;
2. Впервые установлена зависимость между частотой лучевых осложнений и проведением трансуретральной резекции предстательной железы;
3. Впервые определена общая выживаемость в группах больных раком предстательной железы с закрытой и незакрытой эпицистостомой;
4. Установлена взаимосвязь между частотой лучевых осложнений и закрытием эпицистостомы.

### **Практическая значимость**

1. Определено место трансуретральной резекции предстательной железы и эпицистостомы в лечении больных раком предстательной железы;
2. Обоснована необходимость комплексного подхода в выборе лечебной тактики эпицистостомированных больных раком предстательной железы;
3. Установлена необходимость закрытия эпицистостомического свища путем проведения трансуретральной резекции до начала дистанционной лучевой терапии с целью снижения частоты лучевых осложнений и улучшения общей выживаемости.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Трансуретральная резекция предстательной железы является безопасным методом лечения инфравезикальной обструкции у больных раком предстательной железы;
2. Трансуретральная резекция предстательной железы достоверно уменьшает частоту развития лучевых осложнений у больных раком предстательной

железы;

3.Своевременное закрытие эпицистостомического свища достоверно уменьшает частоту лучевых осложнений у больных раком предстательной железы.

### **Апробация и внедрение результатов исследования**

Результаты диссертационной работы доложены и обсуждены на I Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Инновации в здоровье нации» (Санкт-Петербург, 20 ноября 2013г.); Научно-практической конференции «Малоинвазивные технологии в урологии» (Украина, г. Яремче, 12-14 февраля 2014г.); Санкт-Петербургском научном обществе урологов им. С.П. Федорова (Санкт-Петербург, заседание №937, 17 февраля 2015 г.); III Конгрессе онкологов республики Узбекистан «Мультидисциплинарный подход в диагностике и лечении злокачественных новообразований» (Узбекистан, г. Ташкент, 14-16 мая 2015 г.).

По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ, из них 3 работы в рецензируемых журналах, рекомендуемых ВАК для публикаций основных результатов диссертационных исследований.

Полученные результаты внедрены в практическую деятельность ФГБУ Российский научный центр радиологии и хирургических технологий Министерства здравоохранения РФ.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 103 страницах машинописного текста. Состоит из введения, 4 глав (обзор литературы, описание материалов и методов исследования, результаты собственных исследований, обсуждение результатов), выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Диссертация содержит 20 рисунков и 19 таблиц. Список использованной литературы включает 73 публикации отечественных и 80 публикаций зарубежных авторов.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы**

Материал диссертационного исследования составили результаты лечения 174 больных РПЖ. Все пациенты наблюдались и проходили лечение

в ФГБУ РНЦРХТ Минздрава России с февраля 1998 по январь 2014 года. Больные РПЖ были разделены на две группы с учетом факта закрытия эпицистостомического свища до начала проведения дистанционной лучевой терапии (ДЛТ). Критериями включения в группы являлись: гистологически верифицированный диагноз аденокарциномы ПЖ; данные обследований, направленных на определение стадии опухолевого процесса; наличие в анамнезе острой (ОЗМ) или хронической (ХЗМ) задержки мочи; наличие в анамнезе установленной ранее ЭЦС по поводу ОЗМ или ХЗМ; проведение в качестве лечения РПЖ комбинированной гормонолучевой терапии; проведение в качестве лечения ИВО гормонального или оперативного (ТУР ПЖ) метода лечения; цензурированный исход (умер, жив).

Дизайн исследования подразумевал наличие двух групп больных. Всем пациентам в связи с наличием ИВО была установлена ЭЦС. Пациенты, которым эпицистостомический свищ был закрыт до начала проведения ДЛТ, были включены в группу I. Далее эти пациенты были разделены на две подгруппы. В подгруппу IA были включены пациенты, которым с целью купирования ИВО не позже, чем за три месяца до проведения ДЛТ была выполнена ТУР ПЖ. В подгруппу IB были включены пациенты, которые с целью купирования ИВО получали ГТ в режиме максимальной андрогенной блокады (МАБ) с альфа-адреноблокаторами. В группу II были включены пациенты, которые также получали ГТ, но эпицистостомический свищ им не был закрыт до начала проведения ДЛТ (рисунок 1).

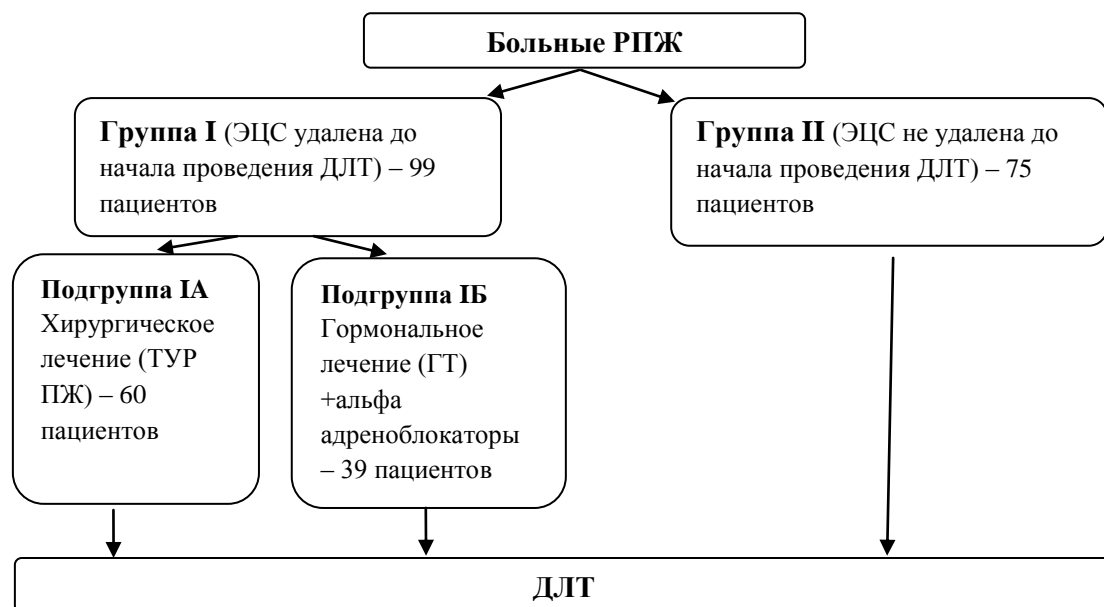


Рисунок 1 - Дизайн исследования.

