

ТЕРМОРАДИОМОДИФИКАЦИЯ В МНОГОКОМПОНЕНТНОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А.В. Важенин, П.А. Карнаух

Челябинский ООД – клиническая база РНЦРР

МЗ и СР РФ, Южно-Уральский научный центр РАМН, Челябинск

Для повышения эффективности лучевого лечения рака предстательной железы предложена методика трансуретральной терморадимодификации. Установлено, что этот метод значительно улучшает результаты лечения в ближайшие сроки и повышает показатели выживаемости больных с I, II и III стадиями рака предстательной железы.

В течение ряда последних лет отмечен неуклонный рост заболеваемости раком предстательной железы как в нашей стране, так и за рубежом [1, 11, 16, 19]. Это касается как высокоразвитых стран, так и государств, находящихся на подъеме социально-экономического развития [1, 12, 14, 18].

Уже много лет рак предстательной железы является безоговорочным лидером среди онкологических заболеваний у мужчин в США и странах западной Европы [7]. В России рак предстательной железы по уровню заболеваемости в течение последних нескольких лет уверенно занимает четвертую позицию (Матвеев Б.П., 1999). По данным Челябинского областного канцер-регистра уровень заболеваемости раком предстательной железы неуклонно возрастает, и за последние 10 лет удвоился, а за 2005 год составил 25,0 на 100 000 мужского населения области.

Это объясняет актуальность поиска новых эффективных методов лечения этого грозного заболевания.

В связи с тем, что до 30 % всех злокачественных опухолей предстательной железы являются гормонорезистентными, а у остальных неизбежно развивается гормонорезистентность, лучевая терапия является одним из наиболее распространенных методов лечения рака предстательной железы на всех стадиях заболевания. Однако отмечена не достаточная ее эффективность [2, 5, 14]. В первую очередь это связано с морфологическими особенностями рака предстательной железы. Более чем в 95 % опухоль имеет строение аденокарциномы [1, 12]. Вместе с тем, известна высокая радиорезистентность аденогенных опухолей. Это связано с бессосудистой солидно-инфильтративной структурой аденокарциномы. Уменьшение кровотока по сравнению с нормальными тканями объясняет наличие большого количества гипоксических клеток в опухоли. Для гибели этих клеток необходимо подведение дозы в 2–3 раза больше, чем для нормально оксигенированных клеток. Однако известно, что увеличение дозы излучения приводит к поражению рядом расположенных органов [3, 6, 8]. Таким образом, необхо-

дим способ увеличения радиопоражаемости опухоли без увеличения дозы. Очевидным выходом из положения является увеличение кровотока в пораженном органе, что можно достичь его нагреванием [2, 4, 13]. Многими экспериментальными и клиническими исследованиями доказано, что нагревание опухоли совместно с лучевой терапией значительно повышает ее радиопоражаемость [9, 17, 20, 21]. Дополнительными терапевтическими факторами являются непосредственное разрушающее действие нагревания на опухолевые клетки и формированием в ткани белка термального шока, индуцирующего иммунные реакции [15].

Интерес исследователей к обсуждаемой проблеме хорошо демонстрирует большое количество созданных гипертермических систем, используемых для лечения заболеваний предстательной железы. Справедливости ради необходимо отметить, что в основном сферой приложения гипертермии – термотерапии являются неонкологические заболевания предстательной железы. Однако, ряд научных центров уже длительное время целенаправленно изучает возможности использования нагревания предстательной железы в качестве радиомодификатора [2, 9, 10, 13, 15].

Современные гипертермические системы отличаются как частотой поля (от 8 до 915 МГц), так и способом нагрева тканей (излучательный, индуктивный, емкостной). Для лечения заболеваний предстательной железы используются аппараты «Prostatron», «Urawave», «Prostcare», «Hypertherm Et-100», «Termex-2», «Uroterm», «Яхта-3», «Яхта-4», «Яхта-5» [12].

Перегрев смежных органов и тканей, возникающий при нагревании предстательной железы до 42–59°, является серьезным препятствием для проведения лечения. Методом борьбы с этим побочным эффектом является охлаждение прилежащих тканей или использование многополюсных излучателей, которые позволяют концентрировать энергию на заданной глубине. Этот принцип использован в разработанном в ЗАО «НИИИТ высокочастотные комплексы» г. Челябинска аппарате «Радиотерм».

