

© С. М. ПАСІЧНИК

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

## Оцінка впливу лікування пізніх стадій раку передміхурової залози на перебіг цукрового діабету II типу

S. M. PASICHNYK

Danylo Halytskyi Lviv National Medical University

### ASSESSING THE IMPACT OF THE TREATMENT OF ADVANCED STAGES OF PROSTATE CANCER IN THE COURSE OF DIABETES TYPE II

Метою даного дослідження було проведення оцінки впливу лікування пізніх стадій раку передміхурової залози (РПЗ) на перебіг цукрового діабету (ЦД) II типу. В роботі показано, що застосування максимальної андрогенної блокади (МАБ) у лікуванні пізніх стадій раку передміхурової залози (РПЗ) протягом шести місяців спостереження не впливає на прогресію цукрового діабету (ЦД) II типу. Знайдений ризик прогресії ЦД II типу у хворих на пізніх стадіях РПЗ із масою тіла 48–79 кг. Ризик прогресії ЦД II типу для хворих із масою тіла понад 80 кг є досить високим.

The aim of this study was to assess the impact of the treatment of advanced stages of prostate cancer (PC) in the course of diabetes mellitus (D) type II. It is shown that the use of maximal androgen blockade (MAB) in the treatment of late-stage PC within six months of observation has not affected the progression of diabetes (D) type II. It has been found the risk of progression of diabetes type II in patients with advanced stages of prostate cancer, weighing 48 – 79 kg. The risk of progression to diabetes type II patients weighing more than 80 kg is quite high.

**Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень та публікацій.** Досить часто в урологічній практиці зустрічаються хворі на пізніх стадіях раку передміхурової залози, ускладненого цукровим діабетом II типу. При цьому виді діабету інсулін виробляється в нормальних або навіть підвищених кількостях, однак порушується механізм взаємодії інсуліну з клітинами організму [1]. Головною причиною інсулінорезистентності є порушення функцій мембранних рецепторів інсуліну при ожирінні (основний фактор ризику, 80 % хворих на діабет мають надлишкову масу тіла) – рецептори стають нездатними взаємодіяти з гормоном через зміну їх структури або кількості. В цілому цей вид цукрового діабету уражає людей, старших 40 років [1, 2]. Лікування пізніх стадій раку передміхурової залози полягає у проведенні максимальної андрогенної блокади з метою блокування синтезу тестостерону – гормону, який стимулює ріст уражених пухлинним процесом клітин передміхурової залози [8].

Результати останніх досліджень показують, що при застосуванні максимальної андрогенної блокади в лікуванні пізніх стадій раку передміхурової залози в ряді випадків можна спостерігати підвищення

рівня цукру в крові пацієнтів та зростає ризик розвитку інсулінової резистентності [7]. З метою глибшого вивчення даного питання нами було заплановано дослідження [6, 9].

**Мета роботи:** оцінити вплив лікування пізніх стадій раку передміхурової залози (РПЗ) на перебіг цукрового діабету (ЦД) II типу.

**Матеріали і методи.** У дослідженні брали участь 87 хворих на РПЗ ( $T_3 - T_4$ ;  $N_x - N_0 - N_1$ ;  $M_x - M_1$ ;  $G_1 - G_3$ ), ускладнений цукровим діабетом II типу. У 19 (21,8 %) хворих на РПЗ із супутньою патологією ЦД II типу маса тіла складала від 48 до 79 кг (пацієнти першої групи). До другої групи ввійшли 68 (78,2 %) хворих, маса тіла яких становила від 80 до 123 кг.

Критерії оцінки лікування: прогресія ЦД II типу на тлі застосування МАБ.

Оцінку результатів досліджень проводили через 6 місяців, 1, 3 та 5 років від початку застосування МАБ.

