

Использование суперселективной рентгенэндоваскулярной химиоэмболизации в лечении пациентов с локализованным раком предстательной железы: наш первый опыт

Application of the superselective roentgen-endovascular chemoembolization in the treatment of patients with localised prostate cancer: our first experience

A.I. Neymark, B.A. Tachalov, D.D. Neymark, D.D. Arzamascev, D.V. Torbik

Aim of the study: to evaluate efficacy and safety of the superselective roentgen – endovascular chemoembolization (SREC) in patients with localized prostate cancer (PCa).

Materials and methods. SREC was carried out in PCa patients with a mean age of 72.3 ± 2.1 years in a period from 2011 to 2014. Mean total PSA level was 13.1 ± 3.9 ng/ml (range 0.8-17 ng/ml). Mean prostate volume was 59 ± 9.3 ml (41-93 ml). Lower urinary tracts symptoms were evident in 66.6% of patients. Follow up was in the range from 3 up to 24 months.

Results. Effect after SREC was evident in 30 patients (83.3%), objectively – PSA response, decrease in prostate volume and increase in micturition quality. Mean total PSA at follow up point 6 months was 3.4 ± 0.02 ng/ml. By last follow up it PSA level was decreased by 60% with regard to the initial value ($p < 0.05$).

Significant reduction in prostate volume was evident at 3 months after SREC ($p < 0.05$) and was at an average 49.1% from the initial value (29.6 ± 4.8 ml). All patients with obstructive voiding reported amelioration. Maximal effect on Qmax and IPSS score was observed at 6 months after SREC.

Control biopsy was carried out 12 months after SREC in 16 patients. In 12 cases fibrosis and epithelial dystrophy were the findings in the absence of cell atypia, in 2 patients – treatment-induced pathomorphosis.

SREC had a very good safety profile without any substantial complications.

Conclusion. Our first experience with chemoembolization in patients with PCa showed efficacy and safety of this method in patients not fit for radical treatment.

А.И. Неймарк¹, М.А. Тачалов², Б.А. Неймарк¹, Д.Д. Арзамасцев³, Д.В. Торбик¹

¹Кафедра урологии и нефрологии ГБОУ ВПО, Алтайский государственный медицинский университет Минздрава России (г. Барнаул)

²Урологическое отделение отделенческой клинической больницы на ст. Барнаул ОАО «РЖД» (г. Барнаул)

³КГБУЗ «Краевая клиническая больница». Отделение рентген-операционных методов диагностики и лечения. (г. Барнаул)

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

Пик заболеваемости РПЖ приходится на возрастную категорию 70 – 75 лет и выше. Ожидаемая продолжительность жизни менее 10 лет и выраженная соматическая патология ограничивают использование радикальной простатэктомии и наружной лучевой терапии.

Оптимизация существующих и поиск новых малоинвазивных методов лечения, которые отличаются малой травматичностью, быстротой проведения, сокращением времени проведения или отсутствием необходимости анестезиологического пособия, а также позволяющих до-

стичь максимальной эффективности и радикальности без существенного снижения качества жизни является одной из актуальных задач современной медицины.

В последние годы отмечается повышенный интерес врачей различных специальностей к новой отрасли медицины – эндоваскулярной хирургии, называемой так же рентгенохирургией или интервенционной радиологией. Основа данного направления была заложена в 50-ые годы прошлого столетия С. Сельдингером, разработавшим методику чрезкожной пункции кровеносного сосуда с последующей его катетеризацией. Достоинствами эндоваскулярных вмешательств являются минимальная инвазивность, низкий операционный риск, сокращение времени восстановительного периода, отсутствие необходимости в проведении анестезиологического пособия, возможность проведения у пожилых людей и у пациентов с тяжелой соматической патологией.

Первоначально использование эндоваскулярной эмболизации в урологической практике нашло свое применение при купировании опасных для жизни кровотечений из мочевого пузыря и предстательной железы (ПЖ). Эмболизация артерий ПЖ использовалась в течение мно-

гих лет для остановки кровотечения в связи с прогрессирующим РПЖ, а также для остановки кровотечения после операций на ПЖ [3].

Эмболизация артерий ПЖ при доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) показала хорошую эффективность и безопасность, что подтверждено исследованиями отечественных и зарубежных авторов [4, 5, 6, 7, 8].

