

Матяш Яна Сергеевна

**ВЫСОКОИНТЕНСИВНАЯ ФОКУСИРОВАННАЯ УЛЬТРАЗВУКОВАЯ
АБЛЯЦИЯ В КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ
МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ
ЖЕЛЕЗЫ**

14.01.12 – онкология

14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Томск - 2016

Работа выполнена в государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Самарский областной клинический онкологический диспансер» Министерства здравоохранения Российской Федерации и Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Томский научно-исследовательский институт онкологии»

Научные руководители: доктор медицинских наук
Соловов Вячеслав Александрович

кандидат медицинских наук
Григорьев Евгений Геннадьевич

Официальные оппоненты: **Латыпов Виктор Равильевич**, доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

Дергилев Александр Петрович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой лучевой диагностики стоматологического факультета государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

Ведущая организация: Федеральное Государственное Бюджетное Научное учреждение «Российский онкологический научный центр имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, , г. Москва

Защита состоится «__» _____ 2016 г. в __ часов на заседании диссертационного совета Д 001.032.01 при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Томский научно-исследовательский институт онкологии» (634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Томского НИИ онкологии www.oncology.tomsk.ru

Автореферат разослан «__» _____ 2016 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

 Фролова И.Г.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

АКТУАЛЬНОСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Рак предстательной железы (РПЖ) является наиболее распространенным злокачественным новообразованием у мужчин после рака кожи. В России в 2014 году было зарегистрировано 36493 новых случаев рака простаты. Из них локализованная стадия составила 52,5%, местнораспространенная и метастатическая – 29,0% и 16,5%, соответственно (Каприн А.Д. и соавт., 2014). Высокие показатели местнораспространенного и метастатического рака простаты обусловлены в большинстве случаев отсутствием скрининговых программ и поздним обращением пациентов. При этом в России 5-летняя выживаемость составила только 34,5%, что отражает неудовлетворительные результаты лечения распространенных форм рака простаты (Сивков А.В. и соавт., 2010; Каприн А.Д. и соавт., 2014). Для сравнения 5-летняя выживаемость при РПЖ в США составляет 95% (American Cancer Society, 2014).

Единого мнения относительно оптимального лечения больных местнораспространенным раком предстательной железы в настоящее время не достигнуто (Heidenreich A. et al., 2013). Хирургическое лечение РПЖ в стадии Т3 считается нежелательным из-за повышенного риска выявления позитивного хирургического края и метастазов в лимфатические узлы.

Лучевая терапия широко применяется для лечения рака простаты, однако сообщается, что у 25% пациентов с локализованным и у 50% с местнораспространенным процессом в течение пяти лет после лечения развивается рецидив (Kuban D.A., 2003).

В европейские стандарты лечения местнораспространенного РПЖ включена гормонотерапия (Heidenreich A. et al., 2013). По мнению многих исследователей, гормонотерапия дает только временный лечебный эффект. При этом сообщается, что ГТ не вызывает полной гибели опухолевых клеток, что приводит к развитию кастрационно-рефрактерного рака у 80 – 85% пациентов, как правило, через 18-24 месяца (Schröder F.H., 2008). Вместе с тем, ГТ связана с многочисленными побочными эффектами, такими как эректильная дисфункция, гинекомастия,

анемия, приливы, метаболические осложнения и др.

Кроме стандартных методов лечения рака простаты в настоящее время применяются новые технологии, такие как фокусированная ультразвуковая абляция (HIFU) (Каприн А.Д., 2015; Kaminski J.M. et al., 2003; Vlana A. et al., 2008). Данная методика обладает рядом достоинств: неинвазивность, незначительное количество осложнений, короткий срок госпитализации и реабилитации. В клинической практике ультразвуковая абляция используется в основном для лечения локализованного РПЖ, при местном рецидиве после радикальной простатэктомии и дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) (Каприн А.Д., 2015; Vlana A. et al., 2008). Таким образом, лечение больных местнораспространенным РПЖ является сложной научно-практической проблемой, которая требует разработки оптимальной лечебной тактики с применением современных технологий. Все вышеперечисленное определило цель и задачи настоящего исследования.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить эффективность высокоинтенсивной фокусированной ультразвуковой абляции (HIFU-терапии) в комбинированном лечении больных местнораспространенным раком предстательной железы.

ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Провести анализ эффективности комбинированного лечения с использованием неoadъювантной гормональной терапии (НАГТ) и HIFU у больных местнораспространенным раком предстательной железы. Сравнить полученные результаты с традиционными методиками (неoadъювантная гормональная терапия в сочетании с дистанционной лучевой терапией, и гормонотерапия в монорежиме).
2. Оценить частоту и характер осложнений у больных местнораспространенным РПЖ, получавших комбинированное лечение с применением HIFU-терапии.
3. Изучить возможность раннего выявления местного рецидива опухоли с использованием метода МР-спектроскопии после проведенного

комбинированного лечения с применением дистанционной лучевой терапии HIFU-терапии.

4. Разработать алгоритм лечебно-диагностических мероприятий у больных местнораспространенным РПЖ.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА

Получены новые данные, свидетельствующие о высокой эффективности HIFU-терапии в комбинированном лечении больных местнораспространенным раком предстательной железы. Предложенная методика позволяет достичь наибольшего процента 5-летней общей выживаемости (81%) по сравнению с гормонотерапией в комбинации с ДЛТ и без нее (61%).

Изучена и доказана эффективность использования МР-спектроскопии в диагностике локального рецидива опухоли после проведенного комбинированного лечения у больных местнораспространенным раком предстательной железы. МР-спектроскопия обладает чувствительностью 73% и специфичностью 77,7%.

Предложенный алгоритм лечебно-диагностических мероприятий у больных местнораспространенным РПЖ после комбинированного лечения позволит определить тактику лечения пациентов.

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ

Предложен метод комбинированного лечения больных местнораспространенным РПЖ с использованием неoadъювантной гормональной терапии в сочетании с ультразвуковой абляцией (HIFU).

Внедрен в клиническую практику алгоритм лечебно-диагностических мероприятий с применением МР-спектроскопии, позволяющий повысить эффективность диагностики местного рецидива заболевания по сравнению с традиционными методиками.

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ

1. Сочетание неoadъювантной гормональной терапии с ультразвуковой абляцией является эффективным методом комбинированного лечения

больных раком предстательной железы при наличии местнораспространенной формы опухоли.

2. Предложенный метод комбинированного лечения с применением HIFU-терапии позволяет увеличить 5-летнюю общую выживаемость (81%) по сравнению с дистанционной лучевой терапией (61%) у больных местнораспространенным РПЖ.
3. МР-спектроскопия обладает высокой эффективностью в диагностике рецидива заболевания после проведенного комбинированного лечения. В отличие от стандартного протокола МРТ позволяет улучшить выявляемость местного рецидива опухоли на 16,7%.

ВНЕДРЕНИЕ В ПРАКТИКУ

Практические рекомендации, предложенные в диссертации, применяются в лечебной практике ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер» при лечении больных раком простаты; используются при преподавании и в методических разработках кафедр «Хирургические болезни», «Клиническая медицина последипломного образования».