Проблемы здравоохранения

В течение последних 6 лет в Челябинском ООД с целью радиомодификации используется этот аппарат. Он имеет антенну для трансуретрального нагревания, которое производится комбинированным способом, длинной волны 40,68 МГц, в течении 60 минут до температуры 43–47°, за 1 час до сеанса дистанционной гамма-терапии, 2–3 раза в неделю (всего 6–8 раз за время проведения курса лучевой терапии). На данную методику получен патент на изобретение № 2238776 от 27.10.04.

Проведен анализ результатов лечения 101 больного раком предстательной железы при различной распространенности опухолевого процесса. У всех пациентов диагноз морфологически верифицирован. 98 % имели аденокарциномы различной степени дифференцирования. Возраст больных колебался от 38 до 77 (средний $66,70 \pm 2,03$). По стадиям заболевания пациенты распределились следующим образом: с I стадией заболевания был 1 %, со II – 4,0 %, с III – 64,3 %, с IV – 30,7 %. В связи с небольшим количеством больных в I и II стадиях, статистически достоверно оценить результаты представилось возможным только у больных в III и IV стадиях. В связи с идентичными прогностическими и лечебно-тактическими особенностями, а также незначительным объемом наблюдения, больные с I и II стадией были объединены в одну группу. В связи с тем, что всего один пациент с отдаленным метастазом получил гормонотермолучевую терапию, сопоставлялись результаты больных с IV стадией без отдаленных метастазов. Таким образом сформированы группы сравнения: 1 – I и II стадии, 2 – III стадия, 3 – IV стадия без отдаленных метастазов.

Для определения места терморациомодификации в структуре лечебных методов, проведено сравнение эффективности этого варианта лечения с эффективностью гормонотерапии ($n = 206$), лучевой терапии ($n = 126$), сочетания этих видов лечения без терморациомодификации ($n = 247$).

Гормонотерапия заключалась в проведении максимальной андрогенной блокады, которая является обязательным видом данного варианта лечения в течение последних лет. Она заключается в сочетании хирургической или медикаментозной кастрации с приемом стероидных или нестероидных антиандрогенов. Наиболее часто применялись хирургическая кастрация в сочетании со стероидными антиандрогенами – адрукур-депо по 300 мг 1 раз в 2 недели. Несмотря на наличие побочного эффекта, характерного для всех стероидов, пациенты предпочитали этот препарат в связи с удобством приема. Не стероидные антиандрогены – флутамид, флуцином принимались ежедневно по 250 мг 3 раза. Вторая линия лечения проводилась эстрагенами. Наиболее часто применялся эстрадиурин – 160–320 мг 1 раз в 28 дней.

Медикаментозная кастрация осуществлялась агонистами гонадотропин-релизинг гормона: золадекс 3,6 мг, диферелин 3,75 мг, бусерелин-депо 3,75 мг 1 раз в 28 дней.

Лучевая терапия проводилась в виде дистанционной гамматерапии в динамическом или традиционном режиме сплит-курсом до суммарной общей дозы не менее 70 Гр.

Проведена оценка ближайших и отдаленных результатов методов лечения. В ближайшее сроки в качестве критерия оценки эффективности лечения выбран предложенный нами интегральный показатель «коэффициента эффективности лечения» (КЭЛ), который включает в себя оценку качества мочеиспускания по международной шкале IPSS, объем предстательной железы, объем остаточной мочи, уровень в крови общей фракции простатспецифического антигена. Измерение указанных показателей производили до лечения и через 6 месяцев с момента его начала. Величина КЭЛ зависит от совокупности изменения указанных показателей до и после лечения.

В результате оценки КЭЛ по группам было установлено, что при I–II стадиях заболевания ($n = 98$) наиболее эффективно сочетание лучевой лечения с гормональным на фоне терморациомодификации (рис. 1), ($p > 0,05$).

