

© 2013 Р.З. Хаметов, В.А. Соловов, Я.С. Матяш, Д.В. Фесенко, Л.В. Шаплыгин

ЛЕЧЕНИЕ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ АБЛЯЦИЕЙ ГОРМОНОРЕЗИСТЕНТНОГО ЛОКАЛИЗОВАННОГО И МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В статье представлено исследование по оценке клинической эффективности лечения гормонорезистентного локализованного и местно-распространенного рака предстательной железы методом ультразвуковой абляции. Экспериментально доказано, что ультразвуковая абляция является безопасным и малоинвазивным методом лечения, эффективность которого подтверждается в 90 %.

Ключевые слова: гормонорезистентный рак, предстательная железа, ультразвуковая абляция.

Введение. Рак предстательной железы (РПЖ) является наиболее распространенным в развитых странах злокачественным новообразованием у мужчин и второй причиной смерти от рака после рака легких [5]. В 2005 году РПЖ в структуре онкологической заболеваемости мужского населения России занял 4-е место (7,7%), уступив раку легкого, желудка и опухолям кожи. Сохранение значительного роста заболеваемости в период 2000-2005 гг. – 53,7% вывело РПЖ на первое ранговое место по величине прироста среди других злокачественных новообразований. При этом в 2005 году рак I-II стадии был выявлен в 36,6%, III – в 38,6%, IV – в 21,7% [1]. Радикальная простатэктомия (РПЭ) и дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) являются стандартом лечения для пациентов с локализованным РПЖ с предполагаемой продолжительностью жизни не менее 10 лет [5]. Однако в России только около 35% пациентов являются кандидатами для оперативного лечения в связи с сопутствующей патологией, возрастом и стадией заболевания [2]. Большинству больных РПЖ назначают гормонотерапию (ГТ), с начальным ответом около 80%. Эффективность ГТ носит временный характер, и у всех пациентов в конечном итоге развивается гормонорезистентный рак предстательной железы (ГРРПЖ). Гормонорезистентность РПЖ определяется как увеличение уровня ПСА на фоне проведения андрогенной блокады и радиологических данных прогрессии на фоне кастрационного уровня тестостерона. ГРРПЖ считается неизлечимым, средняя продолжительность жизни пациентов составляет 12-18 месяцев [3]. Методы лечения ГРРПЖ, такие как гормональная терапия второй линии, химиотерапия, лечение митоксантроном и преднизолоном, продемонстрировали паллиативный эффект, но не привели к увеличению выживаемости пациентов [6]. Новые схемы лечения с доцетакселом и преднизолоном показали, как паллиативный эффект так и незначительное увеличение продолжительности жизни [7,8]. Исследования в этом направлении продолжаются. В течение последнего десятилетия были разработаны новые минимально инвазивные методы лечения рака предстательной железы, в том числе и ГРРПЖ - конформная лучевая терапия, брахитерапия, ультразвуковая абляция (HIFU) и криотерапия [12]. В связи с тем, что данных, описанных в литературе, посвященных оценке эффективности HIFU терапии при лечении ГРРПЖ, недостаточно, нами проведено настоящее исследование.

Цель исследования: оценить клиническую эффективность HIFU терапии при лечении гормонорезистентного рака предстательной железы.