АПРОБАЦИЯ РАБОТЫ

Результаты исследования доложены на: научно-практической конференции Самарского клинического онкологического диспансера «Новые технологии в онкологии» (Самара, 2011); Международной конференции «Малоинвазивные технологии лечения рака предстательной железы и почки» (Москва, 2012); VII Конгрессе российского общества онкоурологов (Москва, 2012); XVI Российском Онкологическом Конгрессе, (Москва, 2012); IV Европейском Конгрессе рака в урологии (4th European Multidisciplinary Meeting on Urological Cancers) (Барселона, Испания, 2012); научно-практической конференции «Новые возможности диагностики и лечения в онкологической практике» (Самара, 2013); Мировом Конгрессе Общества Терапевтического Ультразвука ISTU 2013 (Шанхай, Китай); Европейском Конгрессе общества интервенционных радиологов CIRSE 2015 (Лиссабон, Португалия).

ПУБЛИКАЦИИ

По теме диссертации опубликована 16 работ, из них 2 в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ.

ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРА

Диссертант лично провел аналитический обзор литературы по теме научной работы. Непосредственно автором проведено комплексное ультразвуковое исследование пациентам: органов брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза, трансректальное ультразвуковое исследование на этапе лечения и динамического наблюдения. Выполнено 70 сеансов ультразвуковой абляции. Проанализированы, систематизированы и статистически обработаны результаты проведенных исследований. Создана база данных, содержащая материалы по клиническим, морфологическим и лучевым методам исследований.

ОБЪЕМ И СТРУКТУРА ДИССЕРТАЦИИ

Материалы диссертации изложены на 113 страницах машинописного текста, иллюстрированы 10 таблицами и 32 рисунками. Диссертация состоит из введения, 3 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и библиографического списка, включающего 303 источника: 53 – отечественных и 250 – зарубежных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы исследования

Исследование было одобрено этическим комитетом Самарского областного клинического онкологического диспансера (СОКОД). От всех больных было получено информированное согласие на проведение исследований и последующее использование данных в научных целях.

Проанализированы результаты лечения 291 пациента с местнораспространенным РПЖ, получивших лечение в ГБУЗ СОКОД с 2008 по 2010 г. Из них 103 пациентам выполнена ультразвуковая абляция (основная группа). Контрольную группу составили 98 пациентов, получивших курс ДЛТ. У 90 больных применялась гормональная терапия (группа сравнения). Средний возраст пациентов в группе HIFU-терапии составил $70 \pm 6,5$ лет, в группе ДЛТ -

68,4±6,5 лет, в группе гормональной терапии - 67,2±8,9 лет. Характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1 - Характеристика пациентов

Вид терапии	Количество пациентов, n	Возраст, лет	Объем простаты, куб.см	Стадия	Медиана исходного ПСА, нг/мл
НIFU-терапия	103	70±6,5	48,3±1,7	T3N0M0	19,90 (10,08–37,15)
Дистанционная лучевая терапия	98	68,4±6,5	48±1,2	T3N0M0	25,10 (11,67–48,57)
Гормональная терапия	90	67,2±8,9	49,1±3,0	T3N0M0	25,10 (15,30–55,60)

Критерии включения: морфологически верифицированный рак простаты T3aT3bN0M0, статус пациента по шкале ECOG 0-I, отсутствие в анамнезе инфаркта миокарда в течение последних 6 месяцев.

Критерии исключения: ректоуретральный свищ, утолщение стенки прямой кишки более 5 мм, инвазия опухоли в стенку прямой кишки и мочевого пузыря, отсутствие прямой кишки, метастатическое поражение костей скелета.

В зависимости от вариантов применения гормонотерапии пациенты были разделены на следующие подгруппы (рисунок 1).

Все пациенты в группе НIFU-терапии и ДЛТ перед основным лечением получали неoadьювантную гормональную терапию 3 – 6 месяцев.

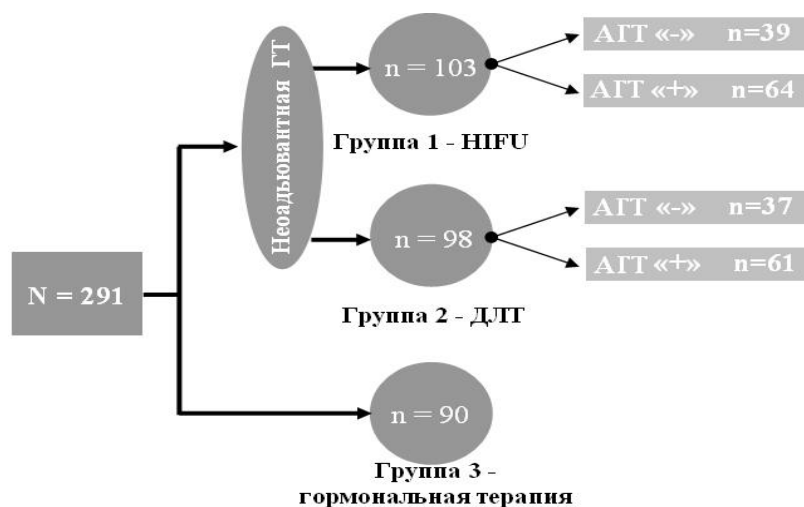


Рисунок 1 – Дизайн исследования

У 64 (62,1%) больных после НIFU-терапии отмечался рост уровня ПСА или

уровень ПСА составлял больше «надир+1,2 нг/мл». Им назначали адъювантную гормональную терапию. Через 3 месяца после ультразвуковой абляции у 39 (37,9%) пациентов надир ПСА составил менее 0,5 нг/мл, и не отмечалось значимого роста ПСА в период наблюдения. Им рекомендовали динамическое наблюдение.

У 61 (62,2%) больного после ДЛТ отмечался рост уровня ПСА или уровень ПСА составлял больше «надир+2,0 нг/мл». Им также назначали адъювантную гормональную терапию. У 37 (38%) больных через 3 месяца после ДЛТ уровень ПСА при контрольном обследовании не превышал 2,0 нг/мл. Им рекомендовали динамическое наблюдение.

Ультразвуковую абляцию выполняли на роботизированной системе Ablatherm® (EDAP, Лион, Франция).

У пациентов с симптомами инфравезикальной обструкции и с объемом простаты более 40 куб.см в 92,2% (n=95) случаев перед ультразвуковой абляцией была выполнена ТУР простаты. В 7,8% (n=8) случаев была выполнена только ультразвуковая абляция.

Дистанционную конформную лучевую терапию выполняли на линейных ускорителях Clinac Varian (США); для визуализации объема мишени облучения использовали компьютерный томограф General Electric Light Speed 16 (США) с шагом сканирования 2,5 – 5,0 мм, 3D планирующей программой Eclipse, укладкой пациента в иммобилизирующее устройство с ежедневным контролем укладки с помощью киловольтных снимков (ОВИ). Лечение проводили 5 раз в неделю методом классического фракционирования до суммарной облучаемой дозы 78 Гр. Дистанционную конформную лучевую терапию проводили с модуляцией интенсивности излучения (IMRT).

В группе сравнения гормональную терапию назначали в интермиттирующем или постоянном режиме, в зависимости от снижения уровня ПСА, в течение двух лет, как минимум, и до прогрессирования заболевания.

Методы исследования

Ультразвуковое исследование проводили на цифровых ультразвуковых аппаратах iU22 (Philips, США), Logiq 9 (GE, США). Всем пациентам было выполнено трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ) в режиме серой шкалы, цветового и энергетического доплеровского картирования, прицельная и мультифокальная трансректальная биопсия простаты под ультразвуковой навигацией.

