

Фокусированная высокоинтенсивная ультразвуковая абляция при лечении пациентов с местно-распространенным раком предстательной железы

Л.В. Шаплыгин, В.А. Соловов, М.О. Воздвиженский, Я.С. Матяш, Р.З. Хаметов, Д.В. Фесенко

Самарский областной клинический онкологический диспансер

Контакты: Вячеслав Александрович Соловов samarasdc@yahoo.com

В ретроспективный анализ были включены результаты лечения 311 больных с местно-распространенным РПЖ, получивших лечение в период с 2008 по 2011 г. В зависимости от полученного лечения пациенты были разделены на 3 группы: 103 больным выполнена ультразвуковая (УЗ) абляция, 101 пациенту провели курс дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) по радикальной программе совместно с гормонотерапией (ГТ), 107 получали только ГТ. Общая выживаемость после фокусированной высокоинтенсивной УЗ-абляции (HIFU-терапии) составила 86,2 %, после ДЛТ и ГТ — 66,3 и 18,1 % соответственно. Приведенные данные свидетельствуют о высокой клинической эффективности УЗ-абляции.

Ключевые слова: местно-распространенный рак предстательной железы, ультразвуковая абляция, дистанционная лучевая терапия, гормонотерапия

High-intensity focused ultrasound ablation of patients with locally advanced prostate cancer

L.V. Shaplygin, V.A. Solovov, M.O. Vozdvizhenskiy, Ya.S. Matyash, R.Z. Khametov, D.V. Fesenko

Regional Clinical Oncology Dispensary, Samara

In this study the results of retrospective analysis of treatment of 311 patients in Samara Oncology Center in 2008–2011 with locally advanced prostate cancer are presented. According to the received treatment patients were divided into 3 groups: 103 underwent HIFU, 101 patients had a course of EBRT, 107 patients received only hormone therapy (HT). Overall survival in patients with locally advanced prostate cancer after HIFU therapy was 86.2 %, after EBRT and HT — 66.3% and 18.1 %, respectively. These data indicate a high clinical efficacy of ultrasound ablation.

Key words: locally advanced prostate cancer, ultrasound ablation, external beam radiation therapy, hormone therapy

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) является наиболее распространенным злокачественным новообразованием у мужчин. По данным Американского онкологического общества, в 2012 г. было зарегистрировано 241 740 новых случаев РПЖ. РПЖ служит наиболее частой причиной смерти от онкологических заболеваний в США. Проведение скрининговых программ в США привело к выявлению заболеваний на ранних стадиях, при этом количество случаев местно-распространенного и метастатического рака значительно снизилось и составляет 12 и 4 % соответственно [1]. В России в 2012 г. было зарегистрировано 28 560 новых случаев РПЖ. Из них распространенность локализованной стадии составила 48,3 %, местно-распространенной и метастатической — 31,8 и 17,8 % соответственно. Высокие показатели местно-распространенного и метастатического РПЖ обусловлены в большинстве случаев, по нашему мнению, отсутствием скрининговых программ и поздним обращением пациентов.

В России 5-летняя выживаемость составила только 32,2 %, что отражает неудовлетворительные результаты лечения распространенных форм РПЖ [2]. Для сравнения: 5-летняя выживаемость при РПЖ в США составляет 95 % [1].

Единого мнения относительно оптимального лечения мужчин с местно-распространенным РПЖ в настоящее время не достигнуто. Хирургическое лечение РПЖ Т3 традиционно считается нежелательным, в основном из-за повышенного риска выявления положительного хирургического края и метастазов в лимфатические узлы. Около 50–60 % пациентов, которым была выполнена радикальная простатэктомия, в последующем требовалось проведение дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) или гормонотерапии (ГТ) [3].

Современные тенденции показывают, что пациенты с высоким риском РПЖ остаются недоленными. Риск смерти от РПЖ с высоким риском прогрессирования уменьшается вдвое после радикального местно-

го лечения (будь то операция или лучевая терапия — ЛТ) по сравнению с наблюдением или только ГТ, но какое местное лечение является лучшим, до настоящего времени не определено [4, 5].

Лечение пациентов с местно-распространенным РПЖ представляет одну из важных проблем онкоурологии и требует выработки оптимальной терапевтической стратегии с применением современных малоинвазивных технологий. Данных о современных малоинвазивных технологиях лечения местно-распространенного РПЖ, таких как высокоинтенсивная фокусированная ультразвуковая (УЗ) абляция (HIFU), недостаточно, и их эффективность неполно освещена.

Цель исследования — оценка эффективности HIFU-терапии при лечении пациентов с местно-распространенным РПЖ.