Основным источником кровоснабжения ПЖ является нижняя пузырная артерия – ветвь внутренней подвздошной артерии, от которой к железе отходит от 2 до 5 и более артерий. Дополнительными источниками являются ветви средней прямокишечной, внутренней половой и запирающей артерий (рис 1).

Возможности суперселективной катетеризации мелких артериальных сосудов позволяют не только проводить эмболизацию, но и вводить лекарственные препараты непосредственно в ткань органа.

Химиоэмболизация (ХЭ) – это инновационный метод лечения злокачественных новообразований различной локализации, сочетающий в себе эмболизацию артерии, питающей опухоль, эмболизирующим материалом, в состав которого введен противоопухолевый препарат.

Целью данного исследования явилась оценка эффективности и безопасности проведения суперселективной рентгенэндоваскулярной химиоэмболизации у пациентов с локализованным раком предстательной железы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

ХЭ артерий ПЖ выполнялась под местной анестезией трансфеморальным доступом по методике Сельдингера. Под рентгеновским контролем проводилась суперселективная катетеризация ветвей внутренней подвздошной артерии (ВПА) поочередно с обеих сторон с последующей химиоэмболизацией сосудов, питающих ПЖ, путем введения химиопрепарата и полимерных микросфер (рис. 2, 3, 4). Химиопрепаратом для проведения данной процедуры служил веромитомицин в дозировке 20 мг. В качестве источника транспортировки химиопрепарата применялись микросферы НераSphere™ (Гепасферы) – это новейший эмболизационный материал размером микросфер 300-500 мкм и высокими абсорбционными свойствами, производимый компанией Biosphere Medical (Франция).

На базе отделения рентгеноперационных методов диагностики и лечения Краевой клинической больницы в период с 2011 по 2014 гг. проведено лечение 36 пациентов с РПЖ методом рентгенэндоваскулярной химиоэмболизации. Все пациенты имели верифицированный РПЖ: стадии T2a – 6 пациентов и стадии T2c – 30 пациентов. Средний возраст пациентов составил 72,3±2,06 года. Все пациенты имели выраженную сопутствующую патологию, что являлось препятствием к выполнению радикальных методов лечения. Уровень простатспецифического антигена (ПСА) колебался от 0,8 до 17 нг/мл, средний – 13,1±3,9 нг/мл. Объем ПЖ был от 41 до 93 см³ (средний – 59±9,3 см³). Отсутствие генерализации опухолевого процесса подтверждено результатами магнитно-резонансной томографии, ультразвуковым исследованием внутренних органов и ПЖ, остеосцинтиграфией, рентгенографией или компьютерной томографией легких.

Противопоказаниями для выполнения суперселективной химиоэмболизации явились:

- непереносимость рентгеноконтрастных веществ;
- наличие острых инфекционно-воспалительных заболеваний; [4]

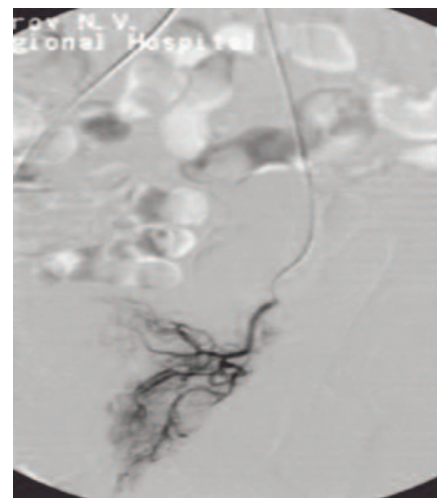


Рис. 2. Ангиографический катетер подведен суперселективно к простатическим ветвям нижней мочепузырной артерии



Рис. 3. Выполнена химиоэмболизация слева (зеленая стрелка). Суперселективная катетеризация простатических артерий справа (красная стрелка)



