

Адъювантная гормональная терапия у пациентов, перенесших HIFU-терапию по поводу локализованного рака предстательной железы

А.И. Неймарк, М.А. Тачалов, Б.А. Неймарк

Кафедра урологии и нефрологии ГБОУ ВПО «Алтайский ГМУ», Барнаул;
урологическое отделение Отделенческой клинической больницы на ст. «Барнаул» ОАО РЖД

Контакты: Михаил Александрович Тачалов med7@mail.ru

Цель исследования — оценка эффективности и безопасности применения аналога лютеинизирующего гормона релизинг-гормона — лейпрорелина с системой доставки Атригель, который применялся в дозах 7,5; 22,5 и 45 мг и назначался в адъювантном режиме пациентам группы высокого и умеренного онкологического риска, перенесшим терапию высокоинтенсивным фокусированным ультразвуком (HIFU).

Материалы и методы. Исследованы пациенты с локализованным РПЖ умеренного и высокого онкологического риска, пролеченные методом HIFU ($n = 28$) и HIFU в сочетании с гормональной терапией на протяжении 6 мес ($n = 31$).

Результаты. Проведенное исследование показало, что применение препарата лейпрорелина ацетата в режиме монотерапии в течение 6 мес после HIFU-терапии позволяет достичь наибольшего снижения уровня простатспецифического антигена и положительно влияет в отношении симптомов заболевания. Комбинированное применение HIFU и андрогенной депривации существенно снижает клинические проявления болезни и улучшает качество жизни пациентов с РПЖ, пролеченных методом HIFU-терапии, снижая выраженность инфравезикальной обструкции (по данным урофлоуметрии и оценке по шкале IPSS), способствует уменьшению объема предстательной железы по сравнению с пациентами, перенесшими только HIFU. Лечение лейпрорелином с системой доставки Атригель продемонстрировало низкую частоту развития побочных эффектов и хорошую переносимость.

Ключевые слова: рак предстательной железы, высокоинтенсивный фокусированный ультразвук (HIFU), гормональная терапия, лейпрорелина ацетат

Adjuvant hormone therapy in patients undergoing high-intensity focused ultrasound therapy for locally advanced prostate cancer

A.I. Neimark, M.A. Tachalov, B.A. Neimark

Department of Urology and Nephrology, Altai State Medical University, Ministry of Health of Russia, Barnaul;
Unit of Urology and Nephrology, Departmental Clinical Hospital at the Barnaul Station, OAO "RZhD"

Objective: to evaluate the efficiency and safety of using the luteinizing hormone releasing hormone leuporelin with the Atrigel delivery system in doses of 7.5, 22.5, and 45 mg as an adjuvant regimen in high- and moderate-risk cancer patients who have received high-intensity focused ultrasound (HIFU) therapy.

Subjects and methods. Moderate- and high-risk locally advanced prostate cancer (PC) patients treated with HIFU ($n = 28$) and HIFU in combination with hormone therapy during 6 months ($n = 31$) were examined.

Results. The investigation has shown that leuporelin acetate monotherapy used within 6 months after HIFU therapy can achieve the highest reduction in prostate-specific antigen levels and positively affect the symptoms of the disease. HIFU in combination with androgen deprivation substantially diminishes the clinical manifestations of the disease and improves quality of life in HIFU-treated patients with PC, by reducing the degree of infravesical obstruction (according to uroflowmetric findings and IPSS scores), and causes a decrease in prostate volume as compared to those who have undergone HIFU only. Treatment with leuporelin having the Atrigel delivery system has demonstrated the low incidence of adverse reactions and good tolerability.