Объекты и методы исследования. Исследование было одобрено этическим комитетом ГУЗ СОКОД. От всех больных было получено информированное согласие на проведение исследования. Триста сорок одному пациенту с ГРПЖ провели HIFU терапию с сентября 2007 по декабрь 2011 года в Самарском областном клиническом онкологическом диспансере. Критерии включения в исследование: пациенты, не являющиеся кандидатами для РПЭ и ДЛТ, с локализованным и местно-распространенным ГРПЖ. Медиана гормонотерапии до возникновения гормонорезистентности составила 20 (3-48) месяцев. Трехкратный рост ПСА на фоне проводимого лечения трактовался как развитие ГРПЖ в соответствии с критериями ASTRO [9]. Критерии исключения из исследования: пациенты с метастатическим РПЖ, прорастание опухоли в прямую кишку или отсутствие прямой кишки. Пациенты были разделены на 2 группы в соответствии с распространенностью и риском прогрессии: локализованный ГРПЖ, низкий риск – количество пациентов 237, Глисон ≤ 7 , стадия T1-2N0M0, возраст 69 (60-89) лет, ПСА перед HIFU 40,0 (5,8-92,9) нг/мл, среднее значение объема простаты - 39,3 (28-92) куб.см; местно-распространенный ГРПЖ, с высоким риском развития прогрессии – количество пациентов 104, Глисон ≤ 9 , стадия T2-3N0M0, возраст 72 (52-83) года, ПСА перед HIFU 30,3 (20,1-60) нг/мл, среднее значение объема простаты - 41,2 (25-198) куб.см. Лечение проводили под спинальной или эпидуральной анестезией. Процедура HIFU выполнялась на роботизированной системе Ablatherm® (EDAP, Лион, Франция). Среднее время наблюдения после ультразвуковой абляции составило 36 (3-52) месяцев. После лечения определяли уровень ПСА каждые 3 месяца, проводили МРТ и биопсию простаты в случае роста ПСА.

Результаты. 238 пациентам была выполнена трансуретральная резекция (ТУР) одновременно с процедурой HIFU; 69 ТУР была выполнена за месяц до HIFU терапии в связи с большим объемом простаты. 34 пациентам была выполнена только ультразвуковая абляция. Средний объем резецированной ткани простаты во время ТУР составил 30 (5-80) куб.см. Ультразвуковая абляция продолжалась 120 (60-245) минут. Среднее время госпитализации - 7 (2-19) дней. У пациентов, кому выполнялись ТУР+HIFU, катетер удаляли через 7 (3-21) дней. У пациентов, кому выполняли только процедуру HIFU, катетер удаляли через 14 (10 - 28) дней. Результаты уровня ПСА после HIFU терапии представлены в таблице 1.

Таблица 1

Динамика уровня ПСА после HIFU терапии

Группы пациентов ГРПЖ	Уровень ПСА через 12 мес., нг/мл	Уровень ПСА через 36 мес., нг/мл	Биохимический рецидив через 36 мес., %
Локализованный	0,04 (0-2,24)	0,2 (0,02-2,0)	4,5
Местно-распространенный	0,05 (0-48,4)	1,18 (0,04-7,45)	20

Через 12 месяцев наблюдения в группе с низким риском прогрессии медиана уровня ПСА составила 0,04 нг/мл; в группе с высоким риском прогрессии - 0,05 нг/мл. Через 36 месяцев после HIFU в группе с низким риском прогрессии значение медианы ПСА составило 0,2 нг/мл; в группе с высоким риском прогрессии - 1,18 нг/мл.

В течение первых месяцев после процедуры отмечались следующие побочные эффекты: недержание мочи I ст. – 18 (5,3%) пациентов, недержание мочи II ст. – 32 (9,4%) пациента. Недержание купировалось у всех пациентов в течение 3-6 месяцев на фоне проводимой консервативной терапии. У 33 (9,7%) пациентов в течение первых 12 месяцев после операции возникла стриктура простатического отдела уретры, что потребовало проведения ТУР. У 2 (0,6%) пациентов в течение 1 месяца после лечения развился ректоуретральный свищ, который потребовал наложение эпицистостомы и колостомы. Свищи закрылись самостоятельно в течение 6-12 месяцев.

Через 6 месяцев после лечения средний объем простаты составил 9,3 (2-18) куб.см. Объем был статистически значимо уменьшен по сравнению с начальным объемом ($p < 0,01$).

У 70 % пациентов отмечалось улучшение качества жизни по шкале IPSS, у 30% осталось без изменений.

Одним из значимых преимуществ HIFU терапии является возможность повторить лечение в случае продолженного роста опухоли или местного рецидива. 7 (2%) пациентам была проведена повторная HIFU терапия при возникновении местного рецидива.

Таким образом, наши наблюдения показали, что HIFU терапия была успешна у 90,9% пролеченных пациентов. Был проведен анализ безрецидивной выживаемости по Каплан-Мееру, который показал 95,5 % эффективность HIFU терапии в группе с низким риском прогрессии (локализованный РПЖ) и 80% в группе с высоким риском прогрессии (местно-распространенный РПЖ) (рис.1).

