

Альтернативные методы лечения локализованного рака предстательной железы

А.И. Неймарк¹, М.А. Тачалов², Б.А. Неймарк¹, Е.В. Гамеева³, В.П. Левин¹

¹ Кафедра урологии и андрологии с курсами специализированной хирургии ФГБОУ ВО Алтайский государственный медицинский университет Росздрава, г. Барнаул

² Отделенческая клиническая больница на ст. Барнаул ОАО «РЖД». Урологическое отделение, г. Барнаул

³ МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Москва

Сведения об авторах:

Неймарк А.И. – д.м.н. профессор, заведующий кафедрой урологии и андрологии с курсами специализированной хирургии ФГБОУ ВО Алтайский государственный медицинский университет, e-mail: neimark.b@mail.ru

Неймарк А.И. – Dr. Sc., professor, Head of the Department of Urology and Andrology with courses of specialized surgery of Altai State Medical University, e-mail: neimark.b@mail.ru

Тачалов М.А. – к.м.н. врач-онкоуролог ОКБ ст. Барнаул ОАО «РЖД» e-mail: med7@mail.ru

Tachalov M.A. – PhD, oncurologist of clinical hospital of Russian Railways, e-mail: med7@mail.ru

Неймарк Б.А. – д.м.н. профессор кафедры специализированной хирургии по урологии, травматологии и офтальмологии ФГБОУ ВО Алтайский государственный медицинский университет, e-mail: neimark.b@mail.ru

Неймарк Б.А. – Dr. Sc., professor of the Department of Urology and Andrology with courses of specialized surgery of Altai State Medical University, e-mail: neimark.b@mail.ru

Гамеева Е.В. – к.м.н. заместитель директора МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России

Gameeva E.V. – PhD, deputy director of the P. Gerzen Moscow scientific research oncological institution – branch of FGBU "NMIC of radiology" of the Ministry of Health of Russia

Левин В.П. – аспирант кафедры специализированной хирургии по урологии, травматологии и офтальмологии ФГБОУ ВО Алтайский государственный медицинский университет

Levin VP – post-graduate student of the Department of Specialized Surgery in Urology, Traumatology and Ophthalmology of Altai State Medical University

Тенденция к увеличению продолжительности жизни населения в развитых странах, современные диагностические технологии и результат работы скрининговых программ по ранней выявляемости злокачественных новообразований, являются основными причинами прогрессивного прироста уровня заболеваемости раком предстательной железы (РПЖ) в индустриально развитых странах, в том числе и России, с достижением уровня заболеваемости более 30 на 100 тыс. мужского населения [1,2].

В настоящее время проблема выбора метода лечения локализованного РПЖ у пациентов, которым противопоказаны радикальные методы, является актуальной.

Одним из методов малоинвазивной хирургии РПЖ, обладающей эффективностью и безопасностью, стал высокоинтенсивный сфокусированный ультразвук (High Intensity Focused Ultrasound). Метод HIFU-терапии в лечении РПЖ используется на протяжении более 15 лет. Существует множество публикаций, в которых анализируется радикальность данного метода, его

эффективность и безопасность, показания к применению [3-10].

В литературе недостаточно данных по изучению эффективности комбинации HIFU и андрогенной депривации, недостаточно изучены методы контроля эффективности лечения с помощью лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) и цветного доплеровского картирования (ЦДК).

Последние годы в урологии отмечается пристальный интерес специалистов к рентгенэндоваскулярным методам лечения урологических заболеваний. Метод рентгенэндоваскулярной эмболизации артерий предстательной железы (ПЖ) при доброкачественной гиперплазии ПЖ (ДГПЖ) стал эффективным, улучшающим качество жизни и безопасным методом лечения у пациентов, которым не показано хирургическое лечение [11-13].

Впервые эффективность методики химиоэмболизации (ХЭ) при раке мочевого пузыря, раке почки и РПЖ продемонстрировали японские ученые [14]. Развитие интервенционной хирургии позволило разработать и внедрить различные схемы ХЭ при злокачественных опухолях печени, поджелудочной железы, почки и мочевого пузыря и

в онкогинекологии [15-20].

Отсутствие в отечественной и зарубежной литературе сведений об эффективности комбинации HIFU-терапии и андрогенной депривации, результатах ХЭ при локализованном РПЖ и состоянии микроциркуляции и гемодинамики ПЖ после HIFU-терапии и ХЭ явилось основанием для проведения данной исследовательской работы.

Цель исследования – сравнить результаты различных методов лечения локализованного РПЖ у пациентов, которым не показаны радикальные методы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа основана на анализе данных лечения 145 пациентов с локализованным РПЖ, которым проведены малоинвазивные методы лечения. Все пациенты были разделены на 3 группы, согласно проведенному методу лечения. I группа: 66 (45,5%) пациентов с локализованным РПЖ, которым проведена HIFU-терапия. II группа: 42 (28,9%) пациента локализованным РПЖ, им выполнена HIFU-терапия с последующим (адъювантным) назначением гормональной терапии в

режиме максимальной андрогенной блокады в течении 6-ти месяцев. III группа: 37 (25,5%) пациентов с локализованным РПЖ, которым проведена суперселективная рентгенэндоваскулярная химиоэмболизация.

В нашем исследовании объем ПЖ являлся основным критерием выбора исследуемой группы. Пациентам с объемом ПЖ менее 40 см³ применялась только HIFU – терапия. Аджьювантная андрогенная депривация проводилась после проведения HIFU – терапии у пациентов с объемом ПЖ от 40 до 60 см³. ХЭ выполнялась пациентам с объемом ПЖ более 60 см³. Средний объем ПЖ в группе ХЭ составил 72,8,4±2,3 см³, в группе HIFU и HIFU+ГТ средний объем ПЖ составил 34,3±1,6 и 51,1±1,9 см³, соответственно.

Обследование пациентов, вошедших в исследование, начиналось с подробного осмотра, выяснения анамнеза жизни, сопутствующей патологии. Все пациенты консультированы терапевтом или другими смежными специалистами. Диагностика РПЖ, его прогрессирования, выявление осложнений проведенного лечения проводились посредством комплексного обследования, включающего: определение уровня простатического специфического антигена (ПСА), пальцевое ректальное исследование, трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ) с цветовым доплеровским картированием, магнитно-резонансную томографию органов малого таза с контрастированием, урофлоуметрию, сцинтиграфию скелета. Проводилось анкетирование по шкале IPSS.