Key words: prostate cancer, high-intensity focused ultrasound, hormone therapy, leuporelin acetate

Введение

Неуклонный рост заболеваемости раком предстательной железы (РПЖ) является актуальной проблемой онкоурологии. Так, абсолютный прирост впервые выявленных случаев за 10 лет превышает 75 %, а по темпам ежегодного прироста данная патология вышла на первое место в структуре онкологических заболеваний [1–3]. Именно поэтому диагностике

и лечению РПЖ в последнее время уделяется все больше внимания, как за рубежом, так и в Российской Федерации. Большинство случаев впервые выявленного РПЖ приходится на мужчин пожилого и старческого возраста, многие из которых имеют тяжелый соматический фон, что не позволяет им проводить радикальное хирургическое лечение. Кроме того, есть пациенты, отказывающиеся от проведе-

ния радикальной простатэктомии (РПЭ) и лучевой терапии из-за боязни развития осложнений. Для лечения больных с ожидаемой продолжительностью жизни < 10 лет, а также для тех, кто отказался от открытой операции из-за возможных осложнений и для пациентов с тяжелым интеркуррентным фоном предложен ряд альтернативных методов, одним из которых является трансректальная высокоинтенсивная фокусированная ультразвуковая абляция (HIFU) предстательной железы (ПЖ) и гормональная терапия (ГТ) [4]. Проведение сеанса HIFU-терапии позволяет разрушать объем ПЖ в результате локальной гипертермии, возникающего коагуляционного некроза, не повреждая при этом окружающие ткани [5]. Новые возможности лекарственного лечения РПЖ появились в 1971 г. с открытием А. Schally и соавт. антигонадального действия агонистов лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона (ЛГРГ) и последующим синтезом их искусственных аналогов.

В качестве агониста ЛГРГ хорошо зарекомендовал себя препарат, активным веществом которого является лейпрорелин с системой доставки Атригель. Его особенность заключается в уникальной системе доставки действующего вещества Атригель, представляющей собой биodeградирующий полимерный матрикс. После введения препарата образуется сферический имплантат, который медленно биodeградирует, приводя к постепенному высвобождению лейпрорелина. Данный препарат существует в нескольких формах, различающихся по составу полимерного матрикса, что обеспечивает различную скорость выделения действующего вещества. По сравнению с микросферами депо лейпрорелина благодаря системе доставки Атригель содержит двойную дозу активного вещества [6].

Лейпрорелин с системой доставки Атригель вызывает длительную постоянную стимуляцию рецепторов ЛГРГ в гипофизе, что приводит к временному повышению уровня половых стероидов. Затем происходит парадоксальное снижение стимуляции экспрессии рецепторов ЛГРГ с последующим уменьшением выработки лютеинизирующего гормона, фолликулостимулирующего гормона и, как следствие, тестостерона, уровень которого снижается до кастрационных значений в среднем в течение 2–4 нед после начала лечения [7].

В клинике урологии Отделенческой клинической больницы на ст. «Барнаул» ОАО РЖД метод HIFU для лечения РПЖ применяется с декабря 2010 г.

Цель исследования — оценка эффективности и безопасности применения препарата лейпрорелина ацетата у пациентов групп умеренного и высокого риска, перенесших HIFU по поводу локализованного РПЖ.

Материалы и методы

Нами проанализированы данные 98 пациентов с морфологически верифицированным локализованным РПЖ, пролеченных методом HIFU-терапии. Средний возраст составил 72 (51–78) года. По степени онкологического риска пациенты распределены следующим образом:

- с низким риском (уровень простатспецифического антигена (ПСА) < 10 нг/мл, сумма баллов по шкале Глисона (индекс Глисона) < 6) — 39 (39,7 %) пациентов;
- с умеренным риском (уровень ПСА 10–20 нг/мл, индекс Глисона 6–7) — 35 (35,7 %) больных;
- с высоким риском (уровень ПСА > 20 нг/мл, индекс Глисона > 7) — 24 (24,4 %) пациента.

Среднее значение ПСА в группах умеренного и высокого онкологического риска до лечения составило $18,93 \pm 1,35$ нг/мл.