Оценивали объем простаты, структуру, экзогенность, симметричность ее отделов, размеры, симметричность и структуру семенных пузырьков. Отклонениями от нормы считали наличие гипо-, изо-, гиперэхогенных образований с четкими или нечеткими контурами, или диффузных изменений предстательной железы. При выявлении фокальных изменений оценивали их размер, локализацию, экзогенность и структуру. Для оценки сосудистого рисунка использовали режим цветового доплеровского картирования. Отклонениями от нормы при цветовом доплеровском картировании являлись зоны с усилением или ослаблением кровотока, асимметричностью кровотока в простате. Особое внимание было обращено на визуализацию капсулы и семенных пузырьков. Нечеткость и неровность контуров капсулы расценивали как инвазию опухоли.

Магнитно-резонансную томографию проводили на томографе «SignaMR» (США) с напряженностью магнитного поля 1,5 Т. Протокол сканирования включал следующие серии импульсных последовательностей: в нативную фазу - аксиальная T1 FSE, аксиальная T2 frFSE, сагиттальная T2 frFSE, корональная T2 FSE. Контрастирование проводилось внутривенно болюсно, препаратами магневист или омнискан в объеме 20 мл. В режиме динамического контрастирования получены аксиальные серии T1 FAME (7 серий, первая через 15 секунд после начала введения контраста). При МРТ оценивали размеры ПЖ, форму, структуру, взаимоотношение с близлежащими органами и сосудистыми структурами, а также распространенность патологического процесса. Изображения, полученные во фронтальных плоскостях, позволяли оценить симметричность, размеры, контуры, наличие или отсутствие очаговых образований. Особое внимание обращали на распространенность опухолевого

процесса, прорастание в капсулу и семенные пузырьки.

Сцинтиграфию костей скелета выполняли на гамма-камере Infinia Hawkey 4 (Израиль) и Philips Forte (Германия) для выявления метастатического поражения костей скелета. Для исследования применяли ^{99m}Tc , перфотех или технефор. Наличие асимметричных очагов повышенного накопления РФП соответствовало метастатическому поражению.

При возникновении биохимического рецидива проводили спектр диагностических исследований для выявления местного рецидива. Диагностика местного рецидива включала в себя исследование ПСА сыворотки крови, ТРУЗИ, МРТ, МР-спектроскопию, биопсию предстательной железы.

Всем пациентам, у которых был диагностирован биохимический рецидив, выполняли биопсию простаты. Трансректальную биопсию проводили на ультразвуковом сканере В&К 2002 (Дания) трансректальным датчиком 7,5 МГц с помощью биопсийного автомата Biopty фирмы Bard (США) с иглами UNICOR фирмы COOK (США) диаметром 18 G. Биопсию выполняли под контролем ТРУЗИ в направлении к подозрительной области, затем осуществляли систематическую биопсию всей железы. В случае если ТРУЗИ, МРТ, МП-МРТ не выявляли отклонений, выполняли секстантную биопсию билатерально по средним парасагитальным областям у основания, в середине и у верхушки простаты.

Статистическая обработка материала

Статистическую обработку данных выполняли с использованием программы SPSS 21. При анализе и обработке данных использовали следующие статистические методы:

- проверка формы распределения изучаемых признаков и её соответствие нормальному закону по критериям Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка;
- метод описательной статистики: приведены медианы и квартили для количественных признаков и абсолютное значение и процент для номинальных;
- сравнение количественных признаков в группах с применением критерия Манна-Уитни-Вилкоксона и непараметрического дисперсионного анализа Краскела-Уоллиса;

- анализа таблиц сопряженности с применением статистики χ^2 для качественных данных;
- анализ выживаемости по методу Каплана-Мейера со сравнением выживаемости в группах с помощью лог-рангового теста.

Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05. Исходная база данных была сформирована в электронных таблицах Microsoft Excel.

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Высокоинтенсивная фокусированная ультразвуковая абляция

103 пациентам со стадией cT3a-T3vN0M0 выполнили высокоинтенсивную фокусированную ультразвуковую абляцию (HIFU-терапию) на роботизированной системе Ablatherm® (EDAP, Лион, Франция) (рисунок 2).



Рисунок 2 -Внешний вид системы Ablatherm

В группе преобладали пациенты со значением Глисона 6,7,8.

Пациентам с объемом простаты более 40 куб.см. и симптомами инфравезикальной обструкции, выявленными во время урофлоуметрии (средняя скорость мочеиспускания < 10 мл/с) выполнили трансуретральную резекцию простаты перед HIFU. В случае если объем резецированной ткани простаты превышал 30 куб. см, ультразвуковую абляцию выполняли через месяц после ТУР.

Среднее время госпитализации составило 7 ± 4 (от 3 до 14) дней.

Уретральный катетер удалялся через $7 \pm 4,5$ (от 5 до 15) дней после операции.

Контрольный осмотр после HIFU (уровень ПСА, ПРИ, трансректальное УЗИ, урофлоуметрия, общий анализ мочи) проводили каждые 3 месяца в первый год, затем каждые 6 месяцев в последующие два года наблюдения, далее 1 раз в год.

После проведения HIFU терапии оценивали динамику уровня ПСА (таблица 2).

Как следует из таблицы 2, уровень ПСА через 3 месяца после лечения снижался и оставался стабильным в течение 3 - 4 лет наблюдения. Критерием оценки эффективности лечения являлась разница в уровне ПСА до и после лечения.

У 64 (62,1%) больных после HIFU - терапии отмечался рост уровня ПСА или уровень ПСА составлял больше «надир+1,2 нг/мл». Им назначали адъювантную гормональную терапию. Через 3 месяца после ультразвуковой абляции у 39 (37,9%) пациентов надир ПСА составил менее 0,5 нг/мл, и не отмечалось значимого роста ПСА в период наблюдения. Им рекомендовали динамическое наблюдение.

Таблица 2 - Динамика уровня ПСА после проведения HIFU-терапии

Сроки исследования	Значение ПСА (нг/мл)
Исходный уровень ПСА	19,90 (10,08–37,15)
Уровень ПСА через 3 месяца	0,60 (0,08–6,40)
Уровень ПСА через 12 месяцев	1,71 (0,47–4,54)
Уровень ПСА через 2 года	1,67 (0,14–6,20)
Уровень ПСА через 3 года	1,70 (0,23–5,04)
Уровень ПСА через 4 года	2,26 (1,60–11,10)
Уровень ПСА через 5 лет	1,63 (0,09–6,09)

5 (4,9%) пациентам была выполнена повторная HIFU-терапия по поводу местного рецидива опухоли. Местный рецидив опухоли был подтвержден при МР-спектроскопии и биопсии простаты. Биохимический рецидив в течение пяти лет развился у 21 (20,4%) больного. Для оценки биохимического рецидива нами использовался Штутгартский критерий (надир ПСА + 1,2 нг/мл). У 18 (17,5%)

пациентов была прогрессия в виде метастазов в забрюшинные лимфатические узлы, кости, инвазия опухоли в органы малого таза. Метастатическое поражение костей было подтверждено при сцинтиграфии костей скелета. Это потребовало назначения бисфосфонатов.

