

Махнев В.В., Замятин А.В., Бенцион Д.Л., Матер В.О., Баянкин С.Е., Ильин К.А., Завацкий С.Е.

Опыт применения высокодозной брахитерапии – HDR у больных локализованным и местно-распространенным раком предстательной железы в Свердловском областном онкологическом диспансере

ГБУЗ СО СООД, г. Екатеринбург

Makhnev V.V., Zamyatin A.V., Bentsyon D.L., Mager V.O., Bayankin S.E., Ilyin K.A., Zavatski S.E.

High rate dose brachytherapy - HDR experience for localized and locally advanced prostate cancer in Sverdlovsk Regional Oncology Dispensary

Резюме

В настоящее время в России отмечается рост заболеваемости и смертности от рака предстательной железы. Одним из современных методов лечения данной патологии является внутритканевая высокодозная брахитерапия – HDR (High dose rate). В Свердловском областном онкологическом диспансере (СООД) этот метод лечения применяется с 2009 г. В данной работе приводится анализ результатов лечения 204 больных локализованным и местно-распространенным раком простаты с применением HDR как в самостоятельном плане, так и в составе комбинированного и/или комплексного лечения. Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что высокодозная брахитерапия – HDR является эффективным и безопасным методом лечения, не требующим длительных сроков госпитализации больных.

Ключевые слова: рак предстательной железы, высокодозная брахитерапия, HDR

Summary

Currently, the rate of morbidity and mortality from prostate cancer has been increasing. HDR brachytherapy (HDR-BT) is considered to be one of the modern methods in the treatment of prostate cancer. In Sverdlovsk Regional Oncology Centre (SROC) this method has been being applied since 2009. In our work we analyzed treatment outcomes in 204 patients with localized and locally advanced prostate cancer after HDR as a single method as well as a part of combined and complex treatment. Our results evidenced of HDR brachytherapy as an effective and safe method of treatment, which improves hospitalization.

Key words: prostate cancer, high rate dose brachytherapy, HDR

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) – это заболевание, поражающее мужчин старшей возрастной группы, и занимающее 2-е место в мире по частоте распространенности среди всех злокачественных новообразований у мужчин [1]. По данным международной онкологической базы GLOBOCAN в 2012 г около 1,1 млн. мужчин в мире заболели раком предстательной железы (РПЖ), что составило 15% от всех диагностированных злокачественных новообразований.

В Российской Федерации в 2013 г. рак предстательной железы выявлен у 31500 мужчин, что составило 12,9% от всех злокачественных новообразований у мужчин – второе место после рака легких (18,4%), 11111 больных умерло от РПЖ [2]. На рисунке 1 представлена динамика показателей заболеваемости и смертности от

рака предстательной железы в Российской Федерации с 2003 по 2013г.

Из рисунка видно, что в России с 2003 по 2013 годы отмечается рост, как заболеваемости, так и смертности от рака простаты. Среднегодовой темп прироста составил 8,09%, прирост за 10 лет – 145,76%: первое ранговое место по динамике прироста стандартизованных показателей заболеваемости злокачественными новообразованиями в России за этот период времени. Средний возраст заболевших составил 70 лет.

В Свердловской области в 2013 г заболеваемость РПЖ составила 51 на 100 тыс. населения (1020 впервые выявленных случаев), смертность – 18,9 на 100 тыс. населения (368 случаев).

Выбор подхода к лечению РПЖ зависит от распространенности процесса, возраста пациента и сопут-

ствующей патологии. Основными методами лечения локального и местно-распространенного РПЖ является радикальная простатэктомия (РП) и лучевая терапия (ЛТ), которые в ряде случаев сочетаются и дополняются гормональной терапией (ГТ). При проведении любого из вышеуказанных методов лечения общая пятилетняя выживаемость пациентов с локализованной или местно-распространенной формой заболевания составляет около 98%, при частоте развития отдаленных метастазов до 28,7% [3].