Материалы и методы

Исследование было одобрено этическим комитетом Самарского областного клинического онкологического диспансера. В ретроспективный анализ были включены результаты лечения 311 больных с неметастатическим местно-распространенным РПЖ, получивших лечение в период с 2008 по 2011 г. В зависимости от полученного лечения пациенты были разделены на 3 группы: в 1-й ($n = 103$) выполнена УЗ-абляция, во 2-й ($n = 101$) провели курс ДЛТ по радикальной программе, в 3-й ($n = 107$) больные получали только ГТ (табл. 1).

Для оценки распространенности процесса всем больным было проведено пальцевое ректальное исследование, трансректальное УЗ-исследование (ТРУЗИ) в режиме серой шкалы, цветового и энергетического доплеровского картирования, выполнена прицельная и мультифокальная трансректальная биопсия предстательной железы (ПЖ) под УЗ-контролем.

Среднее время наблюдения после лечения составило 59 (36–72) мес. Мониторинг после лечения: определение уровня ПСА каждые 3 мес, ТРУЗИ, при подъеме уровня ПСА проводили контрольную биопсию ПЖ и магнитно-резонансную томографию малого таза с контрастным усилением.

Для статистической обработки данных использовалась программа Statistica 8.0. Анализ выживаемости рассчитывали по методу Каплана–Майера. За критический уровень значимости принимали $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

УЗ-абляцию выполнили 103 пациентам, ее продолжительность составила в среднем 120 (60–245) мин. Среднее время госпитализации — 7 (2–15) дней. Лечение проводили под спинальной или эпидуральной анестезией с использованием роботизированной системы для УЗ-абляции.

Неоадьювантную ГТ в этой группе получали 35 (34 %) пациентов в течение 3–12 мес, в среднем 6 мес. Адьювантную ГТ проводили у 50 (48,5 %) пациентов в течение 6–24 мес в интермиттирующем режиме. Адьювантная ГТ назначалась в случае, если надир ПСА составлял больше 2 нг/мл или отмечался рост уровня ПСА после лечения. Никакого дополнительного лечения после УЗ-абляции не получали 53 (51,4 %) пациента. Для оценки биохимического рецидива (БР) нами использовался Штутгартский критерий (надир ПСА + 1,2 нг/мл). В течение 5 лет БР развился у 15 (14,5 %) больных, в основном он был обусловлен генерализацией процесса и реализовался манифестацией метастазов в костях и региональных лимфатических узлах, что потребовало назначения дополнительной ГТ и бисфосфонатов. У 5 (4,9 %) пациентов был диагностирован местный рецидив в среднем через 12 мес после первоначального лечения, что потребовало проведения повторной HIFU-терапии.

В течение 3 мес после УЗ-абляции наблюдались следующие побочные эффекты: недержание мочи I–II и III степени у 13,6 и 2 % пациентов соответственно. Недержание купировалось у большинства больных через 3–6 мес на фоне проводимой консервативной терапии. У 16,5 % пациентов в течение первых 12 мес после операции возникла стриктура простатического отдела уретры, которая явилась показанием для проведения трансуретральной резекции ПЖ. У 2 (1,9 %) пациентов в течение 1 мес после лечения развился ректоуретральный свищ, что привело к необходимости

Таблица 1. Характеристика пациентов по группам лечения

Показатель	Группа лечения		
	HIFU	ДЛТ	ГТ
Число пациентов	103	101	107
Уровень ПСА, нг/мл	18,7 (0,7–61)	28,6 (2,4–72)	36,0 (4,0–113)
Индекс Глисона, баллы	7–10	7–10	7–10
Возраст, годы	69,4 ± 5,9	68,7 ± 6,2	70,3 ± 7,3
Стадия	T3N0M0	T3N0M0	T3N0M0

Таблица 2. Результаты лечения

Показатель	Группа лечения		
	НIFU	ДЛТ	ГТ
Число пациентов	103	101	107
Среднее значение выживаемости, мес	43,58 ± 18,03	32,05 ± 13,49	24,14 ± 15,48
Медиана выживаемости, мес	41,0 (24–72)	29,0 (15–72)	24,0 (6–65)
5-летняя БРВ, %	85,6	65,3	11,0
5-летняя ОВ, %	86,2	66,3	18,1
Канцероспецифическая смертность, %	8,24	16,2	55,6

формирования эпицистостомы и колостомы. Свищи закрылись самостоятельно в течение 6–12 мес. Летальных исходов после лечения не зарегистрировано. Медиана выживаемости составила 41 (24–72) мес, 5-летняя безрецидивная (БРВ) и общая (ОВ) выживаемость – 85,6 и 86,2 % соответственно.

ДЛТ провели 101 пациенту. Использовали радикальную программу – 76 Гр, на линейных ускорителях Clinac Varian (США) с энергией излучения до 23 МэВ, снабженных опциями моделирования интенсивности излучения (IMRT) и под визуальным контролем (IGRT). Применялась трехмерная система планирования ЛТ Eclipse (США) с модулем Helios IMRT.

