

Брахитерапия с использованием постоянных источников при раке предстательной железы

А.В. Петровский, М.И. Нечушкин, Б.В. Бухаркин

РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) является одним из самых распространенных злокачественных новообразований среди мужчин. Ежегодно в мире выявляют около 400 тыс. случаев РПЖ. В 2004 г. в России было выявлено 15 238 новых больных РПЖ, что в структуре онкологической заболеваемости мужчин составляет 6,9%, уступая только злокачественным опухолям легкого, желудка и кожи [1]. В США, по данным специальных программ Национального института рака, в 2004 г. было выявлено 189 000 новых случаев РПЖ.

Для лечения РПЖ применяются разнообразные методы, включая радикальную простатэктомию, дистанционную радиотерапию, брахитерапию, криотерапию, гормональную терапию, а также динамическое наблюдение. Выбор метода лечения — сложная задача, так как необходимо учитывать сопутствующие заболевания, личные предпочтения и прочие факторы, обусловленные заболеванием. Рекомендации специализированных руководств зачастую противоречат друг другу. И все же существенные технические преимущества и удобство проведения процедуры сделали брахитерапию РПЖ с использованием постоянных источников популярным методом лечения [2]. Тем не менее процесс принятия решения остается для многих мужчин сложной задачей, что обусловлено недостатком информации.

Брахитерапия РПЖ с переменным успехом применялась с начала 1900-х гг. В 1970—1980-е гг. был разработан ретролобковый способ брахитерапии РПЖ, однако результаты не оправдали ожиданий, и вскоре брахитерапия РПЖ утратила популярность [3].

Современные чреспромежностные методики брахитерапии с применением ультразвуковой визуализации с ^{125}I или ^{103}Pd при правильном отборе больных являются хорошим альтернативным методом лечения локализованного РПЖ. Такой подход обеспечивает более высокую локальную дозу радиации в сравнении с внешним облучением и является эффективной заменой хирургических вмешательств у пациентов, которые либо не могут быть прооперированы из-за наличия медицинских противопоказаний, либо предпочитают малоинвазивное лечение. Этот метод, с одной стороны, обеспечивает минимальную частоту осложнений при правильном отборе больных, а с другой, подходит пациентам, так как является нехирургическим амбулаторным способом лечения. Брахитерапия характеризуется хорошим соотношением цена/качество и обычно в минимальной степени изменяет образ жизни больного. В то же время брахитерапия требует высокой мотивации

больного, который должен понимать и принимать возможность побочных эффектов [4].

Обоснование

Чреспромежностный метод брахитерапии РПЖ с использованием трансректального УЗИ (ТРУЗИ) предстательной железы был разработан Н. Holm [5]. Этот метод позволяет под контролем УЗИ расположить иглу в предстательной железе пациента, находящегося в литотомном положении. После этого изотоп вводят непосредственно в ткань железы. Такой подход позволяет вводить иглы параллельно друг другу и равномерно распределять источники в предстательной железе. Аналогичный подход с заменой ультразвукового контроля на компьютерно-томографический был предложен К. Wallner и соавт. [6] из Memorial Sloan Kettering Cancer Center. В течение последних 10 лет наблюдался экспоненциальный рост числа больных РПЖ, пролеченных с помощью УЗИ-контролируемой брахитерапии с постоянными источниками; в 2001 г. в США было произведено 40 000 имплантаций [7]. В настоящее время считается, что брахитерапия РПЖ с использованием усовершенствованного ТРУЗИ в двух проекциях, систем чреспромежностной имплантации, компьютерного планирования лечения, послеимплантационной КТ и биохимического контроля является столь же эффективным методом, как и радикальная простатэктомию или внешнее облучение. При этом проведенный Американским обществом брахитерапии (АОБ) опрос врачей, использующих брахитерапию для лечения РПЖ, показал существование значительных расхождений в показаниях, методиках, режимах и дозах лечения. В то время как все больше центров использует контактную лучевую терапию, следует помнить опыт ретролобковой брахитерапии, чтобы не повторять старых ошибок.

Отбор пациентов и показания

Наиболее подходящие для брахитерапии пациенты:

- с ожидаемой продолжительностью жизни более 5 лет;
- с формой рака, для лечения которой подходит имплантация.

Примечание. Пациентам с высоким риском (см. текст) наличия опухоли за рамками зоны имплантации наряду с брахитерапией может потребоваться дополнительное внешнее облучение или гормональная терапия.

Пациенты с неидеально подходящим для брахитерапии состоянием, которым, однако, можно с успехом провести лечение:

- пациенты, у которых возникновение технических трудностей может привести к недостаточной дозе облуче-

ния (объем предстательной железы более 60 см³, выступающие средние доли и трансуретральная резекция предстательной железы — ТУРП — в анамнезе);

— пациенты с повышенным риском развития осложнений, включая пациентов с множественными операциями в области таза, облучением тазовой области, тяжелым диабетом.

Не рекомендуется применять брахитерапию:

— у пациентов, не подходящих для амбулаторной хирургии;

— у пациентов с крупными дефектами после ТУРП;

— при наличии подтвержденных отдаленных метастазов.

Прежде чем рекомендовать тот или иной метод лечения, следует подробно рассказать пациенту обо всех существующих вариантах: радикальной простатэктомии, внешнем облучении, брахитерапии, антиандрогенной терапии, ожидании под пристальным наблюдением. При рассмотрении возможности проведения брахитерапии необходимо, чтобы у пациента была морфологически подтвержденная аденокарцинома предстательной железы с подробным заключением, включающим индекс по шкале Глисона. Определение клинической стадии должно включать пальцевое исследование, и все пациенты перед брахитерапией должны иметь клинически подтвержденное образование в предстательной железе (T1, T2, стадия по системе AJCM). Пациентам с подтвержденными метастазами нельзя проводить брахитерапию. При диагностике можно дополнительно использовать сканирование костей, КТ таза, МРТ, однако эти методы считаются необязательными из-за их низкой чувствительности и специфичности в отношении локального РПЖ. В настоящее время не существует индивидуальных тестов, которые могут однозначно определить стадию заболевания.