Всі пацієнти проходили обстеження та лікування в клініці урології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького в

період з 2007 до 2013 року. Вік хворих складав від 45 до 70 років. Всім хворим застосовували стандартне лікування пізніх стадій РПЗ ( $T_3 - T_4$ ;  $N_x - N_0 - N_1$ ;  $M_x - M_1$ ;  $G_1 - G_3$ ), згідно з рекомендаціями МОЗ України та Європейської асоціації урологів. Лікування включало в себе проведення максимальної андрогенної блокади (МАБ). Першим етапом всім пацієнтам було проведено хірургічну кастрацію з подальшим призначенням нестероїдних антиандрогенних препаратів (фуцином, флутамід по 250 мг 3 рази на день).

Критерії оцінки лікування: 1) розвиток ЦД на тлі застосування максимальної андрогенної блокади (МАБ); 2) прогресія ЦД II типу на тлі застосування МАБ.

Оцінку результатів досліджень проводили через 6 місяців, 1, 3 та 5 років від початку застосування МАБ.

**Результати досліджень та їх обговорення.** Протягом періоду дослідження прогресію ЦД II

типу на тлі застосування МАБ у хворих на пізніх стадіях РПЗ спостерігали у пацієнтів I та II груп. Відповідно, протягом 6 місяців від початку проведення МАБ прогресію ЦД II не спостерігали в жодному випадку.

Через 1 рік від початку проведення лікування прогресію ЦД II типу було зафіксовано лише у чотирьох 4 (5,88 %) хворих II групи. На третій рік ЦД II типу прогресував у 1 (5,26 %) хворого I групи та в 11 (16,18 %) пацієнтів II групи. Через 5 років спостереження прогресія ЦД II типу була відмічена нами у 2 хворих (10,53 %) I групи та у 17 (25 %) пацієнтів II групи (табл. 1).

Загальна кількість хворих I та II груп, у яких спостерігали прогресію ЦД II типу на тлі застосування МАБ, становила 3 (15,79 %) та 32 (47,05 %) відповідно.

Будь-який результат, отриманий в результаті експерименту, згідно з теорією математичної статистики має свою помилку. Таку помилку мають і отримані нами відсотки.  $P\%: 15,79\%; 47,05\%; 6,56; 30,43.$

**Таблиця 1. Прогресія ЦД II типу у хворих на пізніх стадіях РПЗ на тлі застосування МАБ (термін спостереження 5 років)**

Період спостереження	Групи хворих	
	I група (n=19)	II група (n=68)
1 рік	–	4 (5,88 %)
3 роки	1 (5,26 %)	11 (16,18 %)
5 років	2 (10,53 %)	17 (25 %)
Загальна кількість хворих за 5 років	3 (15,79 %)	32 (47,05 %)

Середню квадратичну помилку  $\Omega$  кожного з наведених відсотків визначають за формулою [4]:

$$\Omega_p = \sqrt{\frac{p \times q}{n}}, \quad (1)$$

де  $n$  – обсяг вибірки (число хворих у групі;  $p$  – знайдена частка. Наприклад, похибка частки 0,1579 є такою:

$$\Omega_p = \sqrt{\frac{0,1579(1-0,1579)}{19}} = 0,0837 \quad (2)$$

При використанні формули (1) слід пам'ятати, що  $q=1-p$ .

На основі  $\Omega_p$  обчислюють граничну похибку частки  $p$  за формулою:

$$\Delta p = t_2 \times \Omega_p = t_2 \sqrt{\frac{p \times q}{n}}, \quad (3)$$

де  $t_2$  – квантиль закону Гауса, який обчислюють залежно від заданого рівня ризику  $\alpha$ , що при медичних дослідженнях, як правило, становить 5 % [5]. Якщо задано  $\alpha$ , то  $t_2$  знаходять за допомогою функції Лапласа:

$$\varphi(t_2) = \frac{1-0,05}{2} = 0,47500. \quad (4)$$

За значенням половинної ймовірності 0,47500 із таблиць функції Лапласа [3] знаходимо:  $t_2=1,96$ .