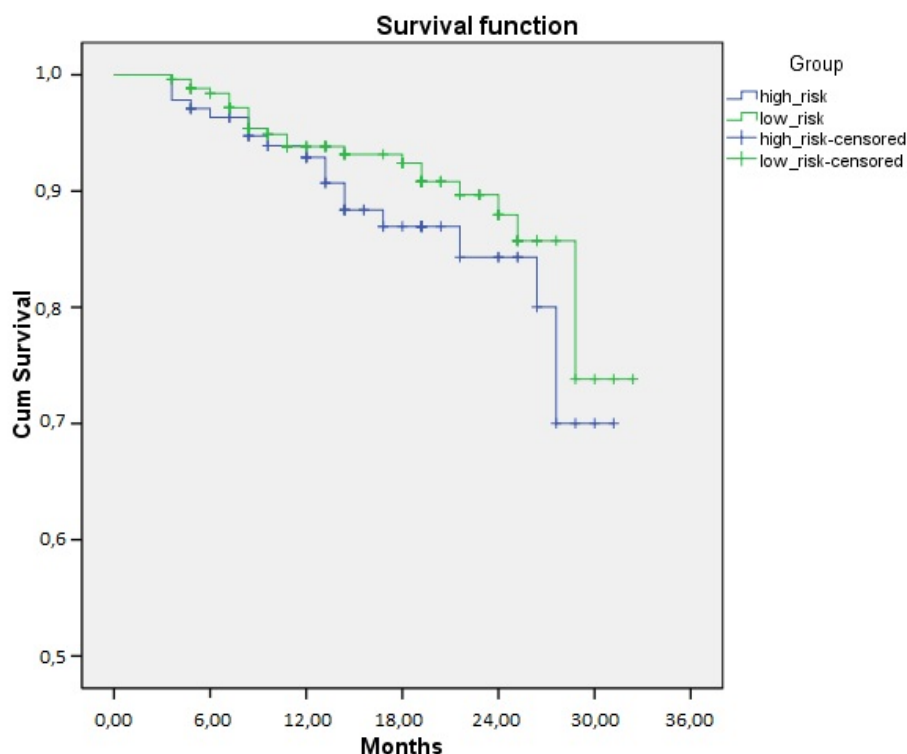


Рис. 1. Анализ безрецидивной выживаемости по Каплан-Майеру в соответствии с риском прогрессии в группах после лечения HIFU

Обсуждение. В России локализованный РПЖ, когда возможно радикальное лечение, выявляется только у 36,6% [1]. При этом у больных I-II стадии после проведения радикальной простатэктомии или лучевой терапии в 25-50% случаев развивается рецидив РПЖ [14]. Поэтому пациентам, не подходящим для хирургического или лучевого лечения, и с рецидивом РПЖ назначается гормональная абляция: билатеральная орхиэктомия или максимальная андрогеновая блокада. В настоящее время ни один из существующих антиандрогенных препаратов не превзошел результаты хирургической кастрации; показатели безрецидивной и общей выживаемости больных РПЖ остаются неизменными в течение нескольких десятилетий (12-24 и 24-36 месяцев соответственно) [15]. После начала гормонального лечения через 12-16 месяцев у 80-85% пациентов развивается ГРРПЖ. Гормональная терапия второй и третьей линий, химиотерапия эффективна только в 15-20% случаев и не приводит к значительному увеличению продолжительности жизни пациентов, обладая при этом существенными побочными эффектами [6, 7, 8].

Тактика и стратегия ведения пациентов с ГРРПЖ не разработаны, не существует клинически обоснованных рекомендаций. Публикации о фокальной терапии данной категории больных малочисленны, основаны на малом клиническом материале и имеют непродолжительный период наблюдений. На сегодняшний день опубликованы долгосрочные [11] и среднесрочные результаты [10, 12] HIFU терапии РПЖ. По данным европейского многоцентрового исследования, включавшего 559 пациентов с РПЖ группы низкого и умеренного риска, Thüroff и соавт. [12] сообщили об отрицательном результате биопсии после HIFU терапии у 87,2% из 288 пациентов с периодом наблюдения не менее 6 мес. Blana и соавт. оценили результаты HIFU у 146 пациентов со средним периодом наблюдения 22,5 мес. [11]. Средний дооперационный уровень ПСА составил 7,6 нг/мл, в то время как средний уровень ПСА через 3 мес. после терапии составил 0,07 нг/мл. У 93,4% из 137 больных, доступных для наблюдения, не обнаружено опухоли при биопсии зоны воздействия. В другом исследовании HIFU проводили 517 пациентам с локализованным или местно-распространенным РПЖ [13]. При медиане наблюдения пять лет безрецидивная выживаемость составила 72% для всех пациентов ($p < 0,0001$). В среднем, безрецидивная выживаемость зарубежных авторов составляет от 66 до 84% при сроке наблюдения от 5 до 14 лет.