Исследование уровня ПСА в сыворотке крови определяли с помощью системы ARCHITECT i. Всем пациентам ТРУЗИ проводилось на аппарате Acuson «S 2000» (Siemens, Германия) с использованием внутриполостного конвексного датчика (с частотами 4-8 МГц). Уродинамическое исследование проводилось на аппарате «Laborie Delphis IP», США и включало в себя проведение урофлоуметрии. Основным критерием, характеризующий качество

мочеиспускание, был выбран Qmax.

Для оценки микроциркуляции в ПЖ методом ЛДФ использовался аппарат «ЛАКК-02» (НПП «ЛАЗМА», Россия).

Всем пациентам перед HIFU, выполнялась трансуретральная резекция предстательной железы (ТУР ПЖ). HIFU-терапия выполнялась на аппарате «Ablatherm» (EDAP TMS S.A., ВОЛЬ-ан-Велин, Франция). Внутрисосудистые диагностические и лечебные вмешательства выполняли в условиях рентгенооперационной на ангиографическом комплексе Innova 4100IQ GENERAL ELECTRIC (США).

Химиопрепаратом для проведения процедуры ХЭ служил веро-митомидин в дозировке 20 мг. В качестве источника транспортировки химиопрепарата применялись микросферы HераSphere™ (Гепасферы).

В работе использованы различные методы статистической обработки в зависимости от типа случайных величин и поставленной задачи исследования.

Для оценки типа распределения признаков использовали показатели эксцесса и асимметрии, характеризующие форму кривой распределения. Распределение считали нормальным при значении данных показателей от -2 до 2.

Значения непрерывных величин представлены в виде $M \pm m$, где M – выборочное среднее арифметическое и m – стандартная ошибка среднего.

В случаях нормального распределения, а также равенства выборочных дисперсий, для сравнения выборок использовали t-критерий Стьюдента. Равенство выборочных дисперсий оценивали по F-критерию Фишера. Для сравнения связанных выборок использовали парный t-критерий Стьюдента.

В случае распределений, не соответствующих нормальному закону, а также при неравенстве дисперсий, использовали непараметрические U-критерий Манна-Уитни (для независимых выборок) и T-критерий Вилкоксона (для связанных выборок).

Уровень статистической значи-

мости при проверке нулевой гипотезы принимали соответствующий $p < 0,05$. Во всех случаях использовали двусторонние варианты критериев. При сравнении нескольких групп между собой использовали поправку Бонферрони на множественность сравнений.

Оценка актуаральной одно- и трехлетней выживаемости производилась по методу Каплана – Майера.

Обработку и графическое представление данных проводили с помощью компьютерных программ Statistica 10 и Excel 2007.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При анализе показателя уровня ПСА, как основного параметра эффективности лечения, отмечается его значительное снижение после проведенного лечения, во всех исследуемых группах (рис. 1).

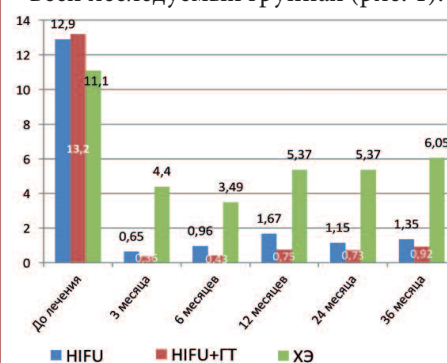


Рис. 1. Динамика уровня ПСА в различных группах после лечения

При сравнительном анализе показателей уровня ПСА в группах отмечается, что данный показатель достоверно ниже в группах пациентов, получивших HIFU терапию (I и II группы), в сравнении с группой пациентов, перенесших ХЭ. Наименьшие значения уровня ПСА отмечено во II группе (больные получали гормональную терапию в адьювантом режиме). Показатели ПСА в I и II группах достоверно не отличаются в течение первого месяца после HIFU-терапии, но уже к 3 месяцу и при дальнейшем наблюдении, уровень ПСА достоверно ($p < 0,001$) ниже в группе пациентов, получавших гормональную терапию в адьювантом режиме. Уровень ПСА в группе ХЭ достоверно

снижаются уже через 1 месяц после лечения и данная тенденция сохранялась на весь период наблюдения (рис. 2).

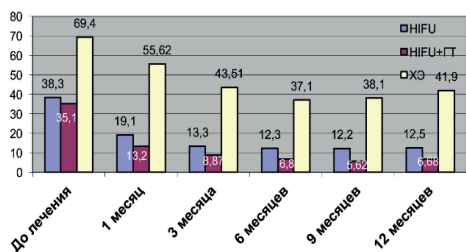


Рис. 2. Динамика объема ПЖ в различных группах после лечения

Анализ показателя объема ПЖ в группах показал, что значительное уменьшение объема ПЖ после лечения происходило во всех исследуемых группах. Максимальное снижение объема ПЖ наблюдалось в группе пациентов, перенесших NIFU в сочетании с гормональной терапией. При сравнении объема ПЖ в группах следует, что применение гормональной терапии в адъювантном режиме достоверно уменьшает объем ПЖ, в сравнении с группой пациентов, перенесших только NIFU-терапию. Сравнение влияния на объем ПЖ двух методов лечения локализованного РПЖ показало, значительное уменьшение объема ПЖ достигается с применением NIFU-терапии по сравнению методом ХЭ.

Уменьшение размеров ПЖ сопровождалось уменьшением выраженности инфравезикальной обструкции и уменьшением симптомов нарушения функции нижних мочевых путей (рис. 3, 4).

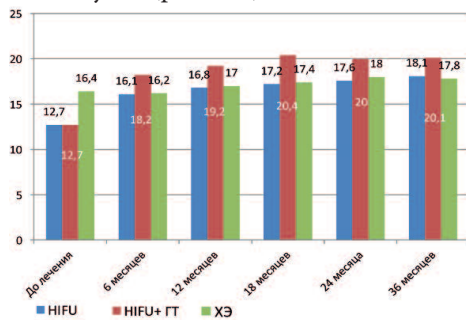


Рис. 3. Динамика максимальной скорости мочеиспускания в различных группах после лечения

По результатам проведения урофлоуметрии до лечения и в дальнейшем каждые 6 месяцев, отмечено, что показатель максимальной

скорости мочеиспускания (Q_{max}) увеличивается во всех группах через 6 месяцев после лечения и сохраняется на всем протяжении периода наблюдения. Статистически значимое ($p < 0,001$) увеличение показателя Q_{max} отмечено в группе NIFU+ГТ в сравнении с другими исследуемыми группами. Статистически значимых различий показателя Q_{max} в группах NIFU и ХЭ не выявлено. При оценке выраженности СНМП отмечено, что заметное улучшение симптоматики, сопровождающееся значимым снижением суммарного балла IPSS, происходит уже через 6 месяцев после лечения во всех исследуемых группах. Снижение суммарного балла IPSS до лечения и после лечения были достоверными во всех группах ($p < 0,001$), наибольшее снижение этого показателя отмечено в группе больных, получавших антиандрогенную депривацию ($p < 0,001$) и не было статистически достоверным ($p = 0,101$) в группах NIFU и ХЭ после лечения.