Рис. 4. Накопление химиоэмболизата в тканях предстательной железы

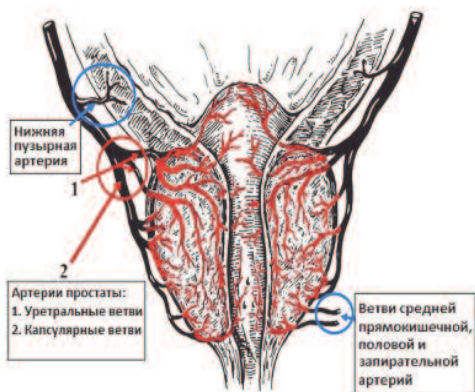


Рис. 1. Кровоснабжение предстательной железы

- декомпенсированная патология внутренних органов (сердечно-сосудистой системы, паренхиматозных органов);
- декомпенсированная патология эндокринной системы;
- нарушения сердечного ритма независимо от причины;
- тяжелая форма бронхиальной астмы;
- состояние после перенесенного инфаркта миокарда или острого нарушения мозгового кровообращения в срок до 6 месяцев;
- наличие флотирующих тромбов в бассейне вен нижних конечностей;
- анемия;
- окклюзионно-стенозические поражения подвздошных сосудов;
- аномалии анатомического строения подвздошных сосудов, не позволяющие выполнить операцию.

До проведения ХЭ 8 пациентов получали антиандрогенную терапию в монорежиме, 4-м – была выполнена хирургическая кастрация. У 24 (66,6%) пациентов отмечены симптомы нарушения функции нижних мочевыводящих путей, у 4-х – имелись цистостомические дренажи.

Срок наблюдения за больными

после ХЭ составил от 3 до 24 месяцев. Результаты лечения оценивались по динамике уровня ПСА в сыворотке крови, данным трансректального ультразвукового исследования ПЖ (степень редукции объема ПЖ, ее эхоструктура и васкуляризация), анкетирования по международной системе суммарной оценки симптомов при заболеваниях простаты (IPSS), данным урофлоуметрии. Контрольными точками для оценки эффективности лечения стали: 1, 3, 6, 9, 12, 18 и 24 месяца. 16 (44,4%) пациентам выполнена контрольная трансректальная мультифокальная биопсия ПЖ.

Для статистической обработки результатов исследования использовали пакеты программ «MC EXEL» и «STATISTICA 6,0». Показатель достоверности различий (p) определялся с использованием критерия Стьюдента. Различия оценивались как достоверные при вероятности 95% ($p < 0,05$) и выше.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Положительный эффект от проведения суперселективной рент-

генэндоваскулярной химиоэмболизации достигнут у 30 (83,3%) пациентов. Объективный ответ получен по результатам снижения уровня ПСА, уменьшения объема ПЖ по данным трансректального ультразвукового исследования и улучшения качества мочеиспускания. Снижение уровня ПСА отмечено уже через один месяц после проведения химиоэмболизации, при этом средний уровень составил $9,2 \pm 0,8$ нг/мл. Максимальное снижение уровня ПСА отмечено к 6-му месяцу после проведения химиоэмболизации. Медиана ПСА через 6 месяцев составила $3,4 \pm 0,02$ нг/мл. При дальнейшем наблюдении было выявлено достоверное снижение уровня ПСА до 60 % от первоначального уровня ($p < 0,05$).

Достоверное уменьшение объема ПЖ отмечено через 3 месяца после химиоэмболизации ($p < 0,05$) и составило 49,1% от первоначального ($29,6 \pm 4,8$ см³). Среднее значение объема ПЖ через 1 месяц – $39,8 \pm 8,6$ см³. На протяжении всего периода наблюдения значимого увеличения объема ПЖ не наблюдалось (рис. 5).

Через 6 месяцев после ХЭ определялись следующие эхографические признаки: нечеткие, неровные контуры ПЖ, усиление неоднородности эхоструктуры за счет участков неравномерного повышения эхогенности. У всех пациентов, у которых наблюдался положительный эффект от проведения ХЭ, не выявлялись участки с гиперваскуляризацией ПЖ.

После проведения химиоэмболизации отмечено улучшение качества мочеиспускания, что подтверждается данными урофлоуметрии и оценкой симптомов нижних мочевыводящих путей по шкале IPSS (табл. 1).

У всех пациентов, имеющих обструктивную симптоматику, отмечено улучшение мочеиспускания. Максимальное улучшение показателей Q_{max} и баллов IPSS наблюдалось через 6 месяцев после ХЭ. При дальнейшем наблюдении не было