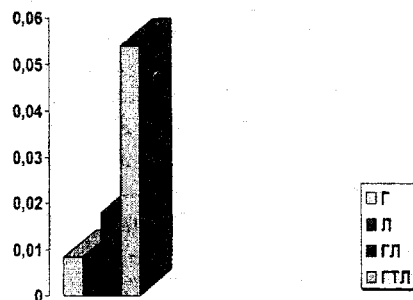


Рис. 1. Ближайшая эффективность методов лечения больных в I группе

Гормонолучевое лечение без терморациомодификации дает наилучшие результаты из оставшихся методов ($p < 0,05$). Гормональное лечение в монорежиме превосходит лучевое, однако, небольшой объем наблюдения не позволяет сделать статистически достоверных выводов.

При оценке ближайших результатов в самой большой группе больных – с III стадией заболевания ($n = 315$), статистически достоверно установлено, что сочетание гормонолучевого лечения с терморациомодификацией существенно превосходит все другие варианты лечения (рис. 2). Как и ожидалось, вторую позицию занимает сочетание методов без терморациомодификации, третью – лучевое лечение, и менее эффективно у данной группы пациентов гормонотерапия в монорежиме.

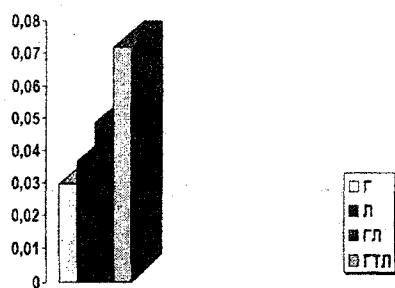


Рис. 2. Ближайшая эффективность методов лечения больных во II группе

Анализ результатов в 3 группе ($n = 151$) установил, что по-прежнему наилучшие ближайшие результаты имеет гормонотермолучевое лечение (рис. 3). Гормональное лечение в монорежиме уверенно занимает вторую позицию, опережая гормонолучевую и лучевую терапию.

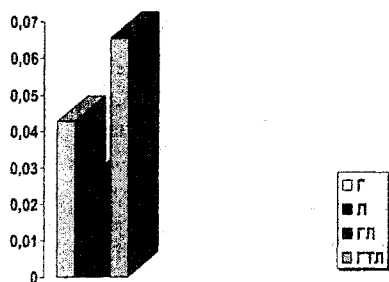


Рис. 3. Ближайшая эффективность методов лечения больных в III группе

Оценка отдаленных результатов произведена в этих же группах с учетом метода лечения путем сопоставления онкоспецифической выживаемости. Для определения степени статистической достоверности результатов произведен расчет стандартной ошибки показателей (m), 95 % доверительного интервала (95 % ДИ), определен уровень статистической достоверности (p).

В результате установлено, что при I и II стадии рака предстательной железы ($n = 127$) предпочтительным консервативным методом лечения является гормонотермолучевое с терморациомодификацией (рис. 4). Однако, выводы статистически не достоверны. Наблюдалось всего 4 пациента в течение 7 лет. Все они живы.

Во 2-й группе сравнения (III стадия заболевания, $n = 381$) по-прежнему комплексное лечение на фоне терморациомодификации наиболее эффективно (рис. 5).

Пятилетняя онкоспецифическая выживаемость после проведения терморациомодификации на фоне гормонотерапии достигла 86,5 % ($p < 0,05$,