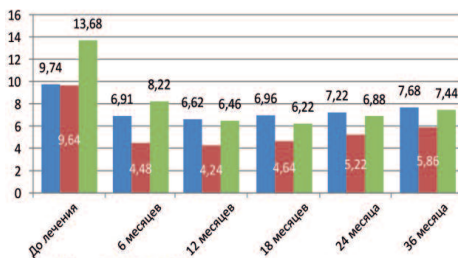


Рис. 4. Динамика суммы баллов IPSS в различных группах после лечения

При сравнении показателей безрецидивной выживаемости следует, что применение антиандрогенной депривации после NIFU – терапии, не влияет на вероятность рецидивирования в течение 1-го года и достоверно увеличивает безрецидивный период с 68 (в группе NIFU) до 88% (в группе NIFU в сочетании с антиандрогенной депривацией) в течение трех лет после NIFU-терапии.

Сравнительный анализ общей выживаемости в исследуемых группах показал высокую эффективность NIFU-терапии и химиоэмболизации в лечении локализованного РПЖ. Показатели однолетней об-

щей выживаемости в исследуемых группах были одинаковыми и составили 100%. Показатели трехлетней общей выживаемости оказались лучше в группе NIFU в сочетании гормональной терапией. При сравнении общей выживаемости в группах отмечено, что результат сравнения группы NIFU+ГТ и группы ХЭ был достоверным ($p = 0,022$). Показатель достоверности в группах NIFU и NIFU+ГТ, составил 0,381. Показатель достоверности в группах NIFU и ХЭ, составил 0,089. Применение гормональной терапии после NIFU, достоверно улучшает результаты трехлетней безрецидивной выживаемости с 68 до 88%. Показатель достоверности общей 3-летней выживаемости был достоверно выше в группе NIFU+ГТ (100%) по сравнению с группой ХЭ (82%).

Основными параметрами исследования микроциркуляции в ПЖ методом ЛДФ в нашей работе стали сл. показатели: статистически усредненный показатель микроциркуляции (ПМ); показатель, отражающий поток эритроцитов, среднеквадратичное отклонение (СКО); коэффициент вариации (КВ) ($K_v = \sigma / \mu \times 100\%$) – соотношение между перфузией ткани и величиной ее изменчивости.

Показатели микроциркуляции в группах NIFU и NIFU+ГТ достоверно не отличались. Аналогичные показатели в группе ХЭ были достоверно выше, что связано с большим объемом ПЖ. При исследовании таких показателей микроциркуляции, как ПМ и СКО до лечения достоверно выявлена прямая корреляционная связь с объемом ПЖ. Чем больше объем ПЖ, тем выше данные показатели. Коэффициент корреляции (r) в группе NIFU составил 0,80 для ПМ и 0,75 – для СКО. Аналогичный показатель в группе NIFU+ГТ составил 0,83 и 0,60. В группе ХЭ коэффициент корреляции для ПМ – 0,85 и СКО – 0,70.

При изучении показателя ПМ отмечено достоверное ($p < 0,001$) снижение данного показателя уже

через 3 месяца после лечения во всех исследуемых группах. За весь период наблюдения данный показатель оставался стабильным. При сравнении показателя ПМ между группами получены следующие результаты: наименьшее значение ПМ наблюдалось в группе HIFU+ГТ; в группе ХЭ данный показатель был выше по сравнению с группами, перенесших HIFU (рис. 5).

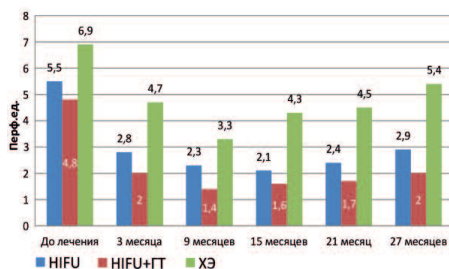


Рис. 5. Динамика показателя микроциркуляции в исследуемых группах после лечения

При изучении параметра СКО отмечено достоверное ($p < 0,001$) снижение данного показателя уже через 3 месяца после лечения, во всех исследуемых группах. Наименьшее значение СКО наблюдалось в группе HIFU+ГТ (рис. 6).

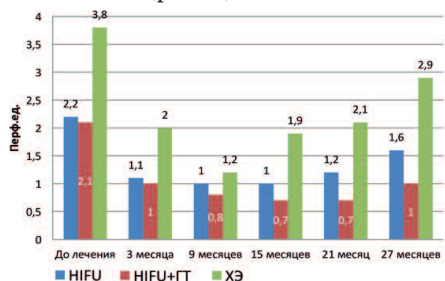


Рис. 6. Динамика среднеквадратичного отклонения в исследуемых группах после лечения

При изучении параметра КВ отмечено достоверное снижение данного показателя уже через 3 месяца после лечения, во всех исследуемых группах. В группах HIFU+ГТ и ХЭ показатель достоверности (p) составил $< 0,001$, а в группе HIFU – 0,012. (рис. 7)

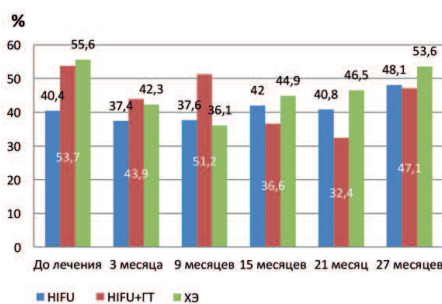


Рис. 7. Динамика коэффициента вариации в исследуемых группах после лечения

Исследование состояния микроциркуляции в ПЖ у больных с локализованным РПЖ продемонстрировало наличие характерных изменений. Применение HIFU-терапии и рентгенэндоваскулярной химиоэмболизации достоверно уменьшает микрокровоток в ПЖ, что является критерием эффективности лечения. Применение гормональной терапии в адъювантном режиме после HIFU достоверно уменьшает показатели микроциркуляции по сравнению с HIFU- терапией.