У пациентов с доброкачественной гипертрофией предстательной железы, перенесших ТУРП, при проведении брахитерапии могут возникнуть проблемы. Свежий дефект после ТУРП может привести к излишней болезненности и неправильной имплантации зерен. Пациентам после ТУРП следует проводить УЗИ для оценки расположения дефекта относительно планируемых точек имплантации. Такие пациенты после имплантации могут страдать длительной дизурией и находиться в группе риска некроза уретры. Брахитерапия по существующим протоколам с установкой игл по периферии железы может изредка приводить к возникновению некроза уретры, как это было отмечено первоначально при других подходах [8].

После обследования пациента и принципиального решения использовать брахитерапию для формирования предварительного плана необходимо оценить объем предстательной железы, чтобы определить необходимую активность изотопа. Поскольку крупные железы объемом более 60 см³ представляют сложность для имплантации, при использовании предварительно заряженной иглы следует обследовать тазовую арку на предмет возможного ограниче-

ния проведения иглы. Эта проблема не встает так остро при интраоперационной технике выполнения, когда врач может придать необходимое положение бедрам пациента и сдвинуть тазовое дно, освобождая переднюю поверхность предстательной железы. N. Stone и соавт. [9] использовали этот подход для лечения пациентов с простатой более 60 см³ с отличными по данным дозиметрии результатами. Отмечено, что использование в течение 3—4 мес агонистов лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона (ЛГРГ) ведет к уменьшению объема предстательной железы на 35% и более. Однако у этих пациентов отмечена более высокая частота постимплантационных осложнений со стороны мочевой системы. J. Crook и соавт. [10] обнаружили, что у пациентов, прошедших курс гормонотерапии для уменьшения размеров железы, чаще наблюдается задержка мочи. Несмотря на то что большой объем предстательной железы не является абсолютным противопоказанием к брахитерапии, необходимо учитывать возможные трудности, связанные с тазовой аркой и постимплантационными осложнениями при составлении плана имплантации.

Другим относительным противопоказанием к брахитерапии РПЖ является высокий индекс ААУ (Американской ассоциации урологов), формализующий симптомы доброкачественной гипертрофии предстательной железы. В этом случае можно снизить риск постимплантационной задержки мочи и других дизурических явлений, назначив перед проведением брахитерапии α-адреноблокаторы. В любом случае пациенты с сочетанием высокого индекса ААУ и увеличенной предстательной железы должны быть предупреждены о повышенном риске послеоперационных осложнений со стороны мочевой системы.

Выбор радионуклидов

Радиобиологические данные, получаемые с 1980-х гг., свидетельствуют о важной роли дозы изотопов в лечении РПЖ. Это связано с тем, что различные стадии заболевания с разными скоростями деления клеток могут быть более чувствительны к разным изотопам — ¹²⁵I и ¹⁰³Pd. Клинические исследования указывают на эффективность обоих изотопов независимо от стадии заболевания. В парных исследованиях, проведенных С. Cha и соавт. [11], не было выявлено различий в уровне ПСА в течение 5 лет в зависимости от использованных изотопов (табл. 1). Более того, не удалось выделить группы пациентов по индексу Глисона или уровню ПСА до начала лечения, для которых бы изотопы обладали разной эффективностью. Поскольку в настоящее время АОБ не рекомендует использовать один изотоп после другого, необходимо остановить свой выбор на одном из них, исходя из врачебного опыта, предпочтений, доступности одного или другого изотопа.

Методика имплантации

Предимплантационное планирование. За последние 10 лет было разработано два подхода к брахитерапии предстательной железы с постоянными источниками. Одна методика основана на предварительном планировании, а другая — на интраоперационном.

Для предимплантационного подхода требуется получить качественное изображение предстательной железы с помощью ТРУЗИ, дающего планиметрические секторальные изображения через каждые 5 мм. Важно, чтобы при этом пациент занял положение, максимально приближенное к тому, которое займет позже на операционном столе, что, однако, затруднено без проведения анестезии. После определения размеров предстательной железы программа автоматически высчитывает ее объем. Врачу необходимо оценить тазовую арку как при помощи ТРУЗИ, так и путем пальпации через промежность. Если при этом возникает вопрос о расположении костей, то необходимо провести КТ для определения пространства между ними. Изображения, полученные в ходе ТРУЗИ, загружаются в программу для планирования имплантации, и врач отмечает контуры предстательной железы и планируемую зону, которая может точно повторять их или быть на 2–3 мм больше. После этого компьютер сам рассчитывает размещение зерен при последующей имплантации.

При интраоперационном планировании можно добиться более индивидуального подхода. В большинстве случаев полезно провести предварительное ТРУЗИ для уточнения размера предстательной железы и расчета необходимой дозы препарата. Пациент в данном случае находится под анестезией, поэтому можно придать его ногам и тазу необходимое положение, отведя таз вверх и в сторону от предстательной железы. При этом подходе кости таза создают препятствие крайне редко.

Роль дополнительного внешнего облучения при брахитерапии РПЖ

Необходимость комбинирования двух лечебных тактик обусловлена статистически достоверным риском распространения заболевания за пределы железы при определенном сочетании индекса Глисона, ПСА и стадии заболевания. Имплант обеспечивает облучение в пределах 3–5 мм от края предстательной железы и может захватывать лишь основание семенных пузырьков. Широкий пучок внешнего излучения захватывает не только пузырьки, но и большую зону вокруг железы, которую не облучают импланты и где есть риск развития экстракапсулярного рака. Дозы 45–50,4 Гр, составляя 75% от предписанной дозы импланта, считаются стандартными для комбинированной терапии.

Для монотерапии АОБ рекомендует стадии, определяемые следующими критериями: стадия рака T1c–2a, индекс Глисона 2–6 и ПСА ниже 10 нг/мл. Пациентам со стадией T2b или индексом Глисона 8–10 или ПСА более 20 нг/мл рекомендована комбинированная терапия [5].

Существующая литература, к сожалению, не в состоянии дать ответ, есть ли различия на биохимическом уровне у больных, получивших разные варианты терапии, так как

многочисленные медицинские центры не делят пациентов строго по указанным критериям. Важно отметить необходимость дополнительного внешнего облучения в случае недостаточного облучения ткани предстательной железы после имплантации.