Средний возраст пациентов, включенных в исследование, составил  $66,9 \pm 7,3$  лет (от 46,8 до 86,0 лет).

Распределение больных РПЖ в зависимости от распространенности опухолевого процесса обеих групп представлено в таблице 1.

Таблица 1 - Распределение больных РПЖ с учетом распространенности опухолевого процесса.

Группы больных	Локализованный РПЖ		Местно-распространенный РПЖ		Метастатический РПЖ	
	n	%	N	%	n	%
I группа	30	17,2	34	19,5	35	20,1
IA группа	19	10,9	20	11,5	21	12,1
IB группа	11	6,3	14	8,0	14	8,0
II группа	19	10,9	20	11,5	36	20,7
Все больные РПЖ	49	28,2	54	31,0	71	40,8

Средний объем ПЖ всех пациентов исследовательской группы составил  $53,9 \pm 20,6$  (от 25 до 140 см<sup>3</sup>). Средний объем ПЖ для пациентов обеих групп на момент включения в исследование представлен в таблице 2.

Таблица 2 - Средний объем ПЖ у пациентов группы I и II

Показатель	Группы больных РПЖ		
	I группа		II группа
	Подгруппа IA	Подгруппа IB	
Объем предстательной железы, см <sup>3</sup>	56,7 $\pm$ 23,7 (от 25 до 140)		50,3 $\pm$ 15,0 (от 25 до 107)
	53,8 $\pm$ 23,9 (от 25 до 140)	60,8 $\pm$ 23,0 (от 25 до 117)	

Медиана исходного ПСА составила 26,6 нг/мл (13-56 нг/мл, от 5,4-2600 нг/мл). Среди эпицистостомированных больных чаще встречались пациенты с суммой баллов по шкале Глисон 7 и 8.

Всем пациентам, которые были включены в исследовательскую группу, была выполнена эпицистостомия по поводу наличия у пациентов ИВО. В основном, ЭЦС была установлена больным еще до постановки диагноза – РПЖ. При кратковременном отведении мочи выполняли троакарную эпицистостомию, при необходимости в длительной установке эпицистостомы проводили открытую операцию.

ТУР ПЖ была выполнена 60 пациентам. Все оперативные вмешательства были выполнены на медицинском оборудовании фирмы Karl Storz. Техника проведения ТУР ПЖ в основном сводилось к выполнению максимально возможного удаления ткани ПЖ в рамках анатомических характеристик опухоли - субтотальная ТУР ПЖ. Объем удаленной ткани ПЖ



варьировал от 15 до 120 гр. Весь послеоперационный материал подвергался гистологическому исследованию. У 54 пациентов (90% случаев) по данным гистологического исследования была выявлена аденокарцинома ПЖ.

ДЛТ проводилась на линейных ускорителях электронов с тормозным излучением с граничной энергией от 6 до 18 МэВ. ДЛТ была проведена всем пациентам и использовалась в комбинации с ГТ. Количество и размеры полей, разовая очаговая доза (РОД) и суммарная очаговая доза (СОД) выбирались в зависимости от стадии онкологического процесса. При локальном облучении в поле включали ПЖ и семенные пузырьки с РОД 3 Гр, СОД составляла 70-75 Гр. Локальному облучению подверглись 49 пациентов с локализованным РПЖ. При местно-распространенном РПЖ пациентам проводилась локорегионарная ЛТ. На первом этапе в поле облучения включали помимо органа «мишени» регионарные лимфатические узлы, РОД составляла 2 Гр, СОД 40-50 Гр. На втором этапе проводилось локальное облучение, СОД доводилась до 70-75 Гр. Локорегионарную ЛТ получили 54 пациента с местно-распространенными РПЖ. При метастатическом РПЖ с поражением костей таза пациентам на первом этапе проводили сегментарное облучение в РОД 2 Гр, СОД 24 Гр. Далее проводили локорегионарное и локальное облучение в соответствии с представленными выше режимами. Сегментарное облучение в нашем исследовании получил 71 пациент со стадией T1-4N0-1M1.

В качестве ГТ использовались различные аналоги гонадотропин-рилизинг-гормона (ГТРГ) и антиандрогенные препараты. Также части пациентов в качестве метода эндокринной терапии была выполнена двухсторонняя орхидэктомия в 43,7% случаев.

Динамическое наблюдение за больными РПЖ осуществлялось раз в 3 мес. в течение первого года, далее каждые полгода. По состоянию на 1 января 2014 года информация (жив, умер) имелась обо всех пациентах исследовательской группы. По последним имеющимся сведениям, были живы 97 из 174 (55,7%) больных включенных в исследование. Медиана наблюдения за больными составила 52,2 мес. (33,2 - 78,2 мес., от 12,8 мес. до 185,5 мес.), что позволило анализировать однолетнюю, трехлетнюю и пятилетнюю общую выживаемость.

Полученные данные в процессе исследования обрабатывались на ЭВМ типа IBM-PC с помощью программной системы Microsoft Excel for Windows и пакета прикладных программ Statistica v.10.0 и MedCalc 14.12.0 (США, 2014).

Для определения интервальных переменных, имеющих нормальное распределение, использовали среднее значение и стандартное отклонение, для определения порядковых и интервальных переменных, не имеющих нормальное распределение использовали медиану и межквартильный размах.

T-критерий Стьюдента использовался при нормальном распределении для оценки различий групп.

Метод построения таблиц сопряженности использовался для оценки

взаимосвязи качественных признаков (критерий Хи-квадрат Пирсона, при ожидаемой частоте признака меньше 5 - точный критерий Фишера, оценка риска).