При исследовании микроциркуляции в ПЖ после HIFU-терапии, отмечена прямая корреляционная связь увеличения основных параметров микроциркуляции с рецидивом заболевания.

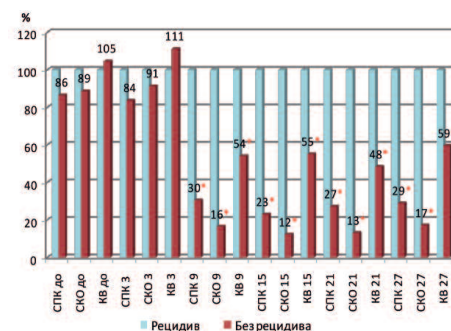
Так как зависимая переменная атрибутивная (принадлежность к подгруппе с рецидивом или без него), то корреляцию между ней и независимыми количественными переменными (показатели микроциркуляции) можно отразить только путем проверки значимости различий между подгруппами. Такую «корреляцию» лучше называть просто зависимостью, так как собственно коэффициент корреляции здесь не рассчитывается. Так как разные показатели микроциркуляции имеют различную размерность, то масштабы их графического представления в абсолютных единицах по вертикальной оси тоже будут различаться. Поэтому все показатели были нормированы в процентах – все их значения были сведены к процентной шкале. За 100% были приняты средние значения показателей микроциркуляции в подгруппах с рецидивами, а относительно них были рассчитаны средние значения в процентах для подгрупп без рецидивов.

Зависимость развития рецидивов после HIFU от показателей микроциркуляции в ПЖ отображена на рисунках 8 и 9.

Как следует из рисунков, в группах пациентов, перенесших HIFU, прослеживается четкая закономерность развития рецидива. В

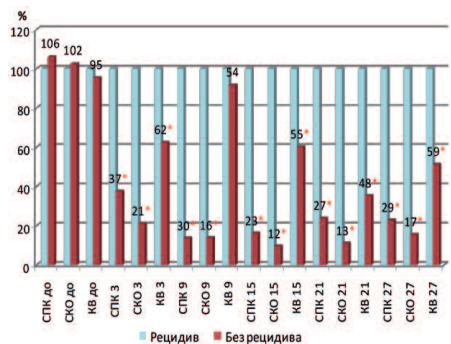
подгруппе пациентов с рецидивами показатели микроциркуляции после лечения не изменялись как в группе HIFU, так и в группе HIFU+ГТ.

Одним из методов, используемых нами, для оценки состояния кровообращения в предстательной железе являлся метод цветового доплеровского картирования при проведении трансректального ультразвукового исследования, при котором проводилось определение количественных характеристик доплеровского спектра.



* статистически значимые различия ($p < 0,05$) между подгруппами с рецидивами и без рецидивов

Рис. 8. Зависимость показателей микроциркуляции от развития рецидива в группе HIFU

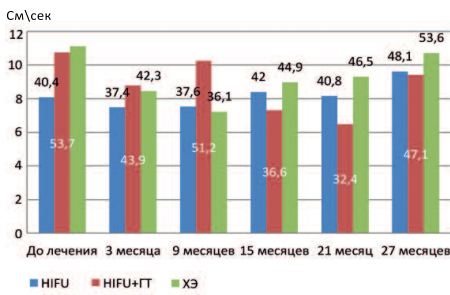


* статистически значимые различия ($p < 0,05$) между подгруппами с рецидивами и без рецидивов

Рис. 9. Зависимость показателей микроциркуляции от развития рецидива в группе HIFU+ГТ

Исследование пиковой линейной скорости (ПЛС), т.е. наибольшей линейной скоростью движения крови в сосуде в момент систолы, показало, что данный показатель достоверно уменьшается через 3 месяца после лечения во всех группах ($p < 0,001$). При последующем наблюдении данный показатель остается относительно стабильным во всех исследуемых группах. При сравнении ПЛС отмечено, что наименьшее значениеданного показателя

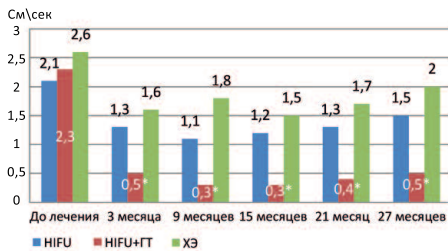
наблюдалось в группе HIFU+ГТ (рис. 10).



* различия между группой HIFU+ ГТ и группами HIFU и ХЭ достоверны при $p < 0,001$

Рис. 10. Динамика пиковой линейной скорости в группах

Исследование средней линейной скорости (СЛС) показало, что данный показатель достоверно уменьшается через 3 месяца после лечения во всех группах ($p < 0,001$) (рис. 11)



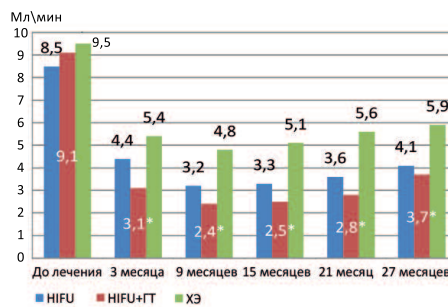
* различия между группой HIFU+ ГТ и группами HIFU и ХЭ достоверны при $p < 0,001$

Рис. 11. Динамика средней линейной скорости в группах

При последующем наблюдении данный показатель остается относительно стабильным во всех исследуемых группах. При сравнении СЛС в исследуемых группах отмечено, что наименьшее значение данного показателя наблюдалось в группе HIFU+ГТ.

Исследование показателя объемной скорости кровотока (ОСК), который характеризует количество крови, проходящее через попереч-

ное сечение сосуда за 1 минуту, показало, что данный показатель достоверно уменьшается через 3 месяца после лечения во всех группах ($p < 0,001$). При последующем наблюдении данный показатель остается относительно стабильным во всех исследуемых группах. При сравнении ОСК в исследуемых группах отмечено, что наименьшее значение данного показателя наблюдалось в группе HIFU+ГТ (рис. 12).