Неoadъювантную ГТ в этой группе получали 28 (27,7 %) пациентов в течение 3–12 мес, в среднем 6 мес. Адъювантную ГТ проводили у 69 (68,3 %) пациентов в течение 12–24 мес. Не получали ГТ после ДЛТ 33 (32,7 %) пациента, у которых надир ПСА определялся ниже 2 нг/мл. Четирем (3,7 %) пациентам, у которых первоначальный уровень ПСА не превышал 10 нг/мл, ГТ не назначалась.

В течение первых месяцев после ДЛТ наблюдались ранние лучевые осложнения: острый цистит различной степени выраженности – у 12 (11,9 %) больных, острый ректит – у 8 (7,9 %), хронический лучевой ректит – у 3 (2,9 %), хронический цистит – у 6 (5,9 %), гидронефроз – у 1 (1 %), недержание – у 3 (2,9 %) пациентов.

БР определяли согласно критериям ASTRO (надир ПСА + 2 нг/мл). Из 101 пациента безрецидивное течение отмечено у 66 (65,3 %). Среднее время до прогрессирования заболевания составило 18,1 ± 6,8 мес.

Медиана выживаемости составила 29 (15–72) мес, 5-летняя БРВ и ОВ – 65,3 и 66,3 % соответственно.

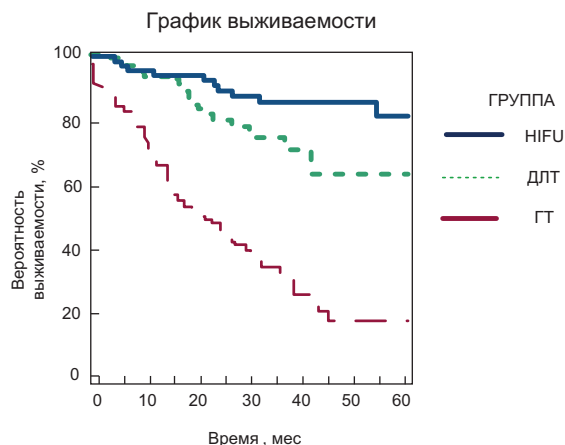
ГТ проводилась 107 пациентам. Назначались следующие препараты: агонисты лютеинизирующего гормона релизинг-гормона (лейпрорелин, гозерелин, бусерелин, трипторелин), нестероидные антиандрогены (флутамид, бикалутамид), стероидные анти-

андрогены (ципротерона ацетат). Препараты применялись в интермиттирующем режиме у 14 (13,1 %) пациентов, в постоянном режиме у 92 (86,9 %) больных в зависимости от снижения уровня ПСА в течение 2 лет как минимум и до прогрессирования заболевания.

ГТ была связана со следующими побочными эффектами: сексуальная дисфункция (92 %), гинекомастия (2 %), остеопороз (1 %), анемия (18 %), усталость (75 %), мышечная боль (8 %), приливы (46 %), также отмечен повышенный риск инфарктов и инсультов (41 %).

Среднее время до прогрессирования заболевания составило 16,2 ± 8,7 мес. Пятилетняя БРВ составила 11,0 %, ОВ – 18,1 % (табл. 2).

Таким образом, результаты настоящего исследования показали, что лучшие результаты лечения наблюдались после НIFU-терапии. БРВ пациентов в группе НIFU-терапии составила 85,6 %, после ДЛТ – 65,3 %, после ГТ – 11 %. Канцероспецифическая смертность составила после НIFU, ДЛТ и ГТ 8,2; 16,2 и 55,6 % соответственно. Приведенные данные свидетельствуют о высокой клинической эффективности УЗ-абляции при лечении данной категории больных.



Пятилетняя выживаемость по Каплану–Майеру по группам лечения

Заключение

Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что пациенты с местно-распространенным РПЖ, которым было проведено местное лечение (HIFU или ДЛТ), имеют лучшие показатели 5-летней

БРВ и ОВ по сравнению с таковыми после ГТ. Локальное воздействие необходимо сочетать с неоадъювантной и адъювантной ГТ (см. рисунок). Выживаемость после проведенной HIFU-терапии выше по сравнению с аналогичным показателем после ДЛТ.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. American Cancer Society. Facts and Figures. Atlanta, Ga, USA: American Cancer Society. 2012.
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2012 г. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2013. С. 11–16.
3. Guidelines on Prostate Cancer. A. Heidenreich (chair), P.J. Bastian, J. Bellmunt et al. EAU. 2013.
4. Abdollah F., Sun M., Schmitges J. et al. Survival benefit of radical prostatectomy in patients with localized prostate cancer: estimations of the number needed to treat according to tumor and patient characteristics. J Urol 2012;188:73–83.
5. Warde P., Mason M., Ding K. et al. Combined androgen deprivation therapy and radiation therapy for locally advanced prostate cancer: a randomised, phase 3 trial. Lancet 2011;378:2104–11.