Оценка выживаемости больных РПЖ являлась основным критерием оценки в исследовательской работе. Проводился анализ однолетней, трехлетней и пятилетней общей выживаемости. Рассчитывалась выживаемость с момента установки диагноза до даты последнего наблюдения или смерти больного от любой причины.

Для оценки выживаемости больных РПЖ использовали метод множительных оценок Каплана-Мейера, для ее сравнения – log-rank тест.

Уровень значимости  $p < 0,05$  считали критерием статистической достоверности получаемых выводов.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

**Сравнительная характеристика больных РПЖ после закрытия эпицистостомического свища.** Среднее время от момента установки ЭЦС до её удаления у пациентов IA группы составило 6,3 мес. (от 6 дней до 30 мес.), а у пациентов IB группы 8,7 мес. (от 9 дней до 73 мес.).

При анализе результатов учитывался средний объем ПЖ, уровень ПСА, прогрессирование опухолевого процесса после удаления ЭЦС.

Сравнивая средние объемы ПЖ у пациентов IA группы после ТУР ПЖ и IB группы после ГТ можно сделать вывод, что проведение оперативного лечения позволяет значительно уменьшить объем ПЖ ( $p < 0,05$ ) (таблица 3).

Таблица 3 – Сравнение средних объемов ПЖ у пациентов группы IA и IB

	Объем предстательной железы, см <sup>3</sup> до закрытия ЭЦС	Объем предстательной железы, см <sup>3</sup> после закрытия ЭЦС	p
IA группа	53,8±23,9 (от 25 до 140)	15,6±4,4 (от 10 до 28)	$p < 0,05^*$
IB группа	60,8±23,0 (от 25,0 до 117,0)	48,9± 18,6 (от 25,0 до 98,0)	$p > 0,05^*$

\* t-критерий Стьюдента

Также у пациентов IA и IB групп был проведен мониторинг уровня ПСА. При сравнении результатов уровень ПСА достоверно снижался как при проведении только лишь ГТ, так и после ТУР ПЖ ( $p < 0,05$ ) (таблица 4).

Таблица 4 - Сравнение уровня ПСА у пациентов группы IA и IB

	Уровень ПСА до закрытия ЭЦС	Уровень ПСА после закрытия ЭЦС	p
IA группа	50,6±38,8 (от 5,4 до 548,1)	8,5±6,8 (от 1,9 до 20,5)	p<0,05*
IB группа	59,0±31,0 (от 5,5 до 604,0)	10,3±7,9 (от 2,5 до 50,6)	p<0,05*

\* t-критерий Стьюдента

Медиана наблюдения за пациентами, которым эпицистостомический свищ был закрыт составила 50,6 мес. (33,8-72,4).

Отдаленные метастазы были выявлены у 7 (11,7%) больных IA группы и у 5 (12,8%) больных IB группы. Для оценки взаимосвязи качественных признаков использовался критерий Хи-квадрат Пирсона. Достоверного различия между группами пациентов не было (p>0,05).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что проведение ТУР ПЖ позволяет в более ранние сроки переходить к выполнению ДЛТ, а также не приводит к прогрессированию заболевания.

**Результаты общей выживаемости больных РПЖ, перенесших ТУР ПЖ с целью закрытия эпицистостомического свища перед ДЛТ.**

Основным критерием оценки в исследовательской группе являлись результаты общей выживаемости больных.

Для оценки общей выживаемости больных РПЖ после проведения ТУР ПЖ были отобраны 99 пациентов, которым удалось закрыть эпицистостомический свищ (I группа). Части пациентов была выполнена ТУР ПЖ (IA группа) – 60 больных, 39 пациентам удалить ЭЦС удалось только лишь с помощью проведения ГТ в комбинации с альфа-адреноблокаторами (IB группа).

Медиана наблюдения за пациентами составила 50,6 (33,8-72,4) мес., минимальный срок наблюдения составил 14,6 мес., максимальный – 185,5 мес. Всего за время наблюдения умерло 29 больных (29,3%), из них 16 больных (26,7%) IA группы и 13 пациентов (33,3%) IB группы.

Минимальный временной промежуток до смерти пациента составил 14,6 мес., максимальный – 185,5 мес.

Достоверного различия в группах в зависимости от стадии РПЖ не было (p>0,05). Средний возраст больных был одинаков в обеих группах, достоверного различия не было (p>0,05). В исследовательской группе пациенты были сопоставимы по проведенной комбинированной терапии (p>0,05).

Анализ выживаемости показал, что у пациентов IA группы продолжительность жизни была достоверно выше, чем у пациентов IB группы (113,0 мес. относительно 105,5 мес.) (p<0,05). Медиана общей выживаемости больных равнялась 109,6 мес. (95%ДИ 75,7-132,5 мес.) (таблица 5, рисунок 2).

Таблица 5 – Медиана выживаемости больных РПЖ IA и IB групп

Группы больных	абс.	%	Медиана выживаемости, мес.
IA	60	60,6	116,1
IB	39	39,4	не достигла медианы
ВСЕГО	99	100	109,6 p log rank < 0,005

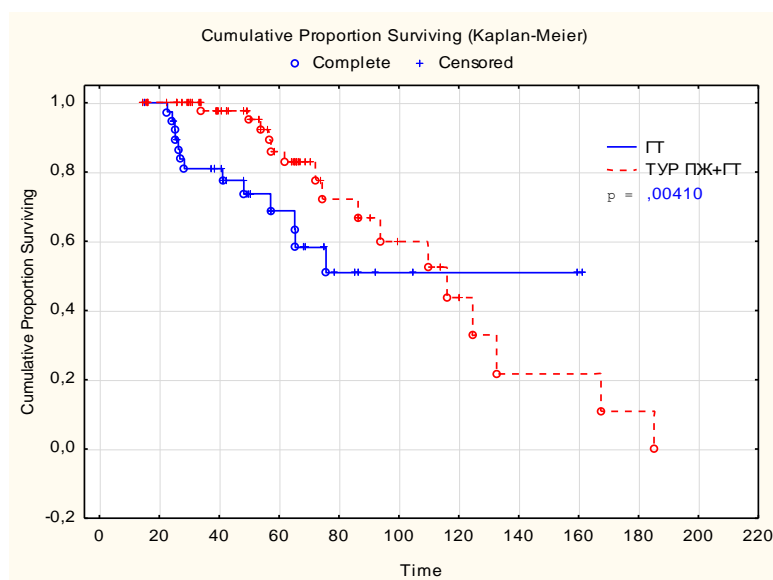


Рисунок 2 - Выживаемость больных РПЖ с учетом выбранного метода закрытия ЭЦС.