В данном исследовании мы предприняли попытку оценить возможности HIFU терапии у пациентов ГРРПЖ. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что HIFU терапия ГРРПЖ клинически эффективна. Результаты лечения показали, что при 3-летнем наблюдении HIFU терапия была в целом успешна у 90,9% пациентов. Анализ безрецидивной выживаемости по Каплан-Мейеру показал 95,5 % эффективность HIFU терапии в группе с низким риском прогрессии (локализованный РПЖ) и 80% в группе с высоким риском прогрессии (местно-распространенный РПЖ). При этом отмечались умеренные краткосрочные побочные эффекты, однако у большинства пациентов улучшилось качество жизни. Тем не менее, наши исследования остаются незавершенными. Очевидно, что требуются более длительные наблюдения для оценки эффективности HIFU терапии у пациентов с ГРРПЖ.

Заключение. Ультразвуковая абляция является безопасным, малоинвазивным методом лечения локализованного и местно-распространенного гормонорезистентного рака предстательной железы, эффективным в 90% случаев, с умеренными временными побочными эффектами.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Давыдов М.И. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2005 г. / М.И. Давыдов, Е.М. Аксель // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2007. – Т.18, №2. – С.1-156.
2. Лопаткин Н.А. Рак предстательной железы / Н.А. Лопаткин [и др.]. – М.: НИИ урологии Минздрава РФ, 2002.
3. Носов А.К. Гормонорезистентный рак предстательной железы / А.К. Носов, Н.А. Воробьев // Практическая онкология. - 2008. – Т9. – №2. – С. 104-116.
4. Jemal A. et al. Gender Statistics, 2010. CA Cancer J. Clin, 2010, July 7.
5. Prostate Cancer Treatment Guidelines, v.2. 2010
6. Tannock IF, Osoba D, Stockler MR, et al. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points. J Clin Oncol 1996; 14:1756–64.
7. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. N Engl J Med 2004; 351:1513–20.
8. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al. on behalf of the tax 327 Investigators. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. N Engl J Med 2004; 351:1502–12.
9. ASTRO. Consensus Statement. Guidelines for PSA Following Radiation Therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997; 37: 1035-41.
10. Gelet A, Chapelon JY, Bouvier R, Rouvie're O, Lyonnet D, Dubernard JM Transrectal high intensity focused ultrasound for the treatment of localised prostate cancer: factors influencing the outcome. Eur Urol (2001) 40: 124–129.
11. Blana A, MuratFJ, Walter B, Thuroff S, Wieland WF, Chaussy C, et al. First analisys of the long-term result with High-intensity focused ultrasound with localised prostate cancer.Eur. Urol. 2008; 53: 1194 –201.
12. Thuroff S, Chaussy C, Vallancien G, et al. High-intensity focused ultrasound and localized prostate cancer: efficacy results from the European multicentric study. J Endourol 2003; 17 (8): 673-7.
13. Uchida T, Shoji S, Nakano M, Hongo S, Nitta M, Murota A, Nagata Y. Transrectal high-intensity focused ultrasound for the treatment of localized prostate cancer: eight-year experience. Int J Urol 2009. Nov; 16(11):881–6.
14. Djavan B., Moul J.W., Zlotta A. et al. PSA progression following radical prostatectomy and radiation therapy: new standards in the new Millennium // Eur Urol. – 2003. – Vol. 43, № 1. – P. 12-27.
15. Hellerstedt B.A., Pienta K.J. The current state of hormonal therapy for prostate cancer // C.A. Cancer J. Clin. – 2002. – Vol. 52. – P. 154-179.