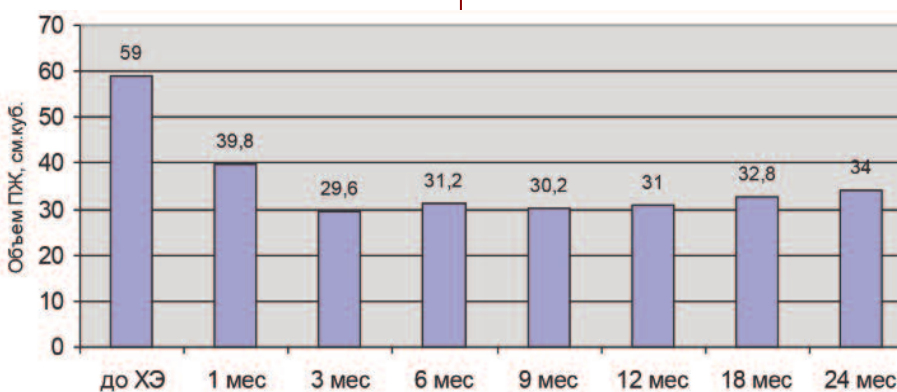


Рис. 5. Динамика объема ПЖ по результатам ТРУЗИ

Таблица 1. Динамика максимальной скорости мочеиспускания и баллов суммарной оценки симптомов нарушения функции нижних мочевыводящих путей после ХЭ

Показатели	Сроки лечения				
	До лечения	3 месяца	6 месяцев	12 месяцев	24 месяца
Q_{max} (мл/сек)	$9,6 \pm 2,2$	$14,6 \pm 0,8$	$15,8 \pm 1,2$	$15,2 \pm 0,6$	$14,8 \pm 0,4$
p		0,031	0,024	0,028	0,030
IPSS (баллы)	$12,8 \pm 1,6$	$8,6 \pm 0,4$	$5,8 \pm 0,9$	$6,2 \pm 0,4$	$6,4 \pm 0,5$
p		0,041	0,018	0,022	0,024

* p – уровень значимости различия между показателями до лечения и в различные сроки после лечения.

отмечено ухудшения мочеиспускания. Всем пациентам, имеющим цистостомические дренажи, восстановлено самостоятельное мочеиспускание. Одному пациенту перед удалением цистостомы выполнена биполярная трансуретральная резекция ПЖ.

В первые 10 дней после химиоэмболизации у 18 (50%) пациентов наблюдался болевой синдром, не требующий применения наркотических анальгетиков; у 8 (22,2%) – гипертермия, у 6 (16,6%) – лейкоцитоз, ускорение СОЭ. У одного (2,7%) пациента отмечена гематома небольших размеров в области пункции бедренной артерии, не потребовавшая хирургического вмешательства. Через 14 дней после проведения химиоэмболизации у одного пациента мы наблюдали ишемию и частичный некроз головки полового члена. Данное состояние купировано консервативными методами. Других осложнений не было.

Через 12 месяцев 16 пациентам выполнена контрольная биопсия, по

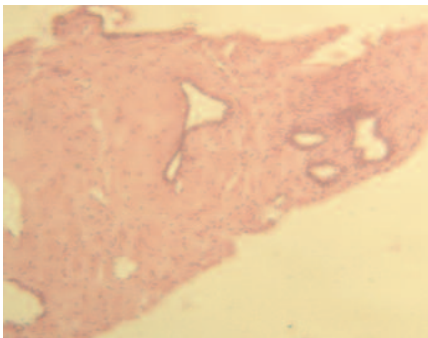


Рис. 6. Морфологические изменения в ткани ПЖ после химиоэмболизац: фиброзная ткань, в которой встречается единичные и группы простатических мелких желез с атрофией эпителия без атипии, очаговые лимфоидные инфильтраты

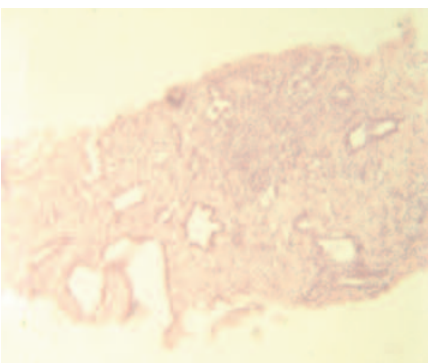


Рис. 7. Биопсия ПЖ: аденокарцинома, сумма баллов по Глиссону – 4

результатам которой в 12 случаях наблюдался фиброз и дистрофия эпителия без признаков атипии, в 2-х – лечебный патоморфоз. В двух препаратах сохранялась картина мелкоацинарной аденокарциномы без клинической прогрессии заболевания (рис. 6, 7).