У 26 (25,4 %) пациентов в течение раннего и отдаленного периода после ультразвуковой абляции отмечались следующие побочные эффекты: недержание мочи I, II и III степени у 8 (30,8%), 16 (61,5%) и у 2 (7,7%) пациентов соответственно. Недержание купировалось у 10 (38,0%) больных через 3-6 месяцев на фоне приема альфа-адреноблокаторов и выполнения лечебной гимнастики, у 16 (62,0%) пациентов на фоне консервативной терапии уменьшилась выраженность недержания мочи (таблица 3).

Таблица 3 – Побочные эффекты после HIFU терапии

Побочные эффекты	Количество пациентов (n=26)	Доля, %
Недержание мочи I ст.	8	30,8
Недержание мочи II ст.	16	61,5
Недержание мочи III ст.	2	7,7
Стриктура простатического отдела уретры	15	57,7
Орхоэпидидимит	5	19,2
Пиелонефрит	3	11,5

Для коррекции недержания мочи пациентам были рекомендованы сеансы нейромышечной электростимуляции с курсом лечебной физкультуры в течение 10 дней, что способствовало укреплению мышц мочевого пузыря. Через 3 месяца после окончания первого курса реабилитации проводили повторный курс.

У 15 (57,7%) пациентов в течение 12 месяцев после операции возникла стриктура простатического отдела уретры, что явилось показанием для выполнения трансуретральной резекции простаты. Орхоэпидидимит и пиелонефрит, возникшие в раннем послеоперационном периоде, купировались приемом фторхинолонов и уроантисептиков.

Наши исследования показали, что 5-летняя общая и безрецидивная выживаемость после комбинированного лечения с применением HIFU-терапии составила – 81% и 56% соответственно (рисунок 3).

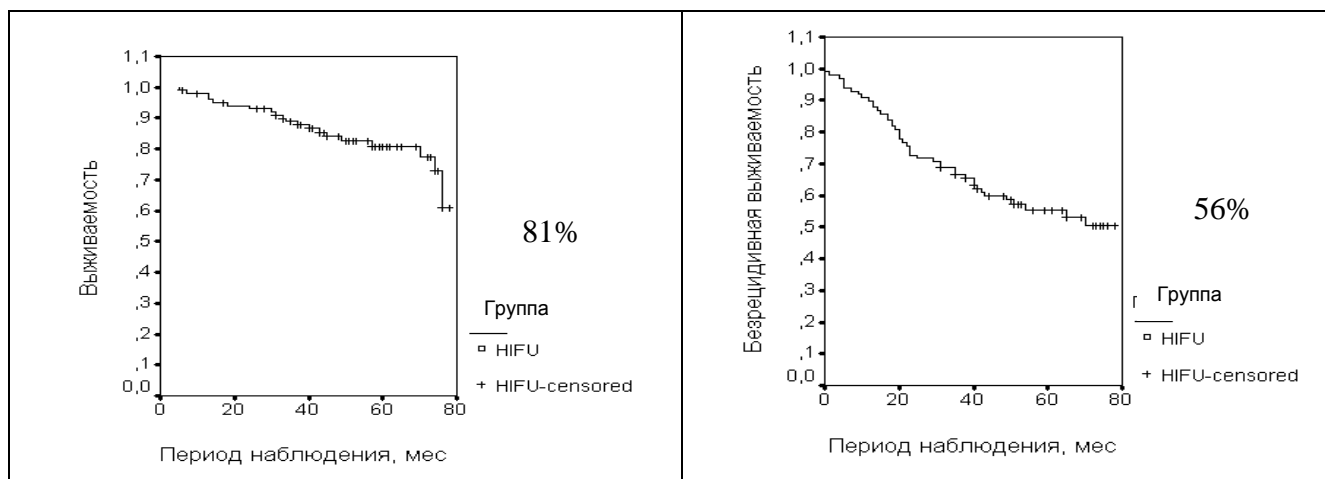


Рисунок 3 - 5-летняя общая и безрецидивная выживаемость после комбинированного лечения с применением ультразвуковой абляции, рассчитанная по Каплану – Мейеру
Дистанционная лучевая терапия

Проанализированы результаты лечения 98 больных. В группу вошли больные РПЖ стадии Т3а-вN0M0. Преобладали пациенты со значением Глисона 6, 7, 8.

Дистанционную конформную лучевую терапию выполняли на линейных ускорителях Clinac Varian (США); для визуализации объема мишени облучения использовали компьютерный томограф General Electric Light Speed 16 (США) с шагом сканирования 2,5 – 5,0 мм, 3D планирующей программой Eclipse, укладкой пациента в иммобилизирующее устройство с ежедневным контролем укладки с помощью киловольтных снимков (ОВИ). Лечение проводили 5 раз в неделю методом классического фракционирования до суммарной облучаемой дозы 78 Гр. Дистанционную конформную лучевую терапию проводили с модуляцией интенсивности излучения (IMRT).

У 61 (62,2%) больного после ДЛТ отмечался рост уровня ПСА или уровень ПСА составлял больше «надир+2,0 нг/мл». Им также назначали адъювантную ГТ. У 37 (38%) больных через 3 месяца после ДЛТ уровень ПСА при контроле не превышал 2,0 нг/мл. Им рекомендовали динамическое наблюдение.

Биохимический рецидив в течение пяти лет развился у 23 (23,5%) больных. У 3 (3,1%) пациентов был выявлен местный рецидив. У 15 (15,3%) пациентов была прогрессия заболевания в виде метастазов в кости. Это потребовало назначения бисфосфонатов. Среднее время до прогрессирования заболевания составило $18,1 \pm 6,8$ месяцев. Биохимический рецидив определяли по критерию Phoenix

(надир ПСА+2 нг/мл). После лечения оценивали динамику уровня ПСА (таблица 4).

Таблица 4 - Динамика уровня ПСА у больных, получивших дистанционную лучевую терапию

Сроки исследования	Значение ПСА (нг/мл)
Исходный уровень ПСА	25,10 (11,67 – 48,57)
Уровень ПСА через 3 месяца	3,10 (0,69–6,08)
Уровень ПСА через 12 мес.	1,69 (0,41–6,77)
Уровень ПСА через 2 года	1,37 (0,27–5,50)
Уровень ПСА через 3 года	2,37 (0,98–5,18)
Уровень ПСА через 4 года	4,85 (0,36–13,13)
Уровень ПСА через 5 лет	3,09 (0,29–14,03)

Как следует из таблицы 4, уровень ПСА через 3 месяца после лечения снижался и оставался стабильным с незначительным ростом на протяжении всего срока наблюдения. Критерием оценки эффективности лечения являлась разница в уровне ПСА до и после лечения.

В течение 3–6 месяцев после ДЛТ у 30 (31%) больных отмечались побочные эффекты: диарея (83,3%), цистит (33,3%), ректит (23,3%). Гидронефроз развился у 5 (16,7%) больных, недержание мочи у 2 пациентов, острая задержка мочи у 3 (10,0%) пациентов (таблица 5).

Таблица 5 – Побочные эффекты после дистанционной лучевой терапии

Побочные эффекты	Количество пациентов (n=30)	Доля, %
Цистит	10	33,3
Ректит	7	23,3
Гидронефроз	5	16,7
Недержание мочи I степени	1	3,3
Недержание мочи II степени	1	3,3
Диарея	25	83,3
Задержка мочи	3	10,0

Наши исследования показали, что 5-летняя общая и безрецидивная выживаемость при комбинированном лечении больных местнораспространенным РПЖ с применением ДЛТ в сочетании с ГТ составила 61% и 57% (рисунок 4).