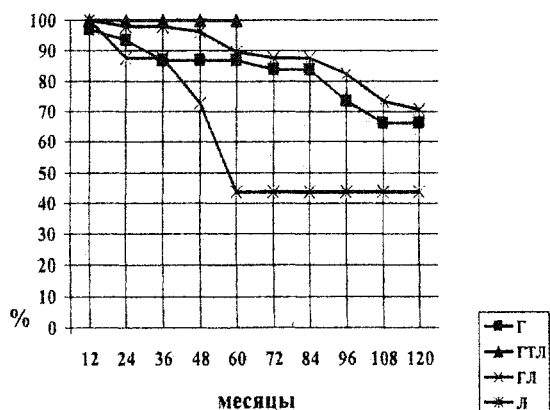


Рис. 4. Показатели выживаемости больных в I группе

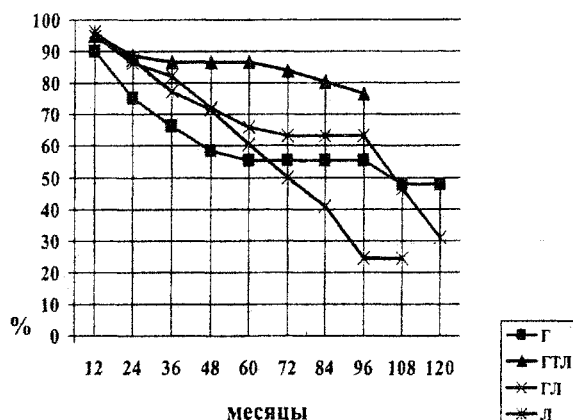


Рис. 5. Показатели выживаемости больных во II группе

95 % ДИ 0,759–0,970, $m = 0,018$) а, 8-летняя – 76,8 % ($p < 0,05$, 95 % ДИ 0,613–0,923, $m = 0,036$). В группе с гормонотерапией без радиомодификации 5-летняя выживаемость существенно ниже – 65,9 % ($p < 0,05$, 95 % ДИ 0,539–0,781, $m = 0,0305$), 10-летняя – 31,0 % ($p < 0,05$, 95 % ДИ 0,084–0,536, $m = 0,0693$). В результате проведения лучевой терапии 5-летняя выживаемость достигла – 60,4 % ($p < 0,05$, 95 % ДИ 0,445–0,763, $m = 0,0512$), до 10 лет никто из пациентов не дожил. У пациентов, получивших только гормонотерапию, 5-летняя выживаемость составила – 55,2 % ($p < 0,05$, 95 % ДИ 0,390–0,714, $m = 0,0283$), 10-летняя – 47,9 % ($p < 0,05$, 95 % ДИ 0,202–0,756, $m = 0,064$).

Изучение результатов лечения у больных с IV местно-распространенной стадией рака предстательной железы (III группа) обнаружило, что наилучшие показатели выживаемости – у пациентов, получивших гормонотерапию без терморациомодификации (рис. 6): 5-летняя выживаемость – 59,5 % ($p < 0,05$, 95 % ДИ 0,293–0,898, $m = 0,08$), 10-летняя – 21,3 % ($p < 0,05$, 95 % ДИ 0–0,469).

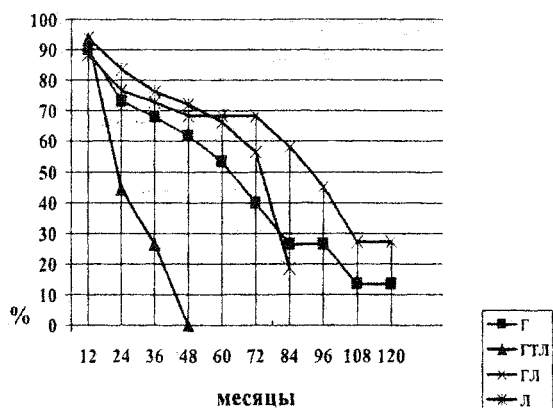


Рис. 6. Показатели выживаемости больных в III группе

Гормональная терапия в монорежиме уступила по данным показателям незначительно: 5-летняя выживаемость составила 57,4 % ($p < 0,05$, 95 % ДИ 0,367–0,773, $m = 0,067$), а 10-летняя – 16,9 % ($p < 0,05$, 95 % ДИ 0–0,345, $m = 0,069$). На третьей позиции – лучевая терапия в монорежиме, в результате проведения которой получена 5-летняя выживаемость в 55,4 % ($p < 0,05$, 95 % ДИ 0,375–0,725, $m = 0,062$), пациенты не доживают до 7 лет. Из всех проведенных методов лечения гормонотермолучевое – менее эффективно. 5-летняя выживаемость в этой группе составила 7,4 % ($p \leq 0,05$, 95 % ДИ 0–0,155, $m = 0,074$).

Результаты проведенного исследования убеждает нас в том, что терморациомодификация в лечении рака предстательной железы должна применяться шире. В начальных стадиях заболевания этот метод лечения имеет преимущества перед лучевым, гормональным лечением и сочетания их по оценке как ближайших, так и отдаленных результатов. Вместе с тем необходимо учитывать, что наличие метастатического поражения является противопоказанием к применению терморациомодификации.