Брахитерапия и антиандрогенная терапия

До сих пор нет единого мнения об эффективности комбинации брахитерапии и неoadьювантной антиандрогенной терапии. Исторически такое сочетание применялось для повышения эффективности брахитерапии путем уменьшения объема предстательной железы в тех случаях, когда он превышает 60 см³ [9]. Уменьшение объема железы снижает требуемое количество источников, уменьшает интерференцию с костями таза и улучшает дозиметрию импланта. В то же время многим пациентам с локализованным РПЖ назначают антиандрогенное лечение, основанное на положительных результатах, полученных в исследованиях больных с более тяжелыми стадиями заболевания. В результате распространения такой практики АОБ разработало рекомендации по использованию антиандрогенного лечения у пациентов с показаниями к брахитерапии.

В настоящий момент нет убедительных доказательств увеличения безрецидивной выживаемости после брахитерапии при использовании антиандрогенной терапии в неoadьювантом или адьювантом режиме у пациентов с локализованным РПЖ. Несколько ретроспективных исследований дают разные результаты, и АОБ на сегодняшний день не выработало никаких однозначных рекомендаций по использованию антиандрогенной терапии в подобных ситуациях. В парных исследованиях роли сочетания антиандрогенной терапии и брахитерапии не удалось обнаружить различий в уровне ПСА-RFS в разных группах больных [9]. Это противоречит данным других авторов [12] о различии уровней ПСА-RFS в группах больных с повышенным риском, получавших и не получавших антиандрогенную терапию. Эти исследования указывают на существование некоторого порога дозы, при превышении которого антиандрогенная терапия не дает дополнительных преимуществ при лечении локализованного РПЖ. При брахитерапии доза облучения всегда выше, чем при использовании внешнего облучения, поэтому данный порог всегда преодолевается.

Таблица 1. Парное исследование по результатам биохимической оценки 5-летней безрецидивной выживаемости (в %) в разных группах больных

Критерий	¹⁰³ Pd	¹²⁵ I	p
ПСА до лечения			
<10	88,6	87,3	0,408
>10	80,5	78,6	0,817
Индекс Глисона			
2–4	100	88	0,832
5–6	86,4	85,5	0,991
7–9	75	81,3	0,184

Дозиметрия после имплантации

Дозиметрия с помощью КТ позволяет визуализировать такие изотопы, как ^{125}I и ^{103}Pd , в тканях предстательной железы и других мягких тканях таза. Для визуализации зерен применяют специальные программные алгоритмы, находящие положение источников излучения с помощью метода ближайших соседей. Для нахождения зерен разрабатываются новые алгоритмы, однако из-за миграции зерен необходимо знать точное количество зерен в железе. Основной трудностью в оценке с помощью КТ является слабое контрастирование мягких тканей, в результате чего крайне тяжело определить границы предстательной железы, особенно в основании и на вершине [13].

В настоящее время КТ является предпочтительным методом оценки имплантов, поскольку этот метод позволяет локализовать зерна, цель и границу здоровой ткани и зарегистрировать зерна в цели. Целью считается предстательная железа (без контуров) на отдельных КТ-снимках. Необходимо отличать предстательную железу от окружающих мягких тканей. Картины, получаемые при помощи ТРУЗИ, МРТ и КТ, имеют некоторые расхождения, что отражает трудности дифференцировки предстательной железы с помощью КТ от окружающей мускулатуры и венозного сплетения. Из нормальных структур с помощью КТ можно определить уретру и прямую кишку.

Величина, динамика уменьшения отека предстательной железы определяют время проведения измерения соотношения доза/объем, что влияет на результаты дозиметрии, приводя к разбросам в показаниях более 10%. Самым удачным считается проведение дозиметрии между 2-й и 4-й неделями после имплантации. С другой стороны, важно, чтобы каждый медицинский центр установил свои правила проведения анализа и неукоснительно им следовал. В некоторых случаях по соображениям логистики проще провести КТ вскоре после имплантации, чем после 3–4-недельного ожидания. Раннее обследование помогает скорректировать при необходимости дозу и усовершенствовать технику проведения операции. За исключением клинических исследований, в которых дозиметрию проводят независимым способом, медицинские центры должны самостоятельно устанавливать корреляции получаемых в ходе их работы дозиметрических данных с опубликованными результатами, поскольку существует слишком много переменных, которые не позволяют провести стандартизацию.

Осложнения

Побочные эффекты лечения подразделяются на острые, подострые и хронические и связаны в большинстве случаев с повреждением мочеполовой системы и нижних отделов пищеварительного тракта. На развитие осложнений влияет большое количество факторов, которые необходимо учитывать врачу при отборе больных для брахитерапии [14]. Кроме того, осложнения трудно оценивать из-за отсутствия стандартных методов их выявления и возможности предвзятых суждений.

Осложнения, затрагивающие мочевую систему, и их лечение. В ближайший послеоперационный период у пациентов возможны дизурические явления, учащенное мочеиспускание и гематурия. Воспаление предстательной железы и прилежащих тканей может приводить к слабому мочеиспусканию или задержке мочи. Феназопиридин часто эффективен при дизурии, а α -аденоблокаторы могут быть назначены при симптомах раздражения мочеиспускательного канала — частом или слабом мочеиспускании. Часто гематурия самопроизвольно исчезает, но может вызывать задержку мочи и требовать катетеризации мочевого пузыря, порой на неопределенный срок. Травма предстательной железы и семенных пузырьков может приводить к гематоспермии и болезненным оргазмам во время первых после операции эякуляций, что может продолжаться несколько недель.

Подострые осложнения со стороны мочеполовой системы развиваются спустя 1–2 нед и сохраняются 1,5–3 мес. Обычно пик симптоматики приходится на 4–6-ю неделю после имплантации как для препаратов ^{125}I , так и для ^{103}Pd . Несмотря на то что эти симптомы со временем проходят, многим пациентам будет полезно назначить α -аденоблокаторы. Среди 62 обследованных, проходивших брахитерапию в сочетании или без внешнего облучения, у 34% в 1-ю неделю после лечения отмечалась задержка мочи [15]. Среди предрасполагающих факторов такого осложнения выделили размер железы более 36 см^3 и индекс ААУ более 10. Средняя продолжительность задержки составила 70 дней (от 0 до 469 дней). Другие исследователи отмечали меньший процент задержки, но такие же факторы ее развития. Если медикаментозные способы лечения задержки мочи исчерпаны, следует рассматривать хирургические способы коррекции осложнения. Спустя 2–3 периода полураспада изотопов можно провести трансуретральное рассечение или резекцию простатической части уретры для уменьшения симптомов задержки, что, однако, в 26% случаев сопровождается недержанием мочи.