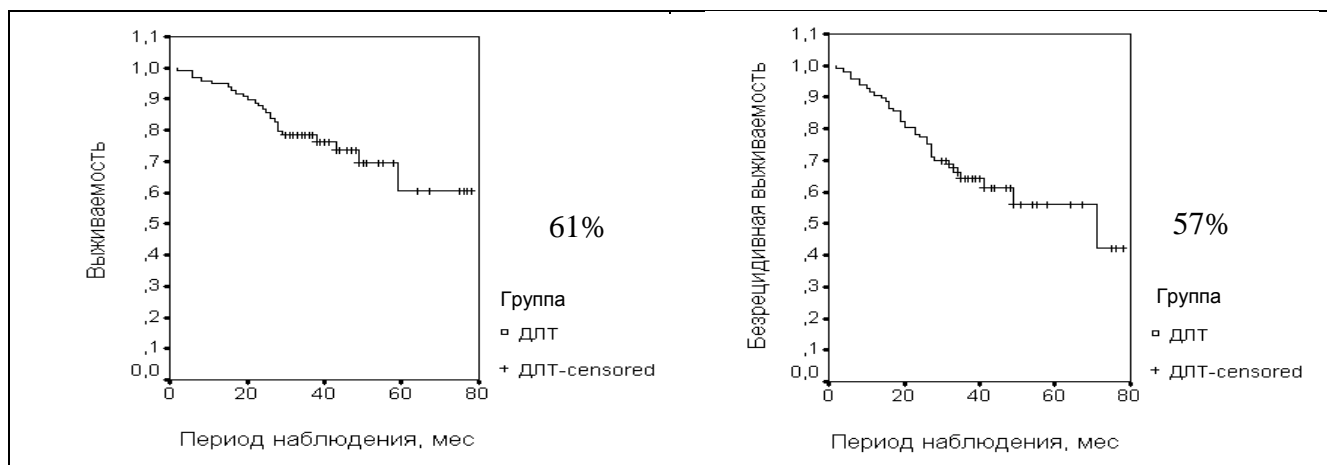


Рисунок 4 - 5-летняя общая и безрецидивная выживаемость после комбинированного лечения с применением ДЛТ, рассчитанная по Каплану-Мейеру

Гормональная терапия

Гормональную терапию проводили 90 пациентам. В группу вошли больные РПЖ стадии Т3а-вN0M0, не являющимися кандидатами для оперативного вмешательства и имеющие ожидаемую продолжительность жизни менее 10 лет. Преобладали пациенты со значением Глисона 6, 7, 8.

Пациентам назначали следующие препараты: Трипторелин 11,25 мг (аналог ЛГРГ) в сочетании с нестероидными антиандрогенами – Флутамид 250 мг, Бикалутамид 150 мг, стероидные антиандрогены – Ципротерон 50 мг, Андрокур 300 мг, нестероидные антиандрогены – Касодекс 150 мг, Флутамид 250 мг в монорежиме. Во время лечения оценивали динамику уровня ПСА (таблица 6).

Таблица 6 – Динамика уровня ПСА у больных в группе проведенной гормонотерапии

Сроки исследования	Значение ПСА (нг/мл)
Исходный уровень ПСА	25,10 (15,30 – 55,60)
Уровень ПСА через 3 месяца	3,71 (1,89–10,76)
Уровень ПСА через 12 месяцев	3,10 (0,67–14,40)
Уровень ПСА через 2 года	11,20 (5,11–31,70)
Уровень ПСА через 3 года	13,53 (3,08–41,45)
Уровень ПСА через 4 года	9,60 (7,80–9,60)
Уровень ПСА через 5 лет	8,37 (8,37–8,37)

Среднее время до клинического прогрессирования заболевания составило

16,2±8,7 месяцев, после чего отмечались клиническая и радиологическая прогрессия. При наличии метастазов в кости дополнительно назначали бисфосфонаты (золедроновая кислота 4 мг).

Как следует из таблицы 6, ГТ позволяет контролировать заболевание только в течение первых месяцев лечения. Критерием оценки эффективности лечения являлась разница в уровне ПСА до и после лечения.

При ГТ были выявлены побочные эффекты у 80 из 90 пациентов: угнетение либидо у 70 (87,5%) пациентов, приливы у 35 (43,7%) пациентов, в меньшей степени – диарея, гинекомастия, тошнота (таблица 7).

Таблица 7 – Побочные эффекты после ГТ

Побочные эффекты	Количество пациентов (n=80)	Доля, %
Приливы	35	43,7
Гинекомастия	5	6,2
Угнетение либидо	70	87,5
Тошнота	5	6,2
Диарея	6	7,5

Наши исследования показали, что 5-летняя общая выживаемость при назначении ГТ составила 45%, 5-летняя безрецидивная (без клинической прогрессии) выживаемость составила 40%, соответственно (рисунок 5).

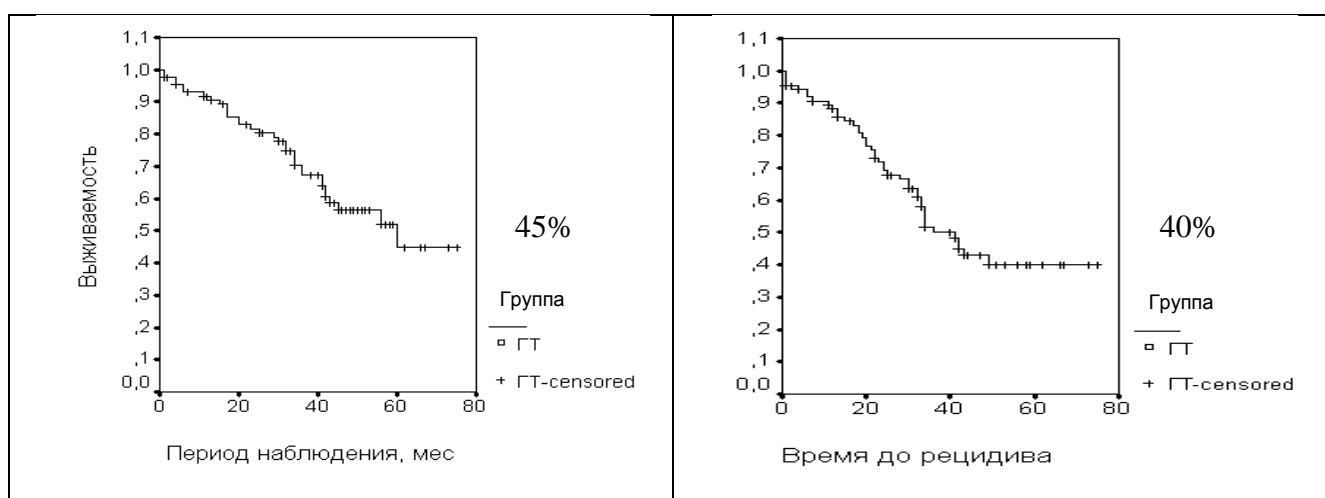


Рисунок 5 - 5-летняя общая выживаемость и безрецидивная (без клинической прогрессии) выживаемость при ГТ, рассчитанная по Каплану-Мейеру

Для оценки биохимического рецидива после проведенной HIFU-терапии нами

использовался Штутгартский критерий (надир ПСА+1,2 нг/мл), для оценки биохимического рецидива после ДЛТ критерий Phoenix (надир ПСА+2 нг/мл).