Показаниями для проведения HIFU-терапии являлись:

- локализованный РПЖ стадии T1–T2c;
- соматические противопоказания к РПЭ;
- ожидаемая продолжительность жизни < 10 лет;
- отказ пациентов от проведения РПЭ и наружной лучевой терапии.

До начала лечения всем пациентам выполняли магнитно-резонансную томографию (МРТ) органов малого таза, остеосцинтиграфию, ультразвуковое исследование (УЗИ) внутренних органов и забрюшинного пространства, рентгенографию или компьютерную томографию (КТ) легких.

С целью уменьшения объема тканей ПЖ, повышения радикальности HIFU, удаления камней, профилактики возникновения инфравезикальной обструкции и рубцовой деформации шейки мочевого пузыря 96 (97,9 %) пациентам за несколько дней до HIFU выполняли биполярную трансуретральную резекцию ПЖ.

Для улучшения результатов лечения в группах высокого и умеренного онкологического риска 31 пациенту после проведения HIFU-терапии назначен агонист гонадотропина рилизинг-гормона — лейпрорелина ацетат, который применялся в дозах 7,5; 22,5 и 45 мг. Длительность адъювантной терапии составила 6 мес. Известно, что на фоне приема лейпрорелина не возникает так называемый феномен «высыпки», в связи с чем данный препарат был назначен в режиме монотерапии.

Контрольные обследования проводили через 1 мес после лечения и затем каждые 3 мес, в ходе которых проводили физикальные исследования, определение уровня ПСА и тестостерона в сыворотке крови, анкетирование посредством международной шкалы суммарной оценки симптомов заболеваний ПЖ (IPSS), лабораторные (клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови), инстру-

ментальные (трансректальное УЗИ ПЖ и семенных пузырьков, урофлоуметрия). Через 6 или 12 мес после проведения HIFU выполняли контрольные биопсии ПЖ.

Результаты

Проанализированы результаты лечения локализованного РПЖ у пациентов групп умеренного и высокого онкологического риска, пролеченных методом HIFU-терапии ($n = 28$) и комбинации HIFU с последующим назначением андрогенной депривации ($n = 31$). Длительность наблюдения составила от 2 до 42 мес.

Результаты лечения оценивали по нескольким основным показателям: снижению уровня ПСА, уменьшению объема ПЖ, средней скорости мочеиспускания, выраженности симптомов со стороны нижних мочевых путей по шкале IPSS, данным контрольных биопсий.

Наименьшее значение ПСА после лечения достигалось через 3 мес. В группе пациентов, которым проводили только HIFU-терапию, показатели контрольных значений ПСА были выше, чем в группе комбинации HIFU и андрогенной депривации. На фоне проведения адъювантной ГТ в течение 6 мес после HIFU-терапии наблюдалось статистически значимое снижение уровня ПСА (см. таблицу). Через 6 мес после прекращения проведения ГТ средний уровень ПСА в группах не различался.

При ультразвуковом мониторинге во время процедуры HIFU отмечалось увеличение размеров ПЖ, значительное повышение ее эхогенности, появление признаков кавитации в виде ярких гиперэхогенных вспышек. Уменьшение объема ПЖ наблюдалось спустя 2–3 нед после HIFU. При сравнении ультразвуковых данных через 1 мес после лечения в группах HIFU и комбинации HIFU с ГТ достоверных различий между группами не выявлено ($p = 0,84$). Достоверное снижение объема ПЖ в группе пациентов, получавших адъювантную ГТ после проведения HIFU, наблюдалось через 3, 6 и 12 мес ($p < 0,05$) (рис. 1).

Методом урофлоуметрии проведена оценка основных параметров мочеиспускания после проведения HIFU, и при этом было выявлено увеличение средней скорости мочеиспускания в обеих группах (рис. 2).