Хронические осложнения возникают спустя 6 мес после имплантации и могут включать частое мочеиспускание, недержание, стриктуры и некроз уретры. Усовершенствование методики, в частности расположение зерен на периферии предстательной железы, привело к уменьшению тяжести отдаленных осложнений лечения.

Широкое распространение индекса ААУ позволяет стандартизовать некоторые осложнения и выявить критерии тяжести и причины этих симптомов. При изучении мочевой токсичности у 117 пациентов было отмечено удвоение индекса ААУ [16]. Пик приходился на 1-й месяц после имплантации, а возврат индекса к первоначальному уровню наблюдался к 24-му месяцу. М. Terk и соавт. [16] провели мультивариантный анализ и показали что Международный индекс простатических симптомов (IPSS) является независимым предиктором задержки мочи.

Во многих работах отмечено уменьшение острых осложнений при расположении источников на определенном расстоянии от уретры. Однако мочева токсичность

выше у пациентов с более крупной железой, в которой расположение зерен оказывает наибольшее влияние на снижение дозы в середине железы. Другой парадокс, связанный с послеимплантационной мочевого токсичностью, заключается в использовании гормональной терапии для уменьшения размера предстательной железы перед брахитерапией. J. Crook и соавт. [17] изучили частоту и предикторы острой задержки мочи у 150 пациентов с имплантатами. Многофакторный анализ показал, что большой размер предстательной железы и предварительная гормональная терапия являются независимыми предикторами задержки мочи. Это может объясняться тем, что уменьшение объема предстательной железы приводит к ее уплотнению, которое не позволяет железе адаптироваться в условиях острого имплантационного простатита.

Осложнения, затрагивающие нижнюю часть пищеварительного тракта, и их лечение. На протяжении нескольких недель после имплантации могут отмечаться такие нарушения деятельности ЖКТ, как диарея, запоры, тенезмы и давление в прямой кишке. Эти симптомы обычно хорошо поддаются консервативному лечению. Поздние повреждения включают проктит, язвы прямой кишки, формирование фистул и недержание стула. Самое частое из них — проктит, который часто проявляется в виде безболезненного самостоятельно останавливающегося кровотечения. Кровотечение при проктите появляется поздно — через 1—2 года после имплантации и может быть осложнено запорами. Рекомендовано консервативное лечение: прием слабительных препаратов и местное применение жирных кремов и пен. Такие агрессивные воздействия, как биопсия или лечение лазером, могут вызвать язву и образование фистулы, и их лучше избегать [18].

Частота проктита колеблется от 1 до 12%. Частое (12%) возникновение проктита было отмечено на первых этапах развития технологии, когда для визуализации применялась КТ, однако благодаря усовершенствованию технологии его частота к настоящему времени снизилась до 2—6% [18]. При обследовании 825 пациентов D. Gelblum и соавт. [19] в 9,4% случаев обнаружили проктит и в 6,6% — ограниченное ректальное кровотечение в среднем на 8-м месяце после имплантации. У четырех пациентов (двум из которых была проведена биопсия прямой кишки) развилась язва прямой кишки. K. Snyder и соавт. [20] отметили развитие проктита II стадии при использовании ^{125}I и сделали выводы о зависимости частоты проктита от объема для каждой изученной дозы. 5-летний актуальный риск развития проктита II стадии составил 5%, если 1,3 см³ и меньше прямой кишки получало дозу в 160 Гр; если облучению подвергался объем более 1,3 см³, риск возрастал до 17% ($p=0,001$). Другим исследователям не удалось получить таких четких корреляций. Несмотря на то что в настоящее время не существует особых рекомендаций по дозе, системы интраоперационного планирования позволяют оператору измерять и корректировать дозу, получаемую прямой кишкой. Дополнительное назначение дистанци-

онного облучения после брахитерапии является фактором риска повышения токсичности для прямой кишки.

Осложнения, затрагивающие половую систему, и их лечение. Острые осложнения включают боли при эякуляции и гематоспермию. Обычно эти симптомы исчезают со временем и коррелируют с острым простатитом. Причина эректильной дисфункции при брахитерапии носит многофакторный характер: свой вклад вносят неврологические, сосудистые и психологические нарушения. M. Zelefsky и соавт. [21] обнаружили возможный сосудистый механизм развития импотенции после облучения. G. Merrick и соавт. [22] попытались связать радиационную дозу, полученную луковицей пениса, с механизмом импотенции. Не исключается вклад других факторов — диабета, гипертензии и курения.

В настоящий момент не существует проспективных данных о сексуальной функции после брахитерапии. По данным ретроспективных исследований частота импотенции колеблется от 15—25% среди мужчин в возрасте до 60 лет, прошедших курс брахитерапии, до 71% после комбинированного применения дистанционного облучения, гормональной и брахитерапии. При использовании силденафила у 62% пациентов, не получавших гормональной терапии, наблюдалось улучшение.

В исследовании, включавшем 416 больных, прошедших только брахитерапию, сохранение потенции было отмечено у 79% в течение 3 лет и 59% в течение 6 лет [23]. Уровень потенции до лечения являлся единственным предиктором последующей эректильной дисфункции. Во время лечения в число предикторов попадали использование гормональной терапии и доза облучения. Многофакторный анализ продемонстрировал значительную роль в развитии импотенции уровня потенции до лечения и полученной дозы.

Результаты лечения

В 1997 г. Американское общество терапевтических радиологов и онкологов (АОТРО) разработало биохимические критерии успешности проведения терапии, которые в настоящее время являются стандартом. Эти стандарты были разработаны специально для оценки курсов внешней лучевой терапии, однако они используются и в работах по изучению эффективности брахитерапии. Использование одних и тех же критериев делает возможным сравнение двух методов лечения. Биохимическим критерием неэффективной терапии является трехкратное последовательное повышение уровня ПСА, полученное с интервалами в 6 мес в течение минимум 24 мес наблюдения. Время прогрессирования определяется по средней точке между минимальным значением ПСА и моментом его первого повышения. До введения этого определения использовали различные биохимические критерии оценки эффективности брахитерапии, что делало невозможным сравнение результатов различных исследований [24].