В группе HIFU-терапии биохимический рецидив в течение пяти лет развился у 21 (20,4%) больного. У 18 (17,5%) пациентов была прогрессия в виде метастазов в забрюшинные лимфатические узлы, кости, инвазии в органы малого таза. Метастатическое поражение костей было подтверждено при сцинтиграфии костей скелета. Местный рецидив опухоли был подтвержден при МР-спектроскопии и биопсии простаты. Местный рецидив развился в среднем через $18,3 \pm 5,9$ месяцев.

В группе ДЛТ биохимический рецидив в течение пяти лет развился у 23 (23,5%) больных. У 3 (3,1%) пациентов был выявлен местный рецидив, по поводу чего пациентам была проведена HIFU-терапия. У 15 (15,3%) пациентов была прогрессия заболевания в виде метастазов в кости. Это потребовало назначения бисфосфонатов. Среднее время до прогрессирования заболевания составило $18,1 \pm 6,8$ месяцев. Биохимический рецидив определяли согласно критерию Phoenix (надир ПСА+2 нг/мл).

После проведения HIFU-терапии у больных с местным рецидивом при последующем наблюдении данных за продолженный рост не выявлялось.

Уровень ПСА в момент выявления местного рецидива определялся в диапазоне от 1,2 до 2,3 нг/мл (в среднем, 1,46).

Диагностическая точность ТРУЗИ в выявлении местного рецидива была не достаточна высока в обеих группах пациентов: 40,3%. Низкая диагностическая точность была обусловлена следующими ограничениями метода:

а) после HIFU-терапии и ДЛТ предстательная железа уменьшается в размерах, нарушается нормальная анатомия железы, паренхима становится гетерогенной, развивается фиброз.

б) лечебный патоморфоз предстательной железы значительно затрудняет выявление рецидивных опухолей небольшого объема, характерный для рака гипоэхогенный участок с неровными контурами определялся только в 30% случаев.

Мультипараметрическую МРТ для выявления местного рецидива проводили на высокопольном магнитно-резонансном томографе с напряженностью поля 3Т

Magnetom Trio (Siemens, США) с ректальной катушкой и контрастным усилением.

Наличие или отсутствие рецидива рака в предстательной железе определяли на T2-взвешенных МРТ и при МР-спектроскопии. Площадь под ROC-кривой рассчитывали с помощью обобщённых оценочных уравнений отдельно для T2-взвешенной МРТ и для комбинации T2-взвешенной МРТ с МР-спектроскопией и используя результаты биопсии как «золотой стандарт».

О наличии местного рецидива судили при выявлении в предстательной железе опухолевидного узла или серповидного субкапсулярного очага низкой интенсивности T2-сигнала в периферической зоне. Интерпретация МР-спектрограмм была основана исключительно на соотношении метаболических пиков и количестве патологических вокселей. Показатель МР-спектроскопии относительно опухолевой ткани считался положительным, если наблюдались три или более смежных ипсилатеральных вокселя с повышенными уровнями холина, и цитрат не определялся. Если креатин выявлялся, повышенный уровень холина определялся как соотношение холин/креатин более чем 1,5:1. Если креатин отсутствовал, повышенный уровень холина определялся как соотношение площади пика холина к уровню шума более чем 5:1 (рисунок 6,7).

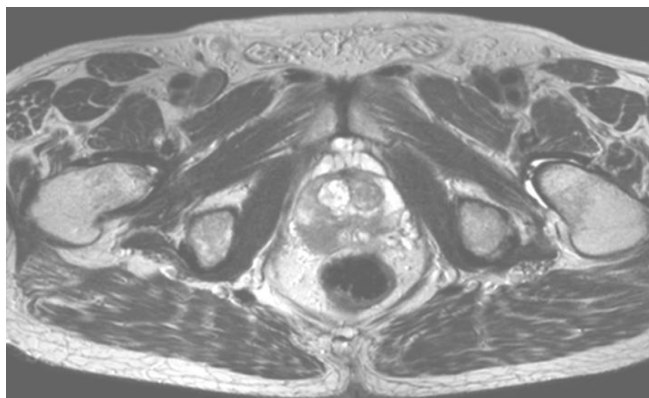


Рисунок 6 – T2-взвешенное изображение в аксиальной плоскости. В правой доле простаты участок пониженной интенсивности МР-сигнала

Для спектроскопической МРТ в выявлении местного рецидива чувствительность и специфичность составили 73% и 77,7%, соответственно. Чувствительность и специфичность при T2-взвешенной МРТ составили 53% и 68%, соответственно (таблица 8).

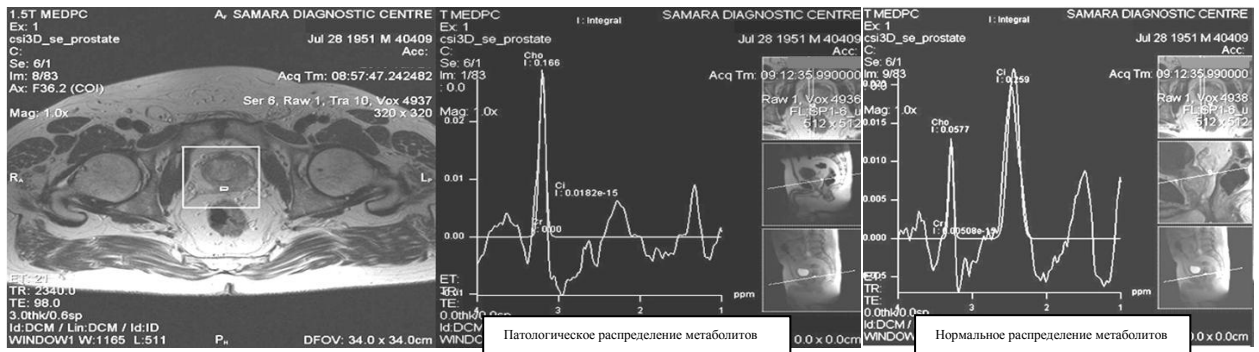


Рисунок 7 – МР-спектрограмма предстательной железы. Повышение пика холина в сочетании со снижением пика цитрата - признаки местного рецидива (для сравнения приведено нормальное распределение пиков метаболитов).

Таблица 8 - Диагностическая эффективность ТРУЗИ и МРТ в выявлении местного рецидива РПЖ

Диагностический показатель	ТРУЗИ	Стандартная МРТ	Спектроскопическая МРТ
1. Чувствительность теста	30,6	53	73
2. Специфичность	73,7	68	77,7
3. Диагностическая точность	40,3	58,3	75

Кривые ROC ТРУЗИ, T2-взвешанной и спектроскопической МРТ были 0,409, 0,531 и 0,724 соответственно (стандартная ошибка 0,033, 0,036, 0,026) (таблица 9).