* различия между группой HIFU+ ГТ и группами HIFU и ХЭ достоверны при $p < 0,001$

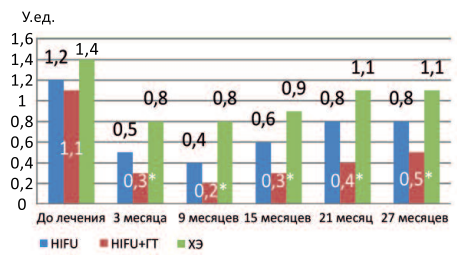
Рис. 12. Динамика объемной скорости кровотока в группах

Пульсовой индекс (ПИ) и индекс резистентности (ИР) так же достоверно уменьшается через 3 месяца после лечения во всех группах ($p < 0,001$). При последующем наблюдении данный показатель остается относительно стабильным во всех исследуемых группах. При сравнении ПИ отмечено, что наименьшее значение данного показателя наблюдалось в группе HIFU+ГТ (рис. 13,14).

Применение HIFU-терапии и ХЭ, достоверно снижает показатель объемной плотности сосудистого сплетения во всех исследуемых группах после лечения ($p < 0,05$) (табл. 1).

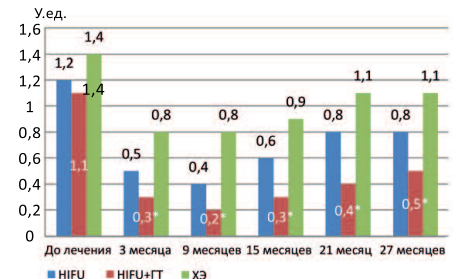
Таблица 1. Динамика объемной плотности сосудистого сплетения в группах

	3 месяца	9 месяцев	15 месяцев	21 месяцев	27 месяцев	p
HIFU(1)	0,35±0,17 (периферия) 0 (центр)	0,44±0,17 (периферия) 0 (центр)	0,48±0,12 (периферия) 0,1±0,03 (центр)	0,89±0,18 (периферия) 0,1±0,06 (центр)	0,92±0,17 (периферия) 0,1±0,07 (центр)	$p_{1-2} < 0,05$
HIFU+ГТ(2)	0,14±0,07 (периферия) 0 (центр)	0,16±0,09 (периферия) 0 (центр)	0,21±0,11 (периферия) 0 (центр)	0,24±0,06 (периферия) 0 (центр)	0,44±0,17 (периферия) 0 (центр)	$p_{2-3} < 0,001$
ХЭ(3)	1,22±0,13 (периферия) 0,2±0,03 (центр)	1,84±0,12 (периферия) 0,3±0,05 (центр)	1,88±0,17 (периферия) 0,3±0,07 (центр)	1,99±0,18 (периферия) 0,3±0,03 (центр)	2,1±0,07 (периферия) 0,4±0,09 (центр)	$p_{1-2} < 0,05$



* - различия между группой HIFU+ ГТ и группами HIFU и ХЭ достоверны при $p < 0,001$

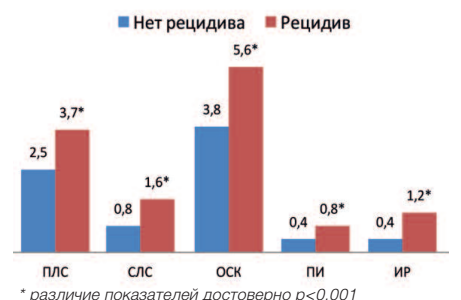
Рис. 13. Динамика пульсового индекса в группах



* - различия между группой HIFU+ ГТ и группами HIFU и ХЭ достоверны при $p < 0,001$

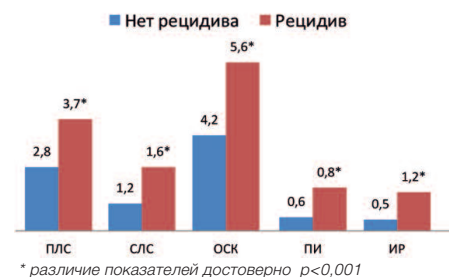
Рис. 14. Динамика индекса резистентности в группах

Проведение статистического анализа показателей ЦДК после лечения в группах пациентов, перенесших HIFU-терапию, подтвердило наличие корреляционной зависимости увеличения показателей ЦДК от развития рецидива заболевания. Коэффициент корреляции в этом случае равен $r = 0,89$ ($p < 0,001$). Сравнение показателей ЦДК после HIFU-терапии у пациентов с рецидивом заболевания и пациентов без рецидива, представлено на рисунках 15 и 16.



* различия показателей достоверно $p < 0,001$

Рис. 15. Показатели ЦДК через 3 месяца после HIFU



* различия показателей достоверно $p < 0,001$

Рис. 16. Показатели ЦДК через 12 месяцев после HIFU

Наше исследование демонстрирует, что улучшение микроциркуляции в ПЖ сопряжено с высоким риском рецидивирования. Как следует из рисунков 15 и 16, пациенты, у которых через 1 год выявлен рецидив, имели увеличение показателей ЦДК уже через 3 месяца после лечения. В дальнейшем данные показатели прогрессивно увеличивались.

При проведении лечения локализованного РПЖ методом HIFU-терапии и HIFU с последующим назначением андрогенной депривации нами оценивался профиль безопасности как во время самой процедуры HIFU, так и на всем протяжении наблюдения. Нами выполнена оценка качества лечения у 108 пациента с РПЖ, которым выполнена HIFU-терапия. Осложнений и нежелательных реакций во время самой процедуры HIFU мы не наблюдали.

Осложнения, связанные с HIFU-терапией представлены в таблице 2.

При анализе осложнений в I и II группах отмечено отсутствие различий в развитии ранних осложнений и достоверное снижение частоты стриктур уретры при назначении адъювантной андрогенной депривации, которые мы наблюдали

в сроки от 3 до 6 месяцев. Так же следует отметить, что в группе получавших гормональную терапию, прогрессивно увеличивалась частота эректильной дисфункции (ЭД) в сроки от 1 до 6 месяцев.