По данным разных авторов, безрецидивная выживаемость за 5 лет после проведения брахитерапии составляет 75—100%, а за 8—13 лет — 66—88%. В самом крупном многоцентровом исследовании, включавшем 3500 паци-

ентов, было показано отсутствие рецидивов в течение 5 лет в 79,8% случаев при использовании брахитерапии в монорежиме и в комбинации с дистанционным облучением [25]. В это исследование не входили пациенты, прошедшие курс гормональной терапии. Многофакторный анализ выявил, что уровень ПСА и индекс Глисона до лечения являются хорошими факторами оценки успешности терапии ($p=0,0001$ и $p=0,0003$ соответственно), в то

время как значимость дополнительной дистанционной лучевой терапии была ниже ($p=0,0487$).

Дозиметрия имплантов

R. Stock и соавт. впервые опубликовали результаты применения современной брахитерапии [26]. Они проанализировали данные КТ-опосредованной послеимплантационной дозиметрии (в соответствии с руководством TG-43), проведенной 134 пациентам с РПЖ T1–2 и ле-

Таблица 2. Эффективность брахитерапии в виде монотерапии и в комбинации с внешним облучением

Автор	Число больных	Время наблюдения, мес	Биохимическая норма, % больных	Метод оценки	Комментарий
Grado комбинированная монотерапия	70 392	46	81 85	ПСА < 1 нг/мл	Нет данных по критериям формирования групп, нет статистического анализа сравнения групп
Ragde комбинированная монотерапия	75 144	93	79 66	ASTRO	Пациенты из группы высокого риска проходили курс комбинированной терапии. Сравнение групп не приводится
Critz комбинированная	689	48	88	Надир <0,2	
Dattoli комбинированная	73	36	79	ПСА < 1 нг/мл	Все пациенты из группы высокого риска
Zelevsky монотерапия: низкий риск средний риск высокий риск	248 112 92 22	48	71 88 77 38	ASTRO	КТ имплантов с ¹²⁵ I. Включает пациентов с T3
Lederman комбинированная: низкий риск монотерапия: средний риск высокий риск	348 165 124 59	48	77 88 75 59	ПСА > 1 нг/мл	Определение высокого риска по уровню ПСА > 20 нг/мл
Blasko комбинированная монотерапия низкий риск: комбинированная монотерапия средний риск: комбинированная монотерапия высокий риск: комбинированная монотерапия	403 231 75 279 104 111 52 11	58	88 79 94 79 85 84 62 64	ASTRO	
Potters комбинированная монотерапия низкий риск: комбинированная монотерапия средний риск: комбинированная монотерапия высокий риск: комбинированная монотерапия	314 1162 38 40 174 191 102 84	35	81,5 82,1 87,7 93,4 84,8 79,7 68,6 60,5	ASTRO (Kattan)	

ченных ^{125}I . Последовательный ряд доз D_{90} — менее 100, 100—119,9, 120—139,9, 140—159,9 и более 160 Гр — соответствовал росту безрецидивной выживаемости, определяемой по уровню ПСА и составившей 53, 82, 80, 95, 89% соответственно ($p=0,02$) за 4 года. Критичной оказалась доза 140 Гр: у пациентов, получивших менее 140 Гр, безрецидивная выживаемость составила 68%, а у получивших более 140 Гр — 92% ($p=0,02$). Аналогичным образом обрабатывали данные дозиметрии 719 пациентов L. Potters и соавт. [27]. Сравнение реальной D_{90} дозы с расчетной ($D_{90\%}$) выявило критичное значение дозы в области 90% от предписанной. Это значение было достоверно как для ^{125}I ($p=0,01$), так и для ^{103}Pd ($p=0,04$), для монобрахитерапии ($p=0,001$) и для сочетания с гормональной терапией ($p=0,001$). При комбинации брахитерапии с внешним облучением такой зависимости выявлено не было.

Второй задачей дозиметрии является оценка токсичности. K. Wallner и соавт. [28] проанализировали полученные с помощью КТ-дозиметрии, проведенной через 2—4 ч после имплантации, результаты лечения 45 пациентов брахитерапией с ^{125}I . Они сопоставили данные дозиметрии с процентом осложнений, затрагивающих мочевую систему и прямую кишку. У пациентов со стадией 0—1 по РТОГ в среднем 10 мм уретры получило нагрузку более 400 Гр (пре-TG43), а у пациентов со стадией 2—3 — 20 мм ($p=0,07$). На основании полученных результатов авторы заключили, что осложнения зависят как от полученной дозы, так и от длины облученной части уретры. Сходные результаты были получены в отношении поражения прямой кишки — I—II стадия наблюдалась при облучении 17 мм² стенки прямой кишки дозами более 100 Гр, а у пациентов с площадью облучения 11 мм² осложнений не наблюдалось.

Дистанционное облучение и брахитерапия

Комбинирование брахитерапии с дистанционным облучением широко используется для лечения пациентов с высоким риском рецидива. Некоторые исследователи даже настаивали на том, что все пациенты, получающие брахитерапию, должны проходить курс дистанционной лучевой терапии. Тем не менее имеющиеся данные литературы не позволяют прийти к однозначному выводу (табл. 2). J. Blasko и соавт. [29] сравнивали группы пациентов, прошедших брахитерапию и брахитерапию в сочетании с дистанционным облучением, и зафиксировали 8-летнюю безрецидивную выживаемость, составившую 88% при монотерапии, и 79% при комбинированной. Более того, когда исследователи разделили пациентов на три основные группы риска, ни в одной из групп не было выявлено различий по числу исходов в зависимости от применяемого метода лечения. H. Ragde и соавт. [2] провели исследование для обоснования назначения комбинированной терапии всем пациентам и получили 12-лет-

нюю биохимическую безрецидивную выживаемость в 79% после комбинированного лечения и в 66% после монобрахитерапии. Хотя в данном исследовании не проводился многофакторный анализ, его результаты свидетельствуют, что в группе комбинированной терапии пациенты имели больший риск рецидивирования, чем в группе, прошедшей брахитерапию. Этот неожиданный результат может объясняться тем, что в группе монотерапии не был достигнут желаемый уровень облучения. L. Potters и соавт. [27] опубликовали результаты сравнения монотерапии и комбинированной терапии и показали, что при включении в мультивариантный анализ D_{90} дозы комбинация с внешним облучением не давала значимого преимущества (табл. 3). Возможно, качество импланта гораздо важнее для результата терапии, чем назначение комбинированной терапии, даже у пациентов из группы риска.