Однолетняя общая выживаемость пациентов IA группы, включенных в исследование, составила 100%, 3-летняя выживаемость –  $97,8 \pm 2,1\%$ , 5-летняя выживаемость составила  $82,9 \pm 6,4\%$ .

Показатели однолетней, 3-летней и 5-летней выживаемости в группе IB составили 100%,  $77,6 \pm 7,0\%$  и  $68,8 \pm 8,6\%$  соответственно. Сравнивая результаты выживаемости в обеих группах мы можем сделать вывод, что общая выживаемость была достоверно выше в IA группе.

**Результаты анализа частоты лучевых осложнений у больных РПЖ в зависимости от способа закрытия эпицистостомического свища.** Для оценки частоты лучевых осложнений, возникающих после проведения гормонолучевой терапии у эпицистостомированных больных РПЖ, перенесших ТУР ПЖ были выбраны IA и IB группы. Группы пациентов были сопоставимы по степени распространенности опухолевого поражения ( $p > 0,05$ ). Средний возраст больных был одинаков в обеих группах, достоверного различия не было ( $p > 0,05$ ). Также пациенты были сопоставимы по проведенной им гормонолучевой терапии ( $p > 0,05$ ).

Был проведен сравнительный однофакторный анализ частоты развития лучевых осложнений в исследовательских группах. Лучевые осложнения были разделены в зависимости от времени их появления. К ранним были

отнесены осложнения, которые возникали до 90 дней после проведения ДЛТ. Осложнения, которые возникали после 90 дней, относили к поздним лучевым осложнениям (таблица 6, таблица 8).

Таблица 6 - Частота ранних лучевых осложнений у больных РПЖ в IA и IB группах

Ранние лучевые осложнения	Больные РПЖ				P
	IA группа n=60		IB группа n=39		
	абс.	%	абс.	%	
ОЗМ	0	0	4	10,2	p<0,05*
ХЗМ	0	0	2	5,1	p>0,05*
Наложение ЭЦС	0	0	2	5,1	p>0,05*
Лучевой цистит	2	3,3	5	12,8	p>0,05*
Лучевой ректит	1	1,6	3	7,7	p>0,05*
Лучевой дерматит	3	5,0	3	7,7	p>0,05*
Всего	6	10,0	19	48,7	p<0,05**

\* точный критерий Фишера; \*\*Хи-квадрат Пирсона

Ранние лучевые осложнения встречались чаще, чем поздние - 25 случаев (25,2%) относительно 18 случаев (18,1%).

У пациентов IA группы среди ранних лучевых осложнений чаще всего наблюдался лучевой дерматит – в 5,0 % случаев. У пациентов IB группы – лучевой цистит - в 12,8 % случаев. ОЗМ не возникла ни у одного из пациентов, которым ЭЦС была закрыта при помощи ТУР ПЖ (p<0,05).

Также из таблицы 12 видно, что в группе IB достоверно чаще встречались ранние лучевые осложнения (p<0,05).

Риск развития ранних лучевых осложнений после проведения ТУР ПЖ с целью удаления ЭЦС был ниже в 4,8 раза (95%ДИ 2,1-11,1), чем у пациентов, которым эпицистостомический свищ закрывался консервативным методом. Отношение шансов составляет 8,5 (95%ДИ 3,0-24,5). Риск развития ОЗМ у больных РПЖ, которым ЭЦС закрывалась консервативно до начала проведения ДЛТ, увеличивался в 13,7 раз (95%ДИ 0,7 -248,0). Отношение шансов составляет 15,3 (95%ДИ 0,8-293,3) (таблица 7).

Таблица 7 - Отношение шансов и относительный риск развития ранних лучевых осложнений у больных РПЖ в IA и IB группах

Лучевые осложнения	IA группа (n=60)	IB группа (n=39)	ОР (95%ДИ)	ОШ (95%ДИ)	P
ОЗМ	0 (0%)	4 (10,2%)	13,7 (0,7-248,0)	15,3 (0,8-293,3)	<0,05
Все осложнения	6 (10,0%)	19 (48,7%)	4,8 (2,1-11,1)	8,5 (3,0-24,5)	0,0001

ОР – относительный риск; ОШ – отношение шансов; 95% ДИ – 95% доверительный интервал

Среди поздних лучевых осложнений у пациентов IA группы чаще встречались такие осложнения, как лучевой цистит – в 5,0% случаев и лучевой ректит – также в 5,0% случаев. У пациентов IB группы чаще наблюдался лучевой цистит – в 10,2% случаев. Достоверного различия в группах не было ( $p>0,05$ ) (таблица 8).

Поздние лучевые осложнения достоверно чаще встречались у пациентов IB группа, чем в IA группе (28,2% относительно 11,6%) ( $p<0,05$ ) (таблица 8).

Таблица 8 - Частота поздних лучевых осложнений у больных РПЖ в IA и IB группах

Поздние лучевые осложнения	Больные РПЖ				P*
	IA группа n=60		IB группа n=39		
	абс.	%	абс.	%	
ОЗМ	0	0	1	2,6	$p>0,05^*$
ХЗМ	1	1,6	2	5,1	$p>0,05^*$
Наложение ЭЦС	0	0	1	2,6	$p>0,05^*$
Лучевой цистит	3	5,0	4	10,2	$p>0,05^*$
Лучевой ректит	3	5,0	2	5,1	$p>0,05^*$
Микроцистис	0	0	1	2,6	$p>0,05^*$
Всего	7	11,6	11	28,2	$p<0,05^{**}$

\* точный критерий Фишера; \*\*Хи-квадрат Пирсона

Риск развития поздних лучевых осложнений после проведения ТУР ПЖ с целью удаления ЭЦС был ниже в 2,4 раза (95%ДИ 1,0-5,7), чем у пациентов, которым эпицистостомический свищ закрывался консервативным методом. Отношение шансов составляет 3,0 (95%ДИ 1,0-8,5) ( $p<0,05$ ).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что закрытие эпицистостомического свища перед ДЛТ при помощи проведения ТУР ПЖ достоверно снижает количество лучевых осложнений, как ранних, так и поздних. Проведение ТУР ПЖ помогает избежать на ранних сроках после проведения ДЛТ такого осложнения, как ОЗМ ( $p<0,05$ ) (таблица 6, таблица 8).