Известно, что при правильном соблюдении выполнения методики химиоэмболизации и использования микрокатетеров для суперселективной катетеризации побочные явления и осложнения возникают редко. Как правило, они связаны с частичным некрозом опухоли и ишемическими изменениями в соседних органах, кровоснабжающихся от артерий, подвергавшихся эмболизации. При этом, чем меньше диаметр частиц, использованных для эмболизации, тем большее число осложнений следует ожидать. Постэмболизационный синдром, включающий в себя боль внизу живота, повышение температуры тела и симптомы интоксикации, продолжается, как правило, не более 2-3 суток. Большинство наших больных в послеоперационном периоде отмечали боль внизу живота и промежности различной интенсивности, некоторые – повышение температуры, тошноту и рвоту, которые купировались, как правило, в течение

первых суток при соответствующем лечении. Инфекционных осложнений, связанных с проникновением микроорганизмов в очаг некроза, не наблюдалось. Мы наблюдали одно ишемическое осложнение, связанное с недостаточным кровоснабжением соседних органов. А именно, ишемию и частичный некроз головки полового члена. Осложнения после проведения ХЭ у больных РПЖ, представлены в таблице 3.

Все осложнения, которые мы наблюдали после проведения химиоэмболизации, развивались в первые сутки после процедуры и их длительность не превышала 7-14 дней.

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 внимание уделяется фокальным методам лечения РПЖ. Одним из методов фокальной терапии, обеспечивающим радикальность лечения и минимальное количество осложнений является высокоинтенсивная сфокусированная ультразвуковая абляция – HIFU. В нашем исследовании показано улучшение результатов лечения пациентов с локализованным РПЖ, перенесших HIFU – терапию, с помощью назначения андрогенной депривации в адъювантном режиме. Проведенное исследование показало, что применение андрогенной депривации в течение 6 месяцев после HIFU, позволяет достичь наибольшего снижения уровня ПСА и положительно влияет на симптомы заболевания. Комбинированное применение HIFU и ГТ 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

Таблица 2. Осложнения HIFU-терапии в I и II группах

Осложнение	HIFU		HIFU+ГТ	
	Абс.	%	Абс.	%
Задержка мочи	11	16,6	7	16,6
Воспаление ВМП	5	7,5	3	7,1
Воспаление НМП	14	21,2	10	23,8
Орхоэпидидимит	3	4,5	4	9,5
Недержание I ст.	11	16,6	7	16,6
Недержание II ст.	4	6,0	2	4,7
Стриктура уретры	14*	21,2	3*	7,1
ЭД	24#	36,3	22#	52,3

* результаты сравнения достоверны ($p < 0,05$), # - оценка эректильной функции через 1 месяц после HIFU

Таблица 3. Осложнения у пациентов с РПЖ после проведения ХЭ

Осложнение	Абс.	%
Болевой синдром	18	48,6
Гипертермия	8	21,6
Лейкоцитоз, ускорение СОЭ	6	16,2
Гематома в области пункции бедренной артерии	2	5,4
Тошнота и рвота	5	13,5
Нарушение кровоснабжения соседних органов	1	2,7

по шкале IPSS), способствует уменьшению объема ПЖ по сравнению с пациентами, перенесших только HIFU.

Возникновение методики химиоэмболизации было бы невозможно без использования всей совокупности научных и клинических исследований, проводившихся учеными на протяжении столетий в области других методик. По сути химиоэмболизация в ее современном виде возникла на основе опыта внутрисосудистых исследований, интервенционной радиологии, системной химиотерапии и эмболотерапии.

Разработка метода внутриартериальной регионарной химиотерапии проводилась еще в 70-е годы XX столетия [21]. Показаниями к ней стали считать наличие, местно-распространенных опухолей, рецидивов в зоне первичной опухоли или регионарных лимфатических узлах, а также единичные отдаленные метастазы, выявленные после хирургического лечения.

Популярность метода ХЭ обусловливается малой травматичностью, а также низкой частотой осложнений. Однако для получения максимального эффекта от химиоэмболизации необходимо учитывать такие показатели как тип опухоли, ее происхождение, локализацию, чувствительность пораженной ткани к химиопрепаратам, а также тип и количество эмболизирующего носителя препарата.

Химиоэмболизация при РПЖ является довольно новым и эффективным методом лечения, расширяющими возможности медицинской помощи различным группам пациентов. Опыт химиоэмболизации при РПЖ показал эффективность и безопасность ее применения у пациентов, не подлежащих радикальному лечению.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение малоинвазивных методов лечения локализованного РПЖ, таких как HIFU-терапия и химиоэмболизация, имеют высокие показатели как безрецидивной, так и общей выживаемости. Так, однолетняя безрецидивная выживаемость составила 95% в группе HIFU и 93% в группе HIFU+ГТ; трехлетняя безрецидивная выживаемость составила 68% в группе HIFU и 88% в группе HIFU+ГТ. Общая выживаемость в течение первого года после лечения составила 100% во всех исследуемых группах. Трехлетняя общая выживаемость составила 82% в группе ХЭ; 100% – в группе HIFU + ГТ и 97% – в группе HIFU.

Использование гормональной терапии после HIFU, достоверно улучшает результаты трехлетней безрецидивной выживаемости с 68 до 88%. Показатель общей трехлетней выживаемости был достоверно выше в группе HIFU+ГТ по сравнению с группой ХЭ. Оптимизация

метода HIFU-терапии путем добавления в программу лечения адъювантного курса андрогенной депривации позволяет улучшить онкологические и функциональные результаты лечения РПЖ.

Метод рентгенэндоваскулярной химиоэмболизации в лечении локализованного РПЖ позволяет достоверно снизить уровень ПСА с $11,1 \pm 1,0$ (до лечения) до $5,42 \pm 0,24$ (через 12 месяцев); значительно уменьшить объем ПЖ с $69,4 \pm 2,3$ до $41,1 \pm 1,2$; улучшить функциональные результаты за счет значимого увеличения максимальной скорости мочеиспускания с $12,2 \pm 0,3$ до $19,8 \pm 0,4$ и снижением суммарного балла IPSS с $13,68 \pm 0,81$ до $4,02 \pm 0,1$. Онкологическая выживаемость при использовании данного метода составила 100% в течение первого года и 82% – в течение трех лет.

Применение HIFU-терапии и рентгенэндоваскулярной химиоэмболизации достоверно уменьшает микрокровооток в ПЖ, что является критерием эффективности лечения. Применение гормональной терапии после HIFU в адъювантном режиме достоверно уменьшает показатели микроциркуляции, по сравнению с HIFU-терапией. При исследовании микроциркуляции в ПЖ с помощью ЛДФ и ЦДК, после HIFU-терапии отмечена прямая корреляционная связь увеличения основных параметров микроциркуляции с возникновением рецидива заболевания. ■

Ключевые слова: рак предстательной железы, HIFU - терапия, суперселективная рентгенэндоваскулярная эмболизация, химиоэмболизация, андрогенная депривация.