Уровень ПСА после HIFU-терапии

Время после HIFU	HIFU ($n = 28$)	HIFU + ГТ ($n = 31$)	p
1 мес	$1,08 \pm 0,31$	$0,80 \pm 0,23$	0,003
3 мес	$0,55 \pm 0,24$	$0,28 \pm 0,17$	0,005
6 мес	$0,91 \pm 0,27$	$0,57 \pm 0,19$	0,001
12 мес	$1,17 \pm 0,63$	$0,96 \pm 0,66$	0,044

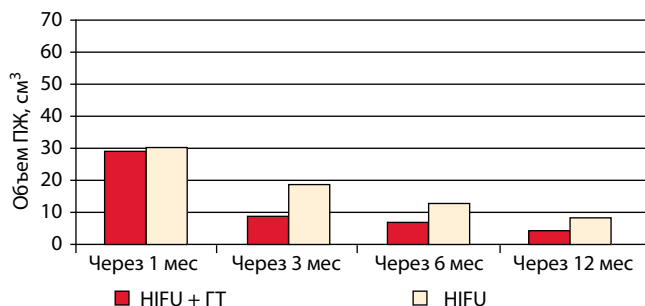


Рис. 1. Динамика объема предстательной железы

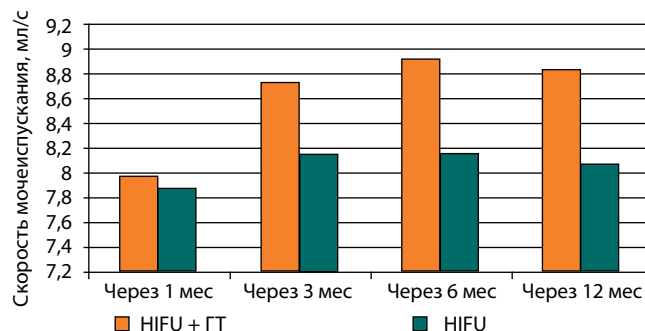


Рис. 2. Динамика средней скорости мочеиспускания

В группе пациентов, получавших адъювантную ГТ, показатели средней скорости мочеиспускания были выше по сравнению с группой перенесших только HIFU ($p < 0,05$).

Применение ГТ после проведения HIFU-терапии статистически достоверно снижало средний балл по шкале IPSS. Так, через 3 мес после HIFU средний балл снизился с $15,67 \pm 1,34$ до $12,4 \pm 0,93$ ($p < 0,01$), а через 6 мес после HIFU – до $11,2 \pm 0,97$ ($p < 0,01$).

Адъювантная ГТ у пациентов, перенесших HIFU-терапию, в группах умеренного и высокого онкологического риска повлияла на процент отрицательных биопсий. Так, в группе HIFU процент отрицательных биопсий составил 74 %, а в группе пациентов, получавших лейпрорелин, – 82 %.

Применение лейпрорелина с системой доставки Атригель не приводило к возникновению серьезных побочных эффектов. Мы наблюдали некоторые побочные явления, которые были обусловлены фармакологическим действием агонистов ЛГРГ. Наиболее частым побочным эффектом были приливы слабой

или умеренной степени выраженности, которые наблюдались у 54 % пациентов. Кроме того, у ряда пациентов наблюдались недомогание и слабость (1,2 %), атрофия яичек (2,1 %) и гинекомастия слабой степени (1 %).

Обсуждение

Пациенты с локализованным РПЖ, не подлежащие по тем или иным причинам радикальному хирургическому лечению, надеются на качественное и эффективное лечение. В последнее время все больше внимания уделяется фокальным методам лечения РПЖ. Одним из методов фокальной терапии, обеспечивающим радикальность лечения и минимальное количество осложнений, является HIFU. В нашем исследовании показано улучшение результатов лечения пациентов с локализованным РПЖ умеренного и высокого онкологического риска, перенесших HIFU-терапию с назначением агониста ЛГРГ — лейпрорелина ацетата.