У 6 пациентов, перенесших ХЭ, не было достигнуто положительного эффекта, что связано с трудностями транспортировки химиоэмболизата в ткань ПЖ в связи с особенностями кровообращения ПЖ (разветвленная сосудистая сеть). Неэффективность ХЭ оценивалась во время самой процедуры (отсутствие достаточного накопления химиоэмболизата в ткани ПЖ на контрольных ангиограммах). Этим пациентам предложены другие варианты лечения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проблема лечения пациентов с РПЖ, имеющих выраженную сопутствующую патологию и не подлежащих радикальному лечению и/или гормональной терапии, является актуальной в онкоурологии. На сегодняшний день таким пациентам предлагаются альтернативные методы лечения, такие как HIFU-терапия, криотерапия и радиочастотная абляция. 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.

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 [9]. Показаниями к ней считались местнораспространенные опухоли, рецидивы в зоне первичной опухоли или регионарных лимфатических узлах, а также единичные отдаленные метастазы, выявленные после хирургического лечения. При раке прямой кишки проводили внутриартериальную инфузию 5-фторурацила в нижнюю брыжеечную артерию перед оперативным лечением [10], а также длительную инфузию адриабластина и 5-фторурацила в верхнюю прямокишечную артерию [11]. Такая терапия улучшала абластичность хирургического вмешательства и снижала риск метастазирования [12].

Популярность метода ХЭ обуславливается 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.

Исследования последних лет продемонстрировали хороший и стойкий эффект от проведения эмболизации артерий ПЖ при ДГПЖ. Достижения интервенционной хирургии при ДГПЖ позволили разработать новый метод лечения РПЖ, связанный с суперселективной катетеризацией артерий ПЖ и введением в ткань ПЖ химиопрепарата совместно с эмболизирующим материалом, что позволяет непосредственно воздействовать на опухолевые клетки и значительно уменьшать кровоток в ПЖ. Для оценки онкологических результатов химиоэмболизации при РПЖ необходимо большее количество пациентов и более длительный период наблюдения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день методика химиоэмболизации получила широкое распространение при лечении опухолей различной локализации.

Это объясняется ее эффективностью, т.к. химиоэмболизация сочетает в себе механизмы регионарной химиотерапии и эмболизации питающих опухоль сосудов, ведущей к ишемии и некрозу пораженной ткани.

Первый опыт химиоэмболизации при локализованном РПЖ показал эффективность и безопасность применения у пациентов, не подлежащих радикальному лечению. ■

Резюме:

Цель исследования: оценка эффективности и безопасности проведения суперселективной рентгенэндоваскулярной химиоэмболизации у пациентов с локализованным раком предстательной железы (РПЖ).

Материалы и методы: С 2011 по 2014 г. проведена суперселективная химиоэмболизация (ХЭ) у 36 пациентов с РПЖ. Средний возраст больных составил 72,3±2,06 года. Уровень ПСА до лечения – от 0,8 до 17 нг/мл, средний уровень ПСА – 13,1±3,9 нг/мл. Объем предстательной железы (ПЖ) колебался от 41 до 93 см³ (59±9,3). У 66,6% пациентов выявлены нарушения функции нижних мочевыводящих путей. Срок наблюдения после ХЭ составил 3 – 24 мес.

Результаты: Эффект от ХЭ достигнут у 30 (83,3%) пациентов. Объективный ответ получен по результатам снижения уровня ПСА, уменьшения объема ПЖ по данным ТРУЗИ и улучшения качества мочеиспускания. Медиана ПСА через 6 месяцев составила – 3,4±0,02 нг/мл. При дальнейшем наблюдении отмечено достоверное снижение уровня ПСА на 60 % от исходного ($p < 0,05$).

Достоверное уменьшение объема ПЖ диагностировано через 3 месяца после ХЭ ($p < 0,05$) и составило 49,1% от первоначального (29,6±4,8 см³). У всех пациентов, имеющих симптомы нарушения функции нижних мочевыводящих путей, отмечено улучшение мочеиспускания. Максимальное увеличение показателей Q max и уменьшение баллов IPSS наблюдалось через 6 месяцев после ХЭ.

Через 12 месяцев 16 пациентам выполнена контрольная биопсия. В 12 случаях наблюдался фиброз и дистрофия эпителия без признаков атипии, в двух – лечебный патоморфоз. Еще в двух препаратах сохранялась картина мелкоацинарной аденокарциномы, без клинической прогрессии заболевания.