Key words: prostate cancer, HIFU – therapy, superselective X-ray endovascular embolization, chemoembolization, androgen deprivation therapy.

Резюме:

Цель исследования: улучшить результаты лечения локализованного РПЖ у пациентов, которым не показаны радикальные методы.

Материалы и методы: работа основана на анализе данных лечения 145 пациентов с локализованным РПЖ, которым проведены малоинвазивные методы лечения. Все пациенты были разделены на 3 группы, согласно проведенному методу лечения. I группа: n – 66 (45,5%) пациента с локализованным РПЖ, которым проведена HIFU-терапия. II группа: n – 42 (28,9%) пациента локализованным РПЖ, которым проведена HIFU-терапия с последующим (адъювантным) назначением гормональной терапии в режиме максимальной андрогенной блокады в течении 6-ти месяцев. III группа: n – 37 (25,5%) пациента с локализованным РПЖ, ко-

Summary:

Alternative methods of treatment of localized prostate cancer

A.I. Neymark, M.A. Tachalov, B.A. Neymark, E.V. Gameeva, V.P. Levin

The aim of the study was to improve the outcomes of treatment of localized prostate cancer (PC) in patients with contraindications for radical methods.

Materials and methods. The study was based on the data obtained from treating 145 patients with localized PC, who underwent low-invasive methods of treatment. All patients were divided into three groups, according to the method of treatment. Patients from the first group (n = 66, 45.5%) had localized PC and underwent HIFU-therapy. Patients with localized PC from the second group (n = 42, 28.9%) underwent HIFU-therapy with the

торым проведена суперселективная рентгенэндоваскулярная химиоэмболизация.

Результаты: однолетняя безрецидивная выживаемость составила: 95% в группе HIFU и 93% в группе HIFU + ГТ; трехлетняя безрецидивная выживаемость составила: 68% в группе HIFU и 88% в группе HIFU + ГТ. Общая выживаемость в течение первого года после лечения составила 100% во всех исследуемых группах. Трехлетняя общая выживаемость составила: 82% в группе ХЭ; 100% в группе HIFU + ГТ и 97% в группе HIFU.

При сравнительном анализе показателей уровня ПСА в группах отмечается, что данный показатель достоверно ниже в группах пациентов, получивших HIFU терапию (1 и 2 группы), в сравнении с группой пациентов получивших ХЭ.

Максимальное снижение объема ПЖ наблюдалось в группе пациентов, перенесших HIFU в сочетании с гормональной терапией. Тенденция увеличения объема ПЖ отмечена в группе ХЭ при сроке наблюдения более 24 месяцев.

Заключение. Применение методов HIFU-терапии и химиоэмболизации при локализованном РПЖ показало хорошую эффективность и безопасность у пациентов, не подлежащих традиционным методам лечения.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

subsequent hormone therapy (HT) in the conditions of maximum androgen blockade during six months. Patients from the third group (n = 37, 25.5%) had localized PC and received superselective X-ray endovascular chemoembolization (CE).

Results. One-year relapse-free survival rate was 95% in the HIFU group and 93% in the HIFU+HT group. Three-year relapse-free survival rate was 68% in the HIFU group and 88% in the HIFU+HT group. General one-year survival rate was 100% in all groups. General three-year survival rate was 82% in the CE group, 100% in the HIFU+HT group and 97% in the HIFU group.

Comparative analysis of PSA level revealed that it was significantly lower in those patients who have been receiving HIFU therapy (I and II groups), in comparison with those receiving CE.

The greatest decrease in the volume of the prostate was observed in patients after HIFU combined with hormone therapy. The tendency towards the increase in the prostate volume was observed in the CE group, with the duration of the monitoring more than 24 months.

Conclusion. The application of HIFU-therapy and chemoembolization for treating localized prostate cancer has demonstrated a good efficiency and safety in case of patients with contraindications for radical methods.