Обчислені значення середньої квадратичної похибки результату  $\Omega_p$  подано в таблиці 2. За закордонними канонами Хр називають Standart (Standart Deviation). В таблиці 2 також подані значення граничних похибок  $\Delta p$ , обчислені за формулою (3); 95 % довірчі інтервали для  $p$ . Якщо довірчий інтервал складає нуль (права і ліва сторона мають різні знаки), то це значить, що  $p\%$  перебуває нижче рівня нез'ясованих нескінченних факторів, тобто значення  $p=15,79$  не свідчить про те, що є якийсь реальний ризик. Іншими словами,  $p=15,79\%$  менше його граничної похибки  $\Delta p=16,40\%$  – реальність ризику не доведена. Але вона може бути доведена при збільшенні  $n$  і лише в такому випадку. А поки що наявний матеріал не дає змоги зробити позитивний висновок про дійсну наявність знайденого ризику  $p=15,79\%$ .

**Таблиця 2. Розрахунок ризиків прогресії ЦД II типу у хворих на пізніх стадіях РПЗ, їх стандартів граничних похибок та інтервалів довіри**

№ групи	Обсяг вибірки (n)	Наявність ЦД II типу	Стан	Маса тіла (кг)	МАН					Стандартна $\Omega_p$	Гранична похибка $\Delta p$	95 % довірчий інтервал для значення p
					6 міс.	1 рік	3 роки	5 років	p %			
I	n=19	+	Прогресія	48–79	–	–	1 (5,26)	2 (10,53)	3 (15,79)	0,0837	0,1640	-0,006–0,3219
II	n=68	+		80–123	–	4 (5,88)	11 (16,18)	17 (25)	32 (47,05)	0,0605	0,1186	+0,352–0,589

**Висновки.** 1. Застосування МАН терміном 6 місяців у лікуванні пізніх стадій РПЗ не впливає на прогресію ЦД II типу.

2. Знайдений ризик прогресії ЦД II типу у хворих на пізніх стадіях РПЗ з масою тіла 48–79 кг не є значимим через малий обсяг вибірки. Гранична

похибка цього ризику  $\Delta p=16,40$  % більша від визначеного значення  $p=15,79$  %.

3. Ризик прогресії ЦД II типу для хворих з масою тіла понад 80 кг є досить високим і складає 47,05 % при значенні 95 % довірчого інтервалу для цієї величини в межах 35,2–58,9 %.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Attard G. Steroid hormone receptors in prostate cancer: a hard habit to break? / G. Attard, C. S. Cooper, J. S. de Bono // *Cancer Cell*. – 2009. – Vol. 16(6). – P. 458–462.
- Castration-resistant prostate cancer: from new pathophysiology to new treatment targets / K. N. Chi, A. Bjartell, D. Dearnaley [et al.] // *Eur. Urol.* – 2009. – Oct; 56 (4). – P. 594–605.
- Jun J. A. Fundamentals of Mathematical Physics statystykyu trained and physical rehabilitation / J. A. Jun. – *Exactly*: Tethys, 2010. – 88 p.
- Erin A. Theory of Statistics: Workshop / A. Erin, Z. O. Palyan. – K.: Society “Knowledge” flat co, 1947. – 325 p.
- Hubler EV Vichyslytelnie methods of analysis and raspoznavanyya patolohycheskyh protsesov / E. V. Hubler / L.: Medicine. 1978. – 296 p.
- Economic burden of cancer across the European Union: a population-based cost analysis / R. Luengo-Fernandez, J. Leal, A. Gray [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2013. – Vol. 14(12). – P. 1165–1174.
- Mardilovich K. Expression and function of the insulin receptor substrate proteins in cancer / K. Mardilovich, S. L. Pankratz, L. Shaw // *Cell Commun Signal.* – 2009. – Vol. 7. – P. 14.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) clinical practice guidelines in Oncology. Prostate Cancer, version 1.2014. NCCN.org [Access date March 2014].
- Vozianov S. Prostate cancer / S. Vozianov. – K., 1994. – 87 p.

Отримано 29.01.15