**Результаты общей выживаемости больных РПЖ, получавших гормонолучевую терапию, в зависимости от факта закрытия эпицистостомического свища.** Основным критерием оценки в исследовательской группе являлись результаты общей выживаемости больных.

Для оценки общей выживаемости больных РПЖ, получавших гормонолучевую терапию, в зависимости от факта закрытия эпицистостомического свища были отобраны 174 пациента. Одной группе пациентов удалось закрыть эпицистостомический свищ (I группа) путем выполнения ТУР ПЖ (IA группа) – 60 больных или проведения гормональной терапии в комбинации с альфа-адреноблокаторами (IB группа) – 39 пациентов. Другой группе эпицистостомический свищ закрыть не удалось – 75 больных РПЖ (II группа).

Медиана наблюдения за пациентами составила 86,5 (33,2-78,2) мес., минимальный срок наблюдения составил 12,8 мес., максимальный – 185,5 мес. Всего за время наблюдения умерло 77 больных (44,2%). Минимальный временной промежуток до смерти пациента составил 12,8 мес., максимальный – 185,5 мес.

Отдаленные метастазы были выявлены у 12 (12,1%) больных I группы и у 20 (26,7%) больных II группы, достоверного различия в группах не наблюдалось ( $p>0,05$ ).

Достоверного различия в группах в зависимости от стадии РПЖ не было ( $p>0,05$ ). Средний возраст больных был одинаков в обеих группах, достоверного различия не было ( $p>0,05$ ). Также пациенты обеих групп были сопоставимы по проведенной им комбинированной терапии ( $p>0,05$ ).

Медиана наблюдения за пациентами I группы составила 109,6 мес., а за II группой – 78,0 мес. ( $p<0,002$ ) (таблица 9).

Анализ выживаемости показал, что продолжительность жизни была выше у пациентов, которым ЭЦС была удалена до начала проведения ДЛТ (109,6 мес. относительно 78,0 мес.) ( $p \log \text{rank} < 0,002$ ). Медиана общей выживаемости больных равнялась 86,5 мес. (95%ДИ 74,5-116,1 мес.) (рисунок 3).

Таблица 9 – Медиана выживаемости больных РПЖ с учетом факта закрытия эпицистостомического свища

Группы больных	абс.	%	Медиана выживаемости, мес.
I	99	56,9	109,6
II	75	43,1	78,0
ВСЕГО	174	100	86,5 $p \log \text{rank} < 0,002$

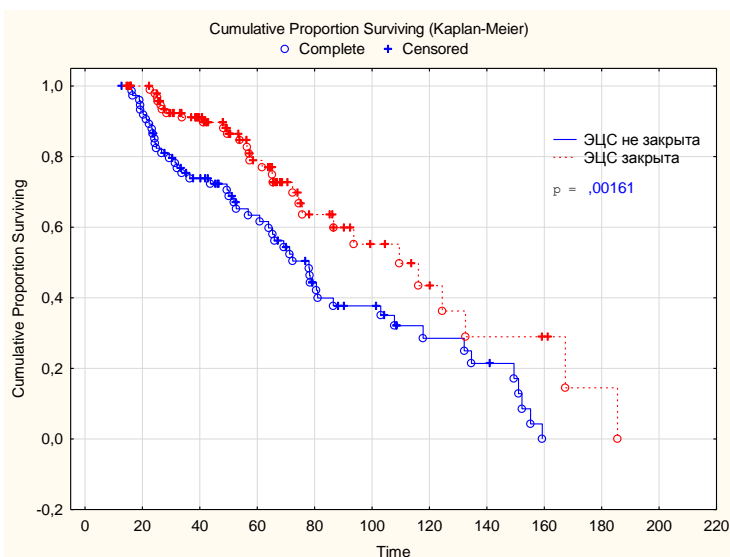


Рисунок 3 - Выживаемость больных РПЖ с учетом факта закрытия эпицистостомического свища.

Однолетняя общая выживаемость пациентов I группы, включенных в исследование, составила 100%, 3-летняя выживаемость –  $91,1 \pm 3,0\%$ , 5-летняя выживаемость составила  $77,0 \pm 5,2\%$ .

Показатели однолетней, 3-летней и 5-летней выживаемости во II группе составили  $98,6 \pm 1,3\%$ ,  $73,8 \pm 5,1\%$  и  $61,6 \pm 6,0\%$  соответственно. Сравнивая результаты в обеих группах, мы можем сделать вывод, что общая выживаемость была достоверно выше в I группе.

### **Результаты анализа частоты лучевых осложнений у больных РПЖ с закрытой и функционирующей ЭЦС, получивших комбинированное гормонолучевое лечение**

Для сравнения частоты лучевых осложнений, возникающих у больных РПЖ с закрытой и функционирующей ЭЦС, были отобраны пациенты I и II групп. Группы пациентов были сопоставимы по степени распространенности опухолевого поражения ( $p > 0,05$ ). Средний возраст больных был одинаков в обеих группах, достоверного различия не было ( $p > 0,05$ ) (табл. 15). Также пациенты обеих групп были сопоставимы по проведенной им гормонолучевой терапии ( $p > 0,05$ ).

Был проведен сравнительный однофакторный анализ частоты развития лучевых осложнений в исследовательских группах. Лучевые осложнения были разделены на ранние и поздние, в зависимости от времени появления симптомов (таблица 10, 12).