Таблица 9 – Кривые ROC и сравнение результатов

	AUC	Ошибка	Разница между областями
ТРУЗИ	0,409	0,033	
T2-взвешенная МРТ	0,531	0,036	
Спектроскопическая МРТ	0,724	0,026	
Сравнение стандартной и спектроскопической МРТ		0,029	0,193

Таким образом, результаты настоящего исследования показали, что наиболее эффективным методом комбинированного лечения является HIFU-терапия в сочетании с гормональной терапией. При этом 5-летняя общая и

безрецидивная выживаемость при HIFU-терапии и ДЛТ составила 81% и 56%, 61% и 57% соответственно. При ГТ 5-летняя общая выживаемость составила 45%, 5-летняя безрецидивная выживаемость – 40% (таблица 10, рисунок 8)

Таблица 10 - Результаты лечения

Группы пациентов	HIFU	ДЛТ	ГТ	p 1-2	p 1-3	p 2-3
Кол-во, n	103	98	90			
5-летняя общая выживаемость, %	81	61	45	0,042	<0,001	0,119
5-летняя безрецидивная выживаемость, %	56	57	40	0,955	<0,001	<0,001

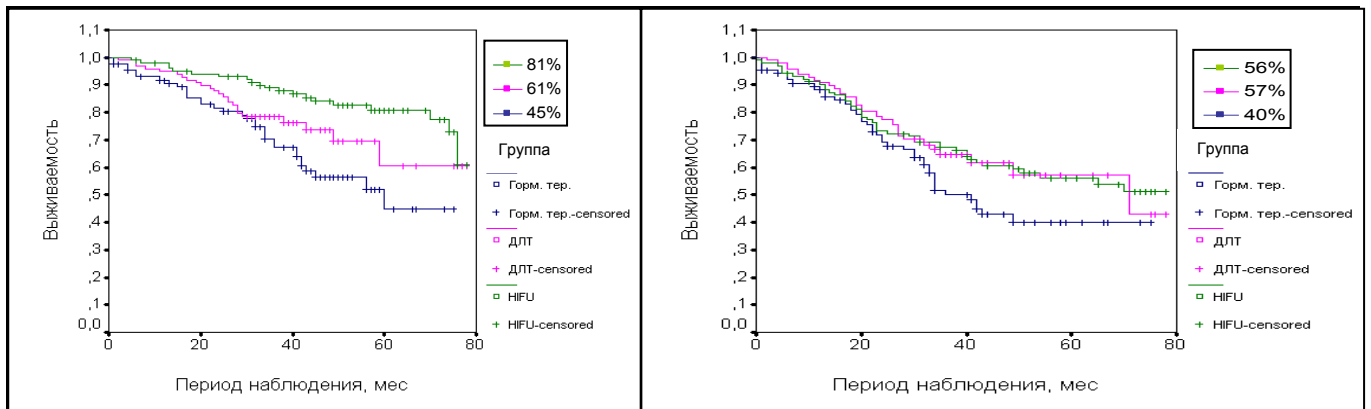


Рисунок 8 – Кривые общей и безрецидивной выживаемости выживаемости по Каплану-Мейеру при комбинированном лечении с применением HIFU, ДЛТ и ГТ

На основании полученных результатов нами предложен алгоритм лечебно-диагностических мероприятий у больных местнораспространенным РПЖ с применением ультразвуковой абляции (рисунок 9).

Таким образом, всем больным местнораспространенным РПЖ рекомендуется комбинированное лечение, сочетающее назначение неoadъювантной ГТ на 6 месяцев с целью уменьшения объема простаты и повышения эффективности лечения, и HIFU-терапии. При этом проведение ТУР простаты рекомендуется в случае, если объем простаты сохраняется более 40 куб.см.

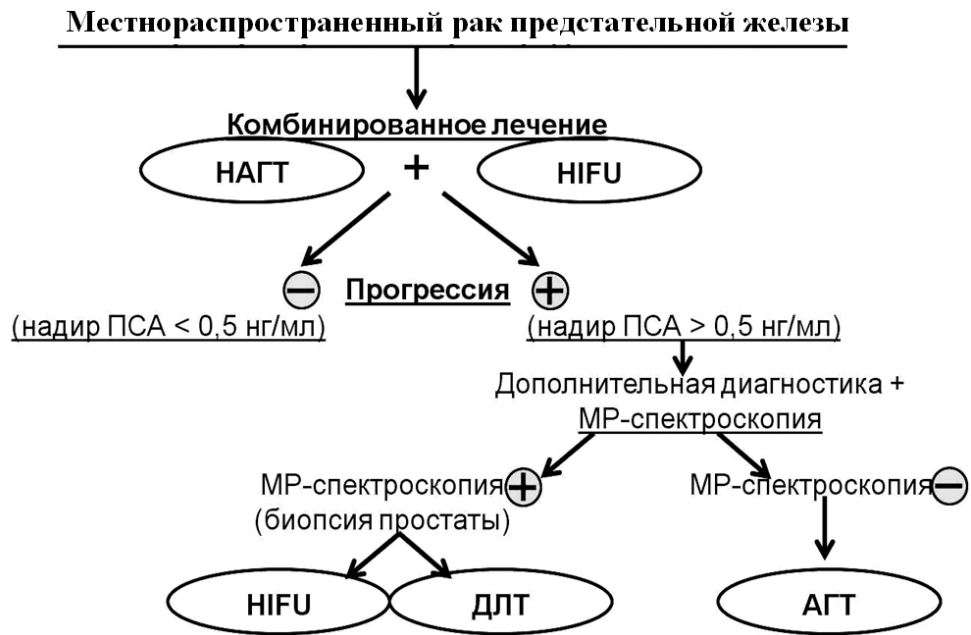


Рисунок 9 – Алгоритм лечебно-диагностических мероприятий у больных местнораспространенным раком предстательной железы с использованием высокоинтенсивной ультразвуковой абляции

После лечения осуществляется контроль уровня ПСА. В случае определения надир ПСА менее 0,5 нг/мл рекомендуется наблюдение за больным с мониторингом ПСА каждые 3 месяца. В случае определения надир ПСА более 0,5 нг/мл или биохимического рецидива (надир + 1,2 нг/мл), рекомендуется дополнительная диагностика (ТРУЗИ с ЦДК, УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства) с включением в протокол исследования МР-спектроскопии.

В случае выявления признаков местного рецидива по данным указанных методов визуализации, выполняется биопсия подозрительного участка предстательной железы под контролем ТРУЗИ. При получении морфологической верификации рецидива больному рекомендуется повторная HIFU-терапия или ДЛТ. В случае отсутствия признаков местного рецидива по данным методов визуализации или генерализации процесса в виде отдаленных метастазов рекомендуется назначение длительной ГТ.