Гормональная терапия и брахитерапия

Существуют противоречивые мнения по поводу необходимости сочетания брахитерапии с гормональной терапией. Обычно такая терапия проводится с целью уменьшения объема предстательной железы — примерно на 34% за 3—4 мес. В нескольких исследованиях приводятся данные по использованию агониста ЛГРГ перед проведением имплантации. R. Whittington и соавт. [30] показали, что при проведении антиандрогенной терапии предстательная железа уменьшается в среднем на 33% за 3—6 мес. Другие исследователи указывают на 35% уменьшение объема [13]. У пациентов с объемом железы более 40 см³ уменьшение значимо больше, чем у пациентов с меньшим объемом (41 против 29%). Объем уменьшается более значительно при использовании комплексной гормональной терапии, чем при назначении только ЛГРГ. Уменьшение объема железы необходимо по нескольким причинам. Чем меньше предстательная железа, тем меньше вероятность интерференции с костями таза.

Избежать трудностей с интерференцией помогают и другие технические приемы. N. Stone и соавт. [31] отмечают, что 98,5% пациентов с объемом предстательной железы более 50 см³ получили запланированную дозу облучения при использовании техники интраоперационного планирования. Тем не менее, как уже было сказано выше, у пациентов с объемом железы более 35 см³ чаще наблюдаются осложнения II стадии со стороны мочевой системы, и в настоящее время неизвестно, приводит ли предвари-

Таблица 3. Сравнение частот (в %) биохимически подтвержденного безрецидивного течения при делении пациентов на группы в зависимости от типа терапии и данных послеимплантационной дозиметрии

Лечение	Ragde, 10 лет	Blasko, 5 лет	Potters, 5 лет	
			D90 < 90%	D90 > 90%
Монотерапия	60	88	72,1	96,4
Комбинированная терапия	76	79	85,6	83,9

тельное уменьшение размеров предстательной железы к снижению числа осложнений.

Потенциальное преимущество использования антиандрогенного лечения вытекает из рандомизированных исследований РТОГ, в соответствии с которыми сочетание такой терапии с внешним облучением повышало выживаемость пациентов с местно-распространенным раком или с метастазами. Контролируемые клинические исследования РТОГ и Европейской организации по изучению и лечению рака (ЕОИЛР) показали более высокую выживаемость пациентов, леченных комбинацией лучевой и гормональной терапии, при наличии у них крупных местно-распространенных опухолей. По всей видимости, только пациенты с индексом Глисона 8–10 положительно реагируют на добавление гормональной терапии. Однако в случае локального заболевания при использовании 3D радиотерапии или радиотерапии с изменяемой интенсивностью с дозами, превышающими 72 Гр, преимуществ от введения гормональной терапии выявить не удалось [31].

Возможные преимущества гормональной терапии необходимо сопоставлять с ее токсичностью. Многие пациенты страдают от импотенции, слабости, приливов, набухания и чувствительности груди и снижения либидо. Реже встречаются анемия, мышечная слабость и остеопороз. Эти проявления могут беспокоить длительное время даже после окончания гормональной терапии, так как уровень тестостерона возвращается к норме через 8–14 мес после трехмесячного лечения или даже позднее, если лечение занимает более длительный срок [31]. Некоторых из побочных эффектов, возможно, удастся избежать при использовании новых методов гормональной терапии, включая изолированное применение антиандрогенов в высоких дозах или в комбинации с финастеридом.

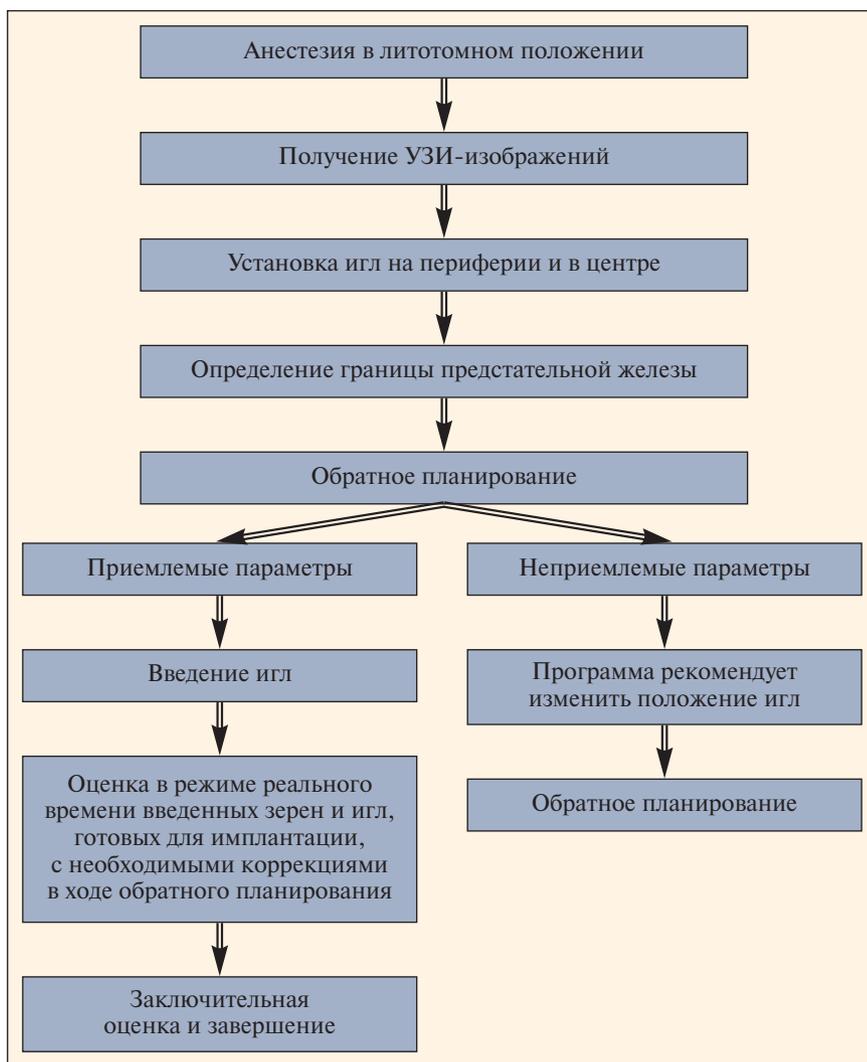
Перспективы

Брахитерапия РПЖ с использованием постоянных источников является эффективным методом лечения при локальном раке. Данные об эффективности дополнительного назначения внешнего облучения и гормональной те-

рапии пока противоречивы, и для однозначного решения этого вопроса потребуются проведение проспективных исследований. В настоящее время актуальными являются рекомендации АОБ по применению брахитерапии для лечения РПЖ [32].