Таблица 10 – Частота ранних лучевых осложнений у больных РПЖ в I и II группах

Ранние лучевые осложнения	Больные РПЖ				Р
	I группа n=99		II группа n=75		
	абс.	%	абс.	%	
ОЗМ	4	4,0	0	0	p>0,05*
ХЗМ	2	2,0	0	0	p>0,05*
Наложение ЭЦС	2	2,0	0	0	p>0,05*
Лучевой цистит	7	7,1	13	17,3	p<0,05**
Лучевой ректит	4	4,0	9	12,0	p<0,05**
Лучевой дерматит	6	6,1	12	16,0	p<0,05**
Всего	25	25,2	34	45,3	p<0,05**

\* точный критерий Фишера; \*\*Хи-квадрат Пирсона

Ранние лучевые осложнения в обеих группах встречались чаще - 59 случаев (33,9%), чем поздние - 38 случаев (21,8%).

Среди ранних лучевых осложнений у пациентов I группы чаще всего встречался лучевой цистит (в 7,1% случаев). У пациентов II группы также преобладал лучевой цистит (в 17,3% случаев).

У пациентов II группы достоверно чаще наблюдались лучевые осложнения, которые были связаны с проведением ДЛТ на фоне установленного эпицистостомического свища. К таким осложнениям относятся лучевой цистит, ректит и дерматит. В I группе пациентов лучевой цистит встречался в 7,1% случаев, а во II группе в 17,3% случаев (p<0,05). Лучевой ректит в I группе больных наблюдался в 4,0% случаев, а во II группе в 12,0% случаев (p<0,05). Лучевой дерматит в I группе встречался в 6,1% случаев, а во II группе 16,0% случаев (p<0,05) (таблица 10).

Также из таблицы 10 видно, что достоверно чаще встречались ранние лучевые осложнения у пациентов II группы (p<0,05).

Риск развития ранних лучевых осложнений после удаления ЭЦС был ниже в 1,7 раза (95%ДИ 1,2-2,7), чем у пациентов, которым проводили ДЛТ на фоне функционирующей ЭЦС. Отношение шансов составляет 2,4 (95%ДИ 1,3-4,6). Риск развития лучевого цистита у пациентов II группы увеличивался в 2,4 раза (95%ДИ 1,0-5,8) по сравнению с пациентами, которым удалось закрыть эпицистостомический свищ до ДЛТ. Отношение шансов составляет 2,7 (95%ДИ 1,0-7,2). Риск развития лучевого ректита у пациентов, получающих ДЛТ на фоне функционирующей ЭЦС увеличивался в 2,9 раза (95%ДИ 0,9-9,2). Отношение шансов составляет 3,2 (95%ДИ 0,9-10,9). Риск развития лучевого дерматита у пациентов II группы увеличивается в 2,6 раза

(95%ДИ 1,0-6,7) по сравнению с пациентами, которые получают ДЛТ на фоне удаленной ЭЦС. Отношение шансов составляет 2,9 (95%ДИ 1,0-8,2) (таблица 11).

Таблица 11 – Отношение шансов и относительный риск развития ранних лучевых осложнений у больных РПЖ в I и II группах

Лучевые осложнения	I группа (n=99)	II группа (n=75)	ОР (95%ДИ)	ОШ (95%ДИ)	P
Лучевой цистит	7 (7,1%)	13 (17,3%)	2,4 (1,0-5,8)	2,7 (1,0-7,2)	<0,05
Лучевой ректит	4 (4,0%)	9 (12,0%)	2,9 (0,9-9,2)	3,2 (0,9-10,9)	<0,05
Лучевой дерматит	6 (6,1%)	12 (16,0%)	2,6 (1,0-6,7)	2,9 (1,0-8,2)	0,03
Все осложнения	25 (25,2%)	34 (45,3%)	1,7 (1,2-2,7)	2,4 (1,3-4,6)	0,006

ОР – относительный риск; ОШ – отношение шансов; 95% ДИ – 95% доверительный интервал

Среди поздних лучевых осложнений у пациентов I группы чаще всего встречалось такое осложнение, как лучевой цистит – в 7,1% случаев. У пациентов II группы также самым частым осложнением был – лучевой цистит (12,6% случаев).

У пациентов II группы также среди лучевых осложнений не встречались – ОЗМ, ХЗМ и повторное наложение ЭЦС. Это связано с тем, что пациенты этой группы были, как до, так и после ДЛТ с наличием симптомов ИФО и наложенной ЭЦС. У пациентов II группы достоверно чаще встречалось развитие микроцистиса – 6,6% случаев относительно 1,0% случаев ( $p < 0,05$ ). Количество поздних лучевых осложнений было выше в группе II (26,6% относительно 18,2%), но достоверного различия не было ( $p > 0,05$ ) (таблица 12).

Таблица 12 - Частота поздних лучевых осложнений у больных РПЖ в I и II группах

Поздние лучевые осложнения	Больные РПЖ				P
	I группа n=99		II группа n=75		
	абс.	%	абс.	%	
ОЗМ	1	1,0	0	0	p>0,05*
ХЗМ	3	3,0	0	0	p>0,05*
Наложение ЭЦС	1	1,0	0	0	p>0,05*
Лучевой цистит	7	7,1	9	12,0	p>0,05**
Лучевой ректит	5	5,0	6	8,0	p>0,05**
Микроцистис	1	1,0	5	6,6	p<0,05**
Всего	18	18,2	20	26,6	p>0,05**

\*точный критерий Фишера; \*\*Хи-квадрат Пирсона

Риск развития микроцистиса у больных РПЖ, которым не удалось закрыть эпицистостомический свищ до начала проведения ДЛТ, увеличивался в 6,6 раз (95%ДИ 0,8-55,3). Отношение шансов составляет 7,0 (95%ДИ 0,8-61,2) (p<0,05).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что закрытие эпицистостомического свища перед началом проведения лучевой терапии достоверно снижает количество ранних лучевых осложнений (p<0,05). Также закрытие ЭЦС до начала ДЛТ достоверно снижает частоту лучевого цистита, ректита и дерматита на ранних сроках после ДЛТ (p<0,05), и предотвращает развитие микроцистиса (p<0,05) на более поздних сроках после проведения ДЛТ (таблица 10, таблица 12).