Author declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В., 2014. Состояние онкологической помощи населению России в 2013 году. М., 2014. С. 18
- Bolla M, Collette L, Blank L, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, et al. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial. *Lancet* 2002;360(9327):103-6.
- Beerlage HP, van Leenders GJ, Oosterhof GO, Witjes JA, Ruijter ET, van de Kaa CA, et al. High-intensity focused ultrasound followed after one to two weeks by radical retropubic prostatectomy: Results of a prospective study / H.P. *Prostate* 1999;39(1):41-46.
- Chaussy C, Thuroff S, Zimmermann R. Localized prostate cancer treated by transrectal high intensity focused ultrasound (HIFU). Outcome of 150 patients after 3 years. *J Urol* 1999;161:331.
- Chaussy C, Thuroff S. The status of high-intensity focused ultrasound in the treatment of localized prostate cancer and the impact of a combined resection. *Curr Urol Rep* 2003;4(3):248-252.
- Poissonnier L, Chapelon JY, Rouvière O, Curiel L, Bouvier R, Martin X, Dubernard JM, et al. Control of prostate cancer by transrectal HIFU in 227 patients. *Eur Urol* 2007;51(2):381-387. doi 10.1016/j.euro.2006.04.012.
- Фомкин Р.Н., Воронина Е.С., Попков В.М., Маслякова Г.Н., Блюмберг Б.И. Трехлетние результаты лечения локализованного рака простаты высокоинтенсивным сфокусированным. *Урология* 2014;(1):37-43.
- Ganzer R, Fritsche HM, Brandtner A, Bründl J, Koch D, Wieland WF, et al. Fourteen-year oncological and functional outcomes of high-intensity focused ultrasound in localized prostate. *BJU Int* 2013;112(3):322-329. doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.11715.x.
- Crouzet S, Chapelon JY, Rouvière O, Mege-Lechevallier F, Colombel M, Tonoli-Catez H, et al. Whole-gland ablation of localized prostate cancer with high-intensity focused ultrasound: oncologic outcomes and morbidity in 1002 patients. *Eur Urol* 2014;65(5):907-914. doi: 10.1016/j.euro.2013.04.039.
- Лумпов И.С., Амосов А.В., Крупинов Г.Е., Безруков Е.А., Обухов А.А., Воробьев А.А. Фокальное лечение больных раком предстательной железы сфокусированным высокоинтенсивным ультразвуком (HIFU). *Медицинский вестник Башкортостана* 2015;10(3):157-159.
- Яковец Е.А., Неймарк А.И., Карпенко А.А., Яковец Я.В. Эмболизация артерий предстательной железы в лечении больших аденомой предстательной железы с высоким хирургическим. *Андрология и генитальная хирургия* 2010;(1):38-43.
- Carnevale FC, Motta Leal Filho JM, Antunes AA, Cerri LM, Baroni RH, Marcelino AZ, et al. Quality of life and symptoms relief support prostatic artery embolization for patients with acute urinary retention due to benign prostatic hyperplasia. *JVIR* 2012;23(3):4. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2011.12.036>
- Pisco JM, Rio Tinto H, Campos Pinheiro L, Bilhim T, Duarte M, Fernandes L, et al. Embolisation of prostatic arteries as treatment of moderate to severe lower urinary symptoms (LUTS) secondary to benign hyperplasia: results of short- and mid-term follow-up. *Eur Radiol* 2013;23(9):2573-2574. doi: 10.1007/s00330-012-2714-9.
- Sato K, Kato T. Arterial chemoembolization using microencapsulated anticancer drugs. *Gan To Kagaku Ryoho* 1990;17(6):1105-1110.
- Гранов А.М. Центральный научно-исследовательский рентгенодиологический институт Минздрава России сегодня. Приоритетные направления научных исследований. Новые технологии в медицинской радиологии: материалы научной конференции. СПб., 2001. С. 12-14.
- Маковецкая К.Н., Сиротинкин Н.В., Карелин М.И., Гранов А.М. Патент 2073529. Российская Федерация, МПК А61L31/00. Композиция для эмболизации кровеносных сосудов /заявл. 19.05.95; опубл. 20.02.97. URL: <http://www.freepatent.ru/patents/2073529>.
- Анисимов В.Н., Карелин М.И., Таразов П.Г. Применение рентгеноэндоваскулярных вмешательств при лечении рака мочевого пузыря. *Вестник рентгенологии* 1994;(1):43-45.
- Карелин М.И. Эндоваскулярная хирургия при кровотокащем раке мочевого пузыря: автореф. дис. ...к.м.н. СПб., 1992. 25 с.
- Суворова Ю.В., Таразов П.Г. Артериальная эмболизация при опухолях матки и мочевого пузыря, осложненных кровотечением. *Паллиативная медицина и реабилитация* 1999;(2):79-80.
- Yu L, Tan GS, Xiang XH, Guo WB, Li HP, Huang YH, et al. Comparison of uterine artery chemoembolization and internal iliac arterial infusion chemotherapy for the combining treatment for women with locally advanced cervical cancer. *Ai Zhong* 2009;28(4):402-407.
- Гаспарян С.А., Островерхов Г.Е., Трапезников Н.Н. Региональная длительная внутривенная химиотерапия злокачественных опухолей. М.: Медицина, 1979. 208 с.

REFERENCES (1, 7, 10, 11, 15-19, 21)

- Kaprin A.D., Starinskij V.V., Petrova G.V., 2014. Sostoyaniye onkologicheskoy pomoschi naseleniyu Rossii v 2013 godu. [The state of oncological care for the population of Russia in 2013]. М., 2014. P. 18. (In Russian).
- Fomkin R.N., Voronina E.S., Popkov V.M., Maslyakova G.N., Blyumberg B.I. Trehletnie rezultaty lecheniya lokalizovannogo raka prostaty vysokointensivnyim sfokusirovannyim. [Three-year results of the treatment of localized prostate cancer using high-intensity focused ultrasound]. *Urologiya* 2014;(1):37-43. (In Russian).
- Lumpov I.S., Amosov A.V., Krupinov G.E., Bezrukov E.A., Obuhov A.A., Vorobev A.A. Fokalnnoe lechenie bolnyh rakom predstatelnoy zhelezuy sfokusirovannyim vysokointensivnyim ultrazvukom (HIFU). [Focal high-intensity focus ultrasound (HIFU) treatment of patients with prostate cancer]. *Meditinskij vestnik Bashkortostana* 2015;10(3):157-159. (In Russian).
- Yakovets E.A., Neymark A.I., Karpenko A.A., Yakovets Ya.V. Embolizatsiya arteriy predstatelnoy zhelezuy v lechenii bolnyh adenomoy predstatelnoy zhelezuy s vysokim hirurgicheskim. [Embolization of prostatic artery in the treatment of the BPH patients with the high surgical risk]. *Andrologiya i genitalnaya hirurgiya* 2010;(1):38-43. (In Russian).
- Granov A.M. Tsentralnyy nauchno-issledovatel'skiy rentgenoradiologicheskij institut Minzdrava Rossii segodnya. Prioritetnyye napravleniya nauchnyh issledovaniy. Novyye tehnologii v meditsinskoy radiologii: materialy nauchnoy konferentsii. Spb., 2001. P. 12-14. (In Russian).
- Makovetskaya K.N., Sirotkin N.V., Karelin M.I., Granov A.M. Patent 2073529. Rossiyskaya Federatsiya, MPK A61L31/00. Kompozitsiya dlya embolizatsii krovenosnyh osudov /zayavl. 19.05.95; opubl. 20.02.97. Available from: <http://www.freepatent.ru/patents/2073529>. (In Russian).
- Anisimov V.N., Karelin M.I., Tarazov P.G. Primeneniye rentgenoendovaskulyarnykh vmeshatelstv pri lechenii raka mochevogo puzyraya. [The use of X-ray endovascular interventions in the treatment of bladder cancer]. *Vestnik. rentgenologii* 1994;(1):43-45. (In Russian).
- Karelin M.I. Endovaskulyarnaya hirurgiya pri krvotochaschem rake mochevogo puzyraya: [Endovascular surgery for bleeding bladder cancer]. *Cand. med. nauk [Thesis]. Spb., 1992, 25 p. (In Russian).*
- Suvorova Yu.V., Tarazov P.G. Arterialnaya embolizatsiya pri opuholyah matki i mochevogo puzyraya, oslozhnennykh krvotocheniem. [Arterial embolization in uterine and bladder tumors complicated by hemorrhage]. *Palliativnaya meditsina i reabilitatsiya* 1999;(2):79-80. (In Russian).
- Gasparyan S.A., Ostroverhov G.E., Trapeznikov N.N. Regionalnaya dlitelnaya vnuriarterialnaya himioterapiya zlokachestvennyh opuholey. М.: Meditsina, 1979. 208 p. (In Russian).