Процедура ХЭ переносилась удовлетворительно и не вызывала каких-либо значимых осложнений.

Заключение. Первый опыт химиоэмболизации при локализованном РПЖ показал эффективность и безопасность ее применения у пациентов, не подлежащих радикальному лечению.

Ключевые слова: рак предстательной железы, суперселективная рентгенэндоваскулярная эмболизация, химиоэмболизация артерии предстательной железы.

Key words: prostate cancer, superselective, roentgen-endovascular, embolization prostatic arterial chemoembolization.

ЛИТЕРАТУРА

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2013 году [Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В.] М., 2015. Табл. 7.
2. Bolla M, Collette L, Blank L, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, Storme G, Bernier J, Kuten A, Sternberg C, Mattelaer J, Lopez T, Trecilla J, Pfeffer JR, Lino Cutajar C, Zurlo A, Pierart M. Longterm 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. Vol. 360, N. 9327. P. 103-106.
3. Jeong CW, Park YH, Ku JH, Kwak C, Kim HH. Minimally invasive management of postoperative bleeding after radical prostatectomy: transarterial embolization. // J Endourol. 2010. Vol. 24, N. 9. P. 1529-1533.
4. Pisco JM, Pinheiro LC, Bilhim T, Duarte M, Mendes JR, Oliveira AG. Prostatic arterial embolization to treat benign prostatic hyperplasia. // J Vasc Interv Radiol. 2011. Vol. 22, N. 1. P. 11-19.
5. Е. А. Яковец, А. И. Неймарк, А. А. Карпенко, Я. В. Яковец. Эмболизация артерий предстательной железы в лечении больных аденомой предстательной железы с высоким хирургическим риском. // Андрология и генитальная хирургия. 2010. № 1. С. 38-43.
6. Carnevale FC, Motta Leal Filho JM, Antunes AA, Cerri LM, Baroni RH, Marcelino AZ. Quality of life and symptoms relief support prostatic artery embolization for patients with acute urinary retention due to benign prostatic hyperplasia. // J Vasc Interv Radiol. 2012. Vol. 23, N. 3. P. 4.
7. Pisco JM, Rio Tinto H, Campos Pinheiro L, Bilhim T, Duarte M, Fernandes L, Pereira J, Oliveira AG. Embolisation of prostatic arteries as treatment of moderate to severe lower urinary symptoms (LUTS) secondary to benign hyperplasia: results of short- and midterm follow-up. // Eur Radiol. 2013. Vol. 23, N. 9. P. 2573-2574.
8. Gao YA, Huang Y, Zhang R, Yang YD, Zhang Q, Hou M, Wang Y. Benign prostatic hyperplasia: prostatic arterial embolization versus transurethral resection of the prostate—a prospective, randomized, and controlled clinical trial. // Radiol. 2014. Vol. 270, N. 3. P. 920-928.
9. Гаспарян С.А., Островерхов Г.Е., Трапезников Н.Н. Региональная длительная внутриартериальная химиотерапия злокачественных опухолей. М.: Медицина, 1979. 208 с.
10. Мосидзе Б.А. Пути улучшения комбинированного лечения рака прямой кишки. Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. Л., 1987. 29с.
11. Ютринов О.Г., Троицкий И.Л., Браун Е.М. Предоперационная внутриартериальная химиотерапия в комбинированном лечении местнораспространенного рака прямой кишки. Украинский реферативный журнал. 1993. № 1. С. 48-50.
12. Таразов П.Г. Опухоли желудка и кишечника. // В кн.: Интервенционная радиология в онкологии (пути развития и технологии) [Под ред. Гранова А.М., Давыдова М.И.]. СПб.: Фолиант, 2007. С. 275-281.



➤ Профессиональное **БЕСПЛАТНОЕ** издание для урологов, онкологов, урогинекологов, андрологов, детских урологов, фитизиоурологов и врачей смежных специальностей, научных работников, ординаторов, аспирантов.

➤ Информация о современных методах профилактики, диагностики и лечения урологических заболеваний, результаты клинических исследований, научные аналитические обзоры, оригинальные дискуссионные статьи по фундаментальным и прикладным проблемам урологии, материалы конференций и съездов, лекции ведущих российских и зарубежных специалистов, эксклюзивные клинические случаи, новые медицинские технологии, написанные в новостном формате.

➤ Открытый бесплатный доступ на сайте журнала