Основной целью всех программ брахитерапии РПЖ является установка всем пациентам эффективного импланта. Тем не менее информирование врачей остается недостаточным, и некоторые центры до сих пор не используют признанные методы оценки эффективности имплантов. С появлением систем обратного планирования, используемых при радиотерапии с изменяемой интенсивностью, актуальной становится разработка специализированных программ, помогающих врачу интраоперационно уточнить необходимую дозу и расположение импланта для обеспечения достаточного облучения предстательной железы и окружающих тканей.

Процесс интраоперационного планирования, интерактивный расчет и оценка дозы облучения до сих пор остаются несовершенными и требуют разработки специальных технологий. В итоге интерактивность систем должна обеспечивать корректировку и уточнение дозы непосредственно в ходе имплантации. В 2006 г. из доступных на рынке систем максимально полно удовлетворяли этим



Алгоритм динамического планирования имплантации с использованием методик обратного планирования

требованиям следующие: Interplant System, PIPER, SPOT, Strata и VarySeed. Среди систем, разработанных институтами, следует отметить программы таких центров, как MSKCM, Boston Brigham & Women's Hospital.

Успех брахитерапии полностью зависит от правильности облучения, поэтому все усилия направлены на разработку такого метода, который позволит разместить имплант наиболее эффективным способом. Система, разработанная в MSKCM, продемонстрировала равномерное облучение предстательной железы с использованием некоторых методик интерактивной дозиметрии. Проведенное в MSKCM сравнение трех систем показало, что наименьшего облучения уретры удавалось достигнуть при помощи интраоперационного компьютерного планирования по сравнению с предварительным КТ-планированием или интраоперационным ручным УЗИ-планированием. В конечном счете есть основания полагать, что новые разработки дозиметрии в реальном времени позволят не проводить дозиметрию по окончании манипуляций.

В настоящее время расчет дозы в реальном времени при проведении брахитерапии РПЖ невозможен из-за сложности визуализации отдельных зерен при ТРУЗИ. Однако такой подход удалось реализовать при брахитерапии РПЖ высокими дозами и, возможно, полученные разработки удастся использовать в случае брахитерапии с постоянными источниками (см. схему).

АОБ выделило следующие шаги к усовершенствованию брахитерапии: использование автоматических систем с большим количеством зерен, автоматическим их подсчетом и улучшенным форматом их извлечения; улучшение доставки таких имплантов, как RapidStrand; применение моторизованного устройства для автоматического вве-

дения иглы на предварительно определенную глубину для упрощения процедуры с использованием оптических датчиков, позволяющих уточнять положение иглы; придание поверхности зерен шероховатой структуры для возможного улучшения ее экзогенности.

Заключение

УЗИ-контролируемое чреспромежностное внутритканевое облучение предстательной железы с использованием постоянных источников является признанным методом лечения локализованного РПЖ. Этот метод лечения сопоставим по уровню ПСА и выживаемости с дистанционной радиотерапией и радикальной простатэктомией. Положительные результаты длительного наблюдения и приемлемые показатели токсичности делают этот метод удачным вариантом терапии больных локализованным РПЖ.

В настоящее время лучшими рекомендациями по проведению брахитерапии считаются стандарты, сформулированные АОБ. До появления результатов проспективных исследований рекомендации АОБ касательно использования брахитерапии в отдельности или в комбинации с дистанционной лучевой терапией или с гормональной терапией могут считаться оптимальными. В настоящее время развиваются компьютерные системы расчета параметров имплантации в режиме реального времени, непосредственно в операционной с использованием трехмерной ультразвуковой, объединения данных КТ/МРТ/УЗИ, что безусловно усовершенствует существующие методики размещения имплантов. Медицинские центры, проводящие КТ-дозиметрию после имплантации, в состоянии обеспечить правильное дозирование облучения и получать удовлетворительные результаты лечения.

Литература

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2004 году. Вестн РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 2006;17(3 прил 1).
2. Ragde H., Korb L.J., Elgamal A.A. et al. Modern prostate brachytherapy. Prostate specific antigen results in 219 patients with up to 12 years of observed follow-up. Cancer 2000;89:135—41.
3. Fuks Z., Leibel S.A., Wallner K.E. et al. The effect of local control on metastatic dissemination in carcinoma of the prostate: long-term results in patients treated with 125I implantation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991;21:537—47.
4. Brandeis J.M., Litwin M.S., Burnison C.M. et al. Quality of life outcomes after brachytherapy for early stage prostate cancer. J Urol 2000;163:851—7.
5. Holm H.H. The history of interstitial brachytherapy of prostatic cancer. Semin Surg Oncol 1997;13:431—7.
6. Wallner K., Chiu-Tsao S.T., Roy J. et al. tomography-planned transperineal 125iodine prostate implants. J Urol 1991;146:90—5.
7. Nag S., Bice W., DeWyngaert K. et al. The American Brachytherapy Society recommendations for permanent prostate brachytherapy postimplant dosimetric analysis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;46:221—30.
8. Blasko J.C., Ragde H., Grimm P.D. Transperineal ultrasound-guided implantation of the prostate: morbidity and complications. Scand J Urol Nephrol 1991;137(Suppl):113—8.
9. Stone N.N., Stock R.G. Prostate brachytherapy in patients with prostate volumes ≤ 50 cm³: dosimetric analysis of implant quality. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;46:1199—204.
10. Crook J., McLean M., Catton C. et al. Factors influencing risk of acute urinary retention after TRUS-guided permanent prostate seed implantation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002;52:453—60.
11. Cha C.M., Potters L., Ashley R. et al. Isotope selection for patients undergoing prostate brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999;45:391—5.
12. Lee L.N., Stock R.G., Stone N.N. Role of hormonal therapy in the management of intermediate- to high-risk prostate cancer treated with permanent radioactive seed implantation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002;52:444—52.
13. Dubois D.F., Prestidge B.R., Hotchkiss L.A. et al. Intraobserver and interobserver variability of MR imaging- and CT-derived prostate volumes after transperineal interstitial permanent prostate brachytherapy. Radiology 1998;207:785—9.
14. Han B.H., Demel K.C., Wallner K. et al. Patient reported complications after prostate brachytherapy. J Urol 2001;166:953—7.
15. Desai J., Stock R.G., Stone N.N. et al. Acute urinary morbidity following I-125 interstitial implantation of the prostate gland. Radiat Oncol Investig 1998;6:135—41.
16. Terk M.D., Stock R.G., Stone N.N. Identification of patients at increased risk for prolonged urinary retention following

radioactive seed implantation of the prostate. *J Urol* 1998; 160:1379–82.