ВЫВОДЫ

1. Проведение комбинированного лечения в объеме НАГТ в сочетании с HIFU позволяет достичь 5-летней общей выживаемости 81% и выживаемости без прогрессии 56% у больных местнораспространенным раком предстательной железы.
2. Комбинированное лечение с использованием HIFU-терапии позволяет увеличить 5-летнюю общую выживаемость на 20% по сравнению с комбинацией НАГТ и ДЛТ ($p=0,042$) и на 36% по сравнению с гормональной терапией в монорежиме ($p<0,001$). Выживаемость без прогрессии оказалась ниже и составила 56% в группе с HIFU, 57% ($p=0,955$) в группе с ДЛТ и 40% в группе гормональной терапии ($p<0,001$).
3. Сочетание НАГТ и HIFU сопровождается побочными реакциями в 25,0% случаев. Среди осложнений преобладают недержание мочи различной степени выраженности до 25,0% и формирование стриктуры уретры в 15,0% случаев.
4. Использование МР-спектроскопии в протоколе МР-исследования повышает эффективность выявления местного рецидива заболевания после комбинированного лечения на 16,7% по сравнению с методикой стандартной МРТ, обладает чувствительностью 73% и специфичностью 77,7%.
5. Разработанный алгоритм лечебно-диагностических мероприятий с использованием МР-спектроскопии у больных местнораспространенным РПЖ после комбинированного лечения позволил определить показания к проведению повторной HIFU терапии или ДЛТ при наличии признаков прогрессирования опухолевого процесса.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У больных с местнораспространенным раком предстательной железы HIFU-терапию рекомендуется выполнять в комбинации с гормонотерапией, с включением в зону абляции капсулы простаты, перипростатической клетчатки и семенных пузырьков.
2. Для выявления местного рецидива после комбинированного лечения больных местнораспространенным РПЖ рекомендуется проводить МР-спектроскопию

с прицельной биопсией.

3. При возникновении местного рецидива после ультразвуковой абляции рекомендуется выполнение повторной ультразвуковой абляции или ДЛТ. При выявлении местного рецидива после лучевой терапии следует проводить ультразвуковую абляцию в сочетании с гормонотерапией.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ АВТОРОМ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Матяш, Я.С. Брахитерапия рака предстательной железы 5-летние результаты [Текст] / Л.В. Шаплыгин, Р.З. Хаметов, Я.С. Матяш и др. // Новые технологии в онкологии: материалы ежегодной научно-практической конференции. – Самара, 2012.– С. 295.
2. Матяш, Я.С. Высокоинтенсивная фокусированная ультразвуковая абляция рака предстательной железы: 5–летние результаты [Текст] /Л.В. Шаплыгин, Р.З. Хаметов, Я.С. Матяш и др. // Новые технологии в онкологии: материалы ежегодной научно-практической конференции. – Самара, 2012.– С. 273.
3. Матяш, Я.С. Лечение местных рецидивов рака предстательной железы высокоинтенсивной фокусированной ультразвуковой абляцией [Текст] / Л.В. Шаплыгин, В.А. Соловов, Я.С. Матяш и др. // Новые технологии в онкологии: материалы ежегодной научно-практической конференции. – Самара, 2012.– С. 294.
4. Матяш, Я.С. HIFU и брахитерапия при лечении пациентов раком простаты с высоким риском прогрессии [Текст] / Р.З. Хаметов, Я.С. Матяш, В.А.Соловов и др. // Новые технологии в онкологии: материалы ежегодной научно-практической конференции. – Самара, 2013.– С. 215.
5. Матяш, Я.С. Брахитерапия при раке предстательной железы [Текст] / Л.В. Шаплыгин, В.А. Соловов, Я.С. Матяш и др. // Новые технологии в онкологии: материалы ежегодной научно-практической конференции. – Самара, 2013.– С. 224.
6. Матяш, Я.С. Брахитерапия при раке предстательной железы: 5-летние результаты [Текст] / Л.В. Шаплыгин, В.А. Соловов, Я.С. Матяш и др. //

- Медицинский вестник Башкортостана.– 2013.- Том №8. – №2.- С. 229-231.
7. Матяш, Я.С. Ультразвуковая абляция при раке предстательной железы: результаты лечения 795 пациентов [Текст] / В.А. Соловов, Л.В. Шаплыгин, Я.С. Матяш и др.// Медицинский вестник Башкортостана – 2013. – Том №8. – №2.- С. 220-222.
 8. Матяш, Я.С. Лечение ультразвуковой абляцией гормонорезистентного локализованного и местнораспространенного рака предстательной железы [Текст] / Р.З. Хаметов, В.А. Соловов, Я.С. Матяш и др. // Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». - 2013. – № 1. – С 18-22.
 9. Матяш, Я.С. Фокусированная высокоинтенсивная ультразвуковая абляция (hifu) при лечении пациентов с раком предстательной железы: statusquo 2014 [Текст] / В.А. Соловов, С. Тюрюф, К. Жасси, Я.С. Матяш, Д.В. Фесенко //Злокачественные опухоли: материалы XVIII российского онкологического конгресса. - Москва, 2014. – С.52.
 - 10. Матяш, Я.С. Фокусированная высокоинтенсивная ультразвуковая абляция при лечении пациентов с местнораспространенным раком предстательной железы [Текст] / Л.В. Шаплыгин, В.А. Соловов, Я.С. Матяш и др. // Онкоурология. – 2014. - № 2. – С.58-61.**
 - 11. Матяш, Я.С. Высокоинтенсивная фокусированная ультразвуковая абляция (HIFU) рака предстательной железы у 976 пациентов: 7-летние результаты [Текст] / В.А. Соловов, А.Е. Орлов, М.О. Воздвиженский, Д.В. Фесенко, Я.С. Матяш, А.В. Копылов, Р.З. Хаметов. И.А. Печинина // Известия Самарского научного центра РАН. – Самара, 2015. – Том №17. – №2 (3).- С. 682 – 685.**
 12. Matyash, Y. HIFU and Brachytherapy for the high-risk progression prostate cancer treatment: 6 years follow-up [Text] / V. Solovov, D.Fesenko, Y. Matyash, A Kopylov,R. Khametov // European urology supplements. – 2013. – V.12. – Is.6. – P.175
 13. Matyash, Y. HIFU therapy for local recurrence of prostate cancer after external beam radiotherapy and radical prostatectomy - 5,5 years experience [Text] /

- V. Solovov, Y. Matyash, D. Fesenko, R. Khametov // 13th International Symposium on Therapeutic Ultrasound (May 12-16, Shanghai, China 2013). – P.155.
14. Matyash, Y.S. High-intensity focused ultrasound for the prostate treatment of 837 patients: 5,5 years experience [Text] / V.A. Solovov, L.V. Shaplygin, D.V. Fesenko, Y.S. Matyash // CIRSE 2013 (Barselona, Spain, 2014). – P.284
15. Matyash, Y.S. HIFU therapy for patients with high risk prostate cancer [Text] / V.A. Solovov, M.O. Vozdvizhenskiy, R.Z. Khametov, Y.S. Matyash // 14th International Symposium on Therapeutic Ultrasound (Las Vegas, Nevada, USA, 2014). – P.22
16. Matyash, Y.S. Robotic high-intensity focused ultrasound for the treatment of prostate cancer in 1008 patients: a 7-year single-center experience [Text] / V.A. Solovov, M.O. Vozdvizhenskiy, Y.S. Matyash, D.V. Fesenko, R.Z. Khametov // CIRSE 2014 (Glasgow, UK). – P.235

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ГТ	–	гормонотерапия
ДЛТ	–	дистанционная лучевая терапия
МРТ	–	магнитно-резонансная томография
НАГТ	–	неoadъювантная гормональная терапия
ПСА	–	простатспецифический антиген
РОД	–	разовая очаговая доза
РПЖ	–	рак предстательной железы
СОД	–	суммарная очаговая доза
ТРУЗИ	–	трансректальное ультразвуковое исследование
ТУР	–	трансуретральная резекция простаты
УЗИ	–	ультразвуковое исследование
HIFU	–	(HighIntensityFocusedUltrasound) высокоинтенсивный фокусированный ультразвук