**Алгоритм лечения эпицистостомированных больных РПЖ.** На основании проведенного исследования нами был разработан алгоритм лечения эпицистостомированных больных РПЖ, который представлен на рисунке 4.

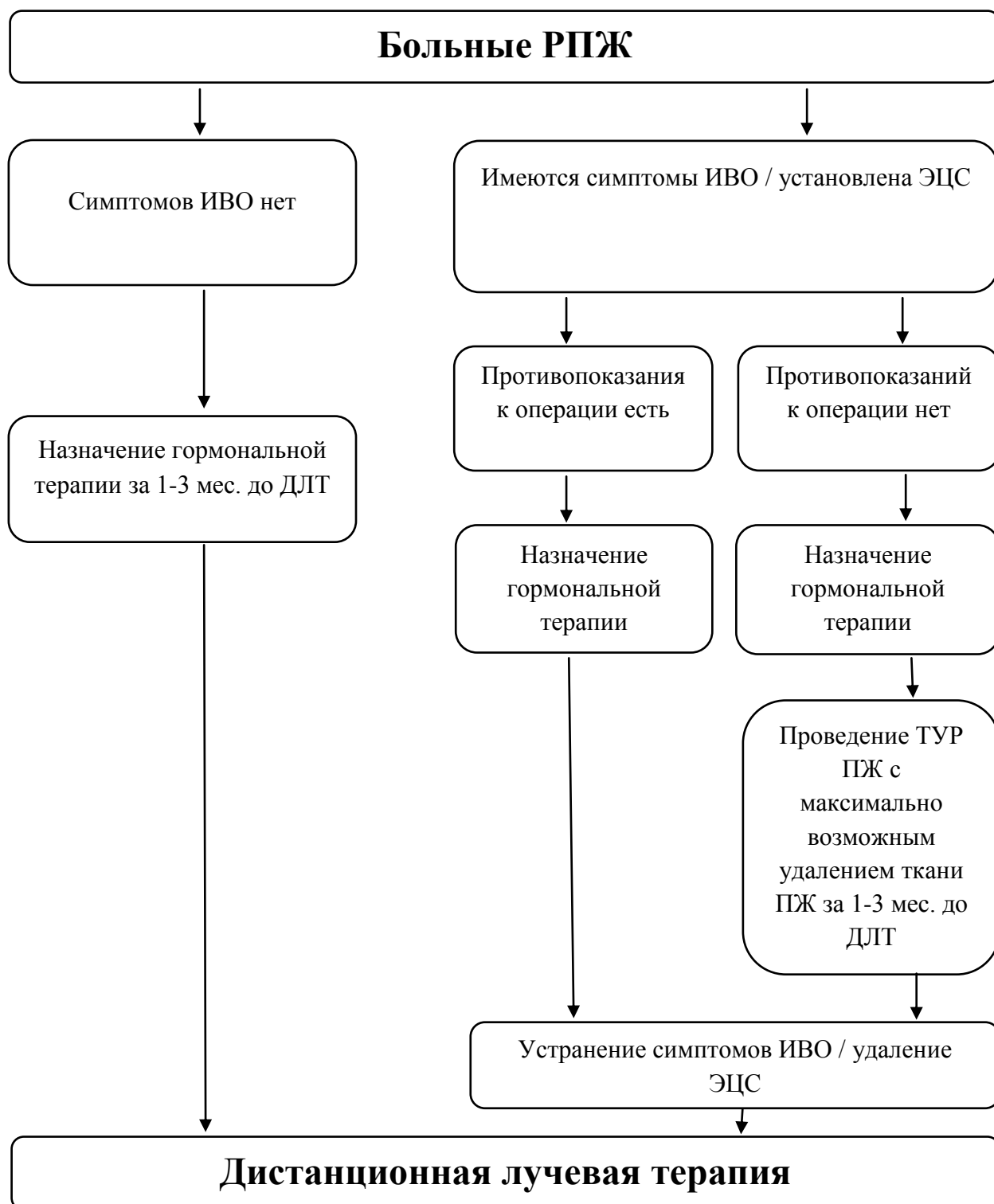


Рисунок 4 - Алгоритм лечения эпицистостомированных больных РПЖ.

Таким образом, резюмируя вышеизложенное, можно утверждать, что, если у больного нет противопоказаний к проведению оперативного вмешательства, то ТУР ПЖ является наиболее эффективным способом устранения ИВО, а также является безопасным методом лечения, способствует увеличению продолжительности жизни больных РПЖ и уменьшению возникновения, как ранних, так и поздних лучевых осложнений.

## ВЫВОДЫ

1. Проведение трансуретральной резекции предстательной железы перед дистанционной лучевой терапией у эпицистостомированных больных позволяет достоверно лучше устранить симптомы инфравезикальной обструкции за счет уменьшения объема предстательной железы ( $p < 0,05$ ), чем при назначении только гормональной терапии.

2. Трансуретральная резекция предстательной железы не оказывает негативного влияния на течение рака предстательной железы. Общая выживаемость больных, перенесших трансуретральную резекцию предстательной железы достоверно выше по сравнению с пациентами, которым проводилась только гормональная терапия ( $p \text{ log-rank} < 0,005$ ). Показатели 1-летней, 3-летней и 5-летней общей выживаемости после трансуретральной резекции предстательной железы составили 100%,  $97,8 \pm 2,1\%$  и  $82,9 \pm 6,4\%$ , соответственно, по сравнению с 100%,  $77,6 \pm 7,0\%$  и  $68,8 \pm 8,6\%$ , соответственно.