17. Crook J., McLean M., Catton C. et al. Factors influencing risk of acute urinary retention after TRUS-guided permanent prostate seed implantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:453–60.

18. Merrick G.S., Butler W.M., Dorsey A.T. et al. Rectal function following prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:667–74.

19. Gelblum D.Y., Potters L. Rectal complications associated with transperineal interstitial brachytherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:119–24.

20. Snyder K.M., Stock R.G., Hong S.M. et al. Defining the risk of developing grade 2 proctitis following 125I prostate brachytherapy using a rectal dose-volume histogram analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:335–41.

21. Zelefsky M.J., Cowen D., Fuks Z. et al. Long term tolerance of high dose three-dimensional conformal radiotherapy in patients with localized prostate carcinoma. *Cancer* 1999;85:2460–8.

22. Merrick G.S., Wallner K., Butler W.M.

et al. A comparison of radiation dose to the bulb of the penis in men with and without prostate brachytherapy-induced erectile dysfunction. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:597–604.

23. Stock R.G., Kao J., Stone N.N. Penile erectile function after permanent radioactive seed implantation for treatment of prostate cancer. *J Urol* 2001;165:436–9.

24. Consensus statement: guidelines for PSA following radiation therapy. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:1035–41.

25. Kattan M.W., Potters L., Blasko J.C. et al. Pretreatment nomogram for predicting freedom from recurrence after permanent prostate brachytherapy in prostate cancer. *Urology* 2001;58:393–9.

26. Stock R.G., Stone N.N., Tabert A. et al. A dose-response study for I-125 prostate implants. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 41:101–8.

27. Potters L., Cao Y., Calugaru E. et al. A comprehensive review of CT-based dosimetry parameters and biochemical control in patients treated with permanent

prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:605–14.

28. Wallner K., Roy J., Harrison L. Dosimetry guidelines to minimize urethral and rectal morbidity following transperineal I-125 prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32:465–71.

29. Blasko J.C., Grimm P.D., Sylvestre J.E. et al. The role of external beam radiotherapy with I-125/Pd-103 brachytherapy for prostate carcinoma. *Radiother Oncol* 2000;57:273–8.

30. Whittington R., Broderick G.A., Arger P. et al. The effect of androgen deprivation on the early changes in prostate volume following transperineal ultrasound guided interstitial therapy for localized carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44:1107–10.

31. Stone N.N., Stock R.G. Neoadjuvant hormonal therapy improves the outcomes of patients undergoing radioactive seed implantation for localized prostate cancer. *Mol Urol* 1999;3:239–44.

32. Nag S. Brachytherapy for prostate cancer: summary of American Brachytherapy Society recommendations. *Semin Urol Oncol* 2000;18:133–6.

Билатеральная нефробластома у детей

М.В. Швецова, Т.А. Шароев

НИИ детской онкологии и гематологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Общие сведения

Нефробластома (НБ), или опухоль Вилмса (ОВ), представляет собой частую солидную опухоль детского возраста. Удельный вес НБ составляет 6–7% по отношению ко всем злокачественным опухолям детского возраста [1]. Значительно реже у детей наблюдается двустороннее поражение почек НБ. По данным разных авторов, билатеральная нефробластома (БНБ) регистрируется в 4–10% случаев всех злокачественных опухолей почек у детей [2–5]. Синхронное поражение почек наблюдается в 5–7% случаев, метакхронное — в 2–3% [5, 6].

Ввиду того что БНБ является редким заболеванием, о чем свидетельствуют данные мировой литературы, каждое новое сообщение о больных БНБ представляет важный научный и практический интерес.

С. Kullendorff и соавт. [7] провели ретроспективный анализ наблюдений за 153 детьми, больными НБ, лечившимися в Швеции в 1982–1990 гг. БНБ была зарегистрирована у 11 пациентов. D. Misra и соавт. [8] за 11-летний период наблюдали 101 больного НБ, среди которых у 7 пациентов было обнаружено билатеральное поражение почек. С. Соорег и соавт. [9] за 15-летний период (с 1982 по 1997 г.) наблюдали 23 больных БН, находившихся на обследовании и лечении в детском госпитале Филадельфии (США). К. Gow и J. Murphy [10] приводят сведения о 67 больных НБ. У 6 детей были диагностированы билатеральные опу-

холи. R. Kubiak и соавт. [11] сообщают о 23 больных БНБ, находившихся на лечении в период с 1973 по 2002 г.

Мнения о половой принадлежности больных БНБ противоречивы. Так, К.У. Ашкрафт и Т.М. Холдер [12] сообщают, что среди больных БНБ преобладают девочки (2:1). А. Nawaz с соавт. [6] лечили 7 пациентов с БНБ; из них мальчиков было 5.

Небольшое число наблюдений, которыми располагают авторы, не позволяет сделать вывод о преобладании того или иного пола у больных БНБ.

В литературе имеются сведения о том, что билатеральное поражение почек диагностируется чаще у детей более раннего возраста. Так, G. Tomlinson и соавт. [13] сообщают, что БНБ поражает пациентов младшего возраста, в отличие от молатеральной НБ. Средний возраст восьми больных БНБ, которых наблюдали авторы, составил 1,1 года, тогда как средний возраст 38 больных молатеральной НБ — 3,5 года. E. Perlman и соавт. [14] сообщают, что средний возраст больных БНБ составляет 16 мес. Л.А. Дурнов [15] приводит данные о том, что среди 31 пациента с диагностированной БНБ 6 (10,7%) детей были в возрасте до 1 года.

Если вопрос о синхронных БНБ не является в принципе предметом обсуждения, то метакхронные опухоли почек — предмет дискуссии специалистов-онкологов. Какие НБ можно отнести к метакхронным, а когда следует гово-