Литература

1. Бухаркин, Б.В. Роль Диферелина в гормональной терапии диссеминированного рака предстательной железы / Б.В. Бухаркин // РМЖ. – 2004. – Т. 12, № 11 (211). – С. 657–660.
2. Бухаркин, Б.В. Современные методы лечения местно-распространенного и диссеминированного рака предстательной железы: автореф. дис. ... док. мед. наук / Б.В. Бухаркин; Российский онкологический центр. – М., 1995.
3. Голдобенко, Г.В. Рак предстательной железы // Лучевая терапия злокачественных опухолей / Г.В. Голдобенко, С.И. Ткачев. – М.: Медицина, 1996. – С. 319–329.

4. Гранов, А.М. Лучевая терапия в онкогинекологии и онкоурологии / А.М. Гранов, В.Л. Винокуров. – СПб.: Фолиант, 2002. – 349 с.

5. Кондратьева, А.П. Лучевая терапия рака предстательной железы // Клиническая онкология / А.П. Кондратьева. – 1999 – Т. 1, № 1 – С. 17–21.

6. Лопаткин, Н.А. Применение Бусерелина-депо – агониста гонадотропин-релизинг гормона у больных раком предстательной железы: пособие для врачей / Н.А. Лопаткин. – М., 2003. – 17 с.

7. Матвеев, Б.П. Рак предстательной железы / Б.П. Матвеев, Б.В. Бухаркин, В.Б. Матвеев. – М., 1999 – 153 с.

8. Осинский, С.П. Гипертермия в клинической онкологии: современное состояние проблем (по итогам 20-й ежегодной конференции Европейского общества гипертермической онкологии) / С.П. Осинский // Онкология. Научно-практический журнал (приложение к журналу «Экспериментальная онкология»). – 2002. – Т. 4, № 4. – С. 288–292.

9. Ощепков, В.Н. Трансректальная микроволновая гипертермия в комплексном лечении больных распространенным раком предстательной железы / В.Н. Ощепков, Е.В. Дарий, А.В. Сивков, О.И. Аполихин, Т.Г. Пчелинцева // Пленум правления Российского общества урологов (тезисы докладов). – Омск, 1999. – С. 189–190.

10. Переверзев, А.С. Рак простаты / А.С. Переверзев, М.И. Коган. – Харьков: Факт, 2004. – С. 231.

11. Серняк, Ю.П. Консервативная терапия рака предстательной железы // Материалы пленума правления Российского общества урологов. Омск, 22–24 сентября / Ю.П. Серняк, М.В. Криштопа. – Омск, 1999. – С. 194–195.

12. Ткачев, С.И. Сочетанное применение лучевой терапии и локальной гипертермии в лечении местно-распространенных новообразований: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / С.И. Ткачев; Российский онкологический центр. – М., 1994.

13. Трапезников, Н.Н. Заболеваемость злокачественными новообразованиями и смертность от них населения стран СНГ в 1997 г. / Н.Н. Трапезников, Е.М. Аксель. – М., 1999.

14. Abstracts Book of the 20th Annual Meeting of the European Society for Hyperthermic Oncology, Bergen, Norway, May 23–25, 2002.

15. Brasso K. Prostate cancer in Denmark. Incidence, morbidity and mortality / K. Brasso, P. Iverson // Scand. J. Urol. Nephrol. Suppl. – 1999. – № 203. – P. 29–33.

16. Falk MH, Issels RD. Hyperthermia in oncology // Int J Hyperthermia. – 2001. – № 17 – P. 1–18.

17. Kanamaru H. Long-term treatment results

of elderly patients with prostate cancer in Japan: an analysis of prognostic factors / H. Kanamaru, Y. Arai, H. Akino, Y. Suzuki, N. Oyama, H. Yoshida, K. Okada // Jpn. J. Clin. Oncol. – 1999 – № 29(3). – P. 151.

18. Newling, D.W. Clinical protocols in treatment of prostatic carcinoma in Europe. The role of EORTC and other organizations / D.W. Newling // *Urologia A.* – 1995. – № 34(5). – P. 374–381.

19. Nielsen, O.S. A future for hyperthermia in cancer treatment? / O.S. Nielsen, M. Horsman, J. Overgaard // *Eur J Cancer* – 2001. – № 37 – P. 1587–1589.

20. Osinsky S. The 20th anniversary of the International Clinical Hyperthermia Society (ICHS): experimental and clinical experience / S. Osinsky, H. Shidma // *Exp Oncology*. – 2000. – № 22. – P. 95–96.