Применение аналогов ЛГРГ является современной альтернативой хирургической кастрации. Терапия данными препаратами безопасна, лучше переносится больными, а по эффективности не уступает хирургической кастрации [8]. Кроме того, медикаментозная кастрация обратима, так как синтез тестостерона в ткани яичка восстанавливается через некоторое время после отмены препарата. В этой связи применение аналогов ЛГРГ оправданно с целью уточнения чувствительности опухоли к гормональному воздействию. Снижение уровня ПСА, уменьшение дизурических симптомов, уменьшение объема ПЖ после назначения аналогов ЛГРГ подтверждают гормональную чувствительность опухоли [9].

Проведенное исследование показало, что применение лейпрорелина ацетата в режиме монотерапии в течение 6 мес после HIFU-терапии позволяет достичь наибольшего снижения уровня ПСА и положительно влияет на симптомы заболевания. Комбинированное применение HIFU и ГТ существенно уменьшает клинические проявления болезни и улучшает качество жизни пациентов с РПЖ, пролеченных методом HIFU-терапии, снижая выраженность инфравезикальной обструкции (по данным урофлоуметрии и оценке по шкале IPSS), способствует уменьшению объема ПЖ по сравнению с пациентами, перенесшими только HIFU [10, 11].

Заключение

Применение синтетического аналога ЛГРГ лейпрорелина ацетата в адъювантном режиме у пациентов с умеренным и высоким онкологическим риском, перенесших HIFU-терапию по поводу локализованного РПЖ, является эффективным методом лечения.

В результате комбинированного лечения (HIFU и ГТ) достигается наибольшее снижение ПСА (надир) и объема ПЖ в сравнении с пациентами, перенесшими только HIFU, что улучшает прогноз у данной категории.

Доступность 3- и 6-месячной депо-форм лейпрорелина позволяет более гибко подходить к индивидуальному режиму терапии и сокращать частоту визитов к врачу, а также уменьшать риск постинъекционных осложнений.

Лечение лейпрорелином с системой доставки Атригель продемонстрировало низкую частоту развития побочных эффектов и хорошую переносимость.

ЛИТЕРАТУРА

1. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2007 г. Под ред. М.И. Давыдова, Е.М. Аксель. Вестн РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2009;20(3):52.
2. Шаплыгин Л.В., Соловов В.А., Воздвиженский М.О. и др. Высокоинтенсивная фокусированная ультразвуковая абляция в лечении гормонорезистентного локализованного и местно-распространенного рака предстательной железы. Сиб онкол журн 2012;2(50):18–21.
3. Митьков В.В., Васильева А.К., Митькова М.Д. Возможности ультразвуковой эластографии в диагностике рака предстательной железы. Ультразвуковая функциональная диагностика 2012;3:13–20.
4. Аляев Ю.Г., Крупинов Г.Е., Григорян В.А. и др. Высокоинтенсивный фокусированный ультразвук в лечении рака предстательной железы. Онкоурология 2007;2:42–51.
5. Azzouz H. HIFU: Local treatment of prostate cancer. EAU-EBU Update Series 2006;4:62–70.
6. Perez-Marrero R., Tyler R.C. A subcutaneous delivery system for the extended release of leuprolide acetate for the treatment of prostate cancer. Expert Opin Pharmacother 2004;5(2):447–57.
7. Berges R. Eligard: pharmacokinetics, effect on testosterone and PSA levels and tolerability. Eur Urol Suppl 2005;4:20–5.
8. Griffiths K. Comparison of LHRH analogue with orchiectomy in patients with metastatic prostatic carcinoma. Br J Urol 1991;67(5):502–8.
9. Алексеев Б.Я., Ньюшко К.М. Гормональная терапия больных раком предстательной железы. Онкоурология 2007;3:57–62.
10. Chris P., Sorkin E.M. Leuporelin: a review of its pharmacology and therapeutic use in prostatic disorders. Drugs Aging 1991;1:487–509.
11. Chu F.M., Jayson M., Dineen M.K. et al. A clinical study of 22.5 mg. La-2550: a new subcutaneous depot delivery system for leuprolide acetate for the treatment of prostate cancer. J Urol 2002;168:1199–203.