3. Частота развития лучевых осложнений после закрытия эпицистостомического свища при помощи трансуретральной резекции предстательной железы достоверно ниже, чем у пациентов, которым с целью удаления эпицистостомы была проведена только гормональная терапия. Риск развития ранних лучевых осложнений после проведения трансуретральной резекции предстательной железы с целью удаления эпицистостомы был ниже в 4,8 раза (95%ДИ 2,1-11,1) ( $p < 0,0001$ ), а риск развития поздних лучевых осложнений был ниже в 2,4 раза (95%ДИ 1,0-5,7) ( $p < 0,05$ ). Риск развития острой задержки мочи в раннем лучевом периоде у больных раком предстательной железы, которым эпицистостома закрывалась консервативно до начала проведения дистанционной лучевой терапии, увеличивался в 13,7 раз (95%ДИ 0,7 -248,0) ( $p < 0,05$ ).

4. Общая выживаемость больных раком предстательной железы, получивших гормонолучевую терапию достоверно возрастает, если дистанционная лучевая терапия проводится после закрытия эпицистостомического свища ( $p \text{ log-rank} < 0,002$ ). Показатели 1-летней, 3-летней и 5-летней общей выживаемости после закрытия эпицистостомы составили: 100%,  $91,1 \pm 3,0\%$  и  $77,0 \pm 5,2\%$  соответственно по сравнению с  $98,6 \pm 1,3\%$ ,  $73,8 \pm 5,1\%$  и  $61,6 \pm 6,0\%$  соответственно.

5. Частота лучевых осложнений у больных, которым дистанционная лучевая терапия проводилась на фоне функционирующей эпицистостомы была достоверно выше, чем у пациентов, которым эпицистостомический свищ был закрыт. Риск развития ранних лучевых осложнений после удаления эпицистостомы был ниже в 1,7 раза (95%ДИ 1,2-2,7) ( $p < 0,006$ ). Риск развития лучевого цистита в раннем лучевом периоде у больных с функционирующей эпицистостомой увеличивался в 2,4 раза (95%ДИ 1,0-5,8) ( $p < 0,05$ ), риск развития лучевого ректита увеличивался в 2,9 раза (95%ДИ 0,9-9,2) ( $p < 0,05$ ), риск развития лучевого дерматита увеличивается в 2,6 раза (95%ДИ 1,0-6,7) ( $p < 0,03$ ), а риск развития микроцистиса в позднем лучевом периоде увеличивался в 6,6 раз (95%ДИ 0,8-55,3) ( $p < 0,05$ ).

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Трансуретральная резекция предстательной железы должна проводиться всем пациентам, не имеющим противопоказаний к оперативному лечению с целью купирования симптомов инфравезикальной обструкции и закрытия эпицистостомического свища перед началом проведения дистанционной лучевой терапии.
2. Трансуретральную резекцию предстательной железы необходимо проводить в качестве циторедуктивной операции, при которой необходимо удалять максимально возможный объем предстательной железы.
3. Для профилактики развития лучевых осложнений необходимо закрывать эпицистостомический свищ при помощи проведения трансуретральной резекции предстательной железы.
4. Гормональная терапия может быть рекомендована как метод лечения инфравезикальной обструкции для пациентов, которые имеют абсолютные противопоказания к проведению трансуретральной резекции предстательной железы.

## **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Сидорова, С.А. Влияние закрытия эпицистостомы на выживаемость больных раком предстательной железы / С.А. Сидорова, М.И. Школьник, А.А. Лебединец, Г.М. Жаринов // Урологические ведомости. – 2015. – Т.5. - № 1. – С. 28.
2. Сидорова, С.А. Влияние характеристик опухолевого процесса на частоту возникновения острой задержки мочи у больных раком предстательной железы / С.А. Сидорова, Г.М. Жаринов, М.И. Школьник, О.А. Богомоллов // Научно-практическая конференция «Малоинвазивные технологии в урологии», Украина, г. Яремче, 12-14 февраля 2014 г. - С. 64-65.
3. Сидорова, С.А. Влияние закрытия эпицистостомы с целью восстановления мочеиспускания на выживаемость больных раком предстательной железы / С.А. Сидорова, М.И. Школьник, А.А. Лебединец, И.Ю. Лисицын, М.В. Харитонов, Г.М. Жаринов // III Конгресс онкологов республики Узбекистан «Мультидисциплинарный подход в диагностике и лечении злокачественных новообразований», Узбекистан, г. Ташкент, 14-16 мая 2015 г. - С. 16.
4. Сидорова, С.А. Клиническое и прогностическое значение эпицистостомии при гормональном и гормонолучевом лечении больных раком предстательной железы / С.А. Сидорова, М.И. Школьник, А.А. Лебединец, Г.М. Жаринов // Онкоурология. - 2015 - Т. XXI. - № 3. - С. 87-91.
5. Сидорова, С.А. Частота лучевых повреждений у больных раком предстательной железы, получивших комбинированное гормонолучевое лечение после закрытия эпицистостомы / С.А. Сидорова, М.И. Школьник, О.А. Богомоллов, Г.М. Жаринов // Ученые Записки СПбГМУ им. ак. И.П. Павлова. – 2015. - Т. XXII. - № 3. - С. 51-53.
6. Сидорова, С.А. Оценка выживаемости больных раком предстательной железы после проведения трансуретральной резекции предстательной железы / С.А. Сидорова, М.И. Школьник, О.А. Богомоллов, Г.М. Жаринов // Вопросы онкологии. – 2015. Т. 61. - № 6. – С. 982-985.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ГТ - гормональная терапия  
ГТРГ - гонадотропин-рилизинг-гормон  
ДЛТ - дистанционная лучевая терапия  
ИВО - инфравезикальная обструкция  
КТ - компьютерная томография  
МАБ - максимальная андрогенная блокада  
МРТ - магнитно-резонансная томография  
ОЗМ - острая задержка мочеиспускания  
ПЖ - предстательная железа  
ПСА - простатический специфический антиген  
РОД - разовая очаговая доза  
РПЖ - рак предстательной железы  
СОД - суммарная очаговая доза  
ТРУЗИ - трансректальное ультразвуковое исследование предстательной железы  
ТУР ПЖ - трансуретральная резекция предстательной железы  
ХЗМ - хроническая задержка мочеиспускания  
ЭЦС - эпицистостома