Несмотря на высокую эффективность РП, частота побочных эффектов после ее выполнения остается достаточно высокой и составляет 18-24% [4]. РП может быть сопряжена с развитием таких серьезных осложнений как кровотечение, острый инфаркт миокарда, тромбоэмболия легочной артерии, повреждение прямой кишки, мочевого пузыря и мочеточников, лимфоцеле, острая почечная недостаточность, пузырно-прямокишечный свищ. Наиболее частыми отдаленными побочными эффектами РП являются эректильная дисфункция, недержание мочи, стриктуры анастомоза или уретры. Летальность после РП составляет около 0,5% [5].

Лучевая терапия у больных локальным и местно-распространенным раком простаты при 5-10 летнем наблюдении не уступает по эффективности радикальной простатэктомии. Она может проводиться наружным - дистанционным и внутритканевым способом, также известным как брахитерапия.

При использовании наружной лучевой терапии подведение больших доз облучения (76 – 80 Гр) к предстательной железе связано с несколькими трудностями: во-первых, форма и положение предстательной железы изменяются при каждом сеансе, во-вторых, имеется облучение окружающих тканей, в-третьих, не существует систем наружного облучения, позволяющих подвести настолько высокую дозу к опухоли предстательной железы с приемлемым дозным распределением как при брахитерапии (БТ).

Брахитерапия – это современный малоинвазивный и эффективный способ радикального лечения пациентов раком предстательной железы, имеющий более низкий профиль токсичности по сравнению с дистанционной лучевой терапией в отношении развития лучевых циститов и ректитов.

Преимущества БТ по сравнению с наружной лучевой терапией заключаются в следующем: высокая конформность облучения (точность доставки необходимой дозы к опухоли, возможность оптимизации распределения дозы), низкая токсичность для других органов, более короткая (до 3 х дней) госпитализация больных. Смещение простаты во время сеанса не является проблемой для БТ по сравнению с наружным облучением.

В настоящее время используются два варианта БТ: с источниками низкой мощности дозы (LDR – Low dose rate) и высокой мощности дозы (HDR – High dose rate).

LDR – брахитерапия (LDR-БТ) в виде установки радиоактивных зерен в предстательную железу используется в течение многих лет как эффективная и безопасная методика лечения. Впервые она была проведена в 1986 году в Университете г. Киль (Германия), несколько позже в 1989 г в Институте Урологии г. Сизтл (США), в 1991 г в Калифорнийском Центре Эндокриотерапии г. Окленд [6, 7, 8].

В 90-е годы широкое развитие получила технология имплантации зерен под контролем ультразвука, а затем под контролем компьютерной томографии. До середины 90-х БТ применялась в комбинации с наружным облучением, поскольку до конца не было изучено влияние высоких разовых доз облучения на здоровые ткани, окружающие мишень. Во второй половине 90-х в ряде исследовательских центров стартовали клинические исследования с целью изучения возможности применения БТ в монорежиме.

Одновременно с клиническими исследованиями в тот же период были опубликованы данные, полученные

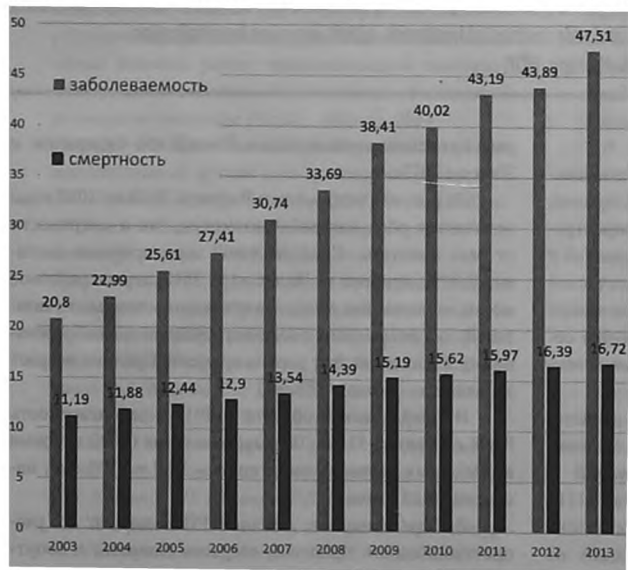


Рисунок 1. Заболеваемость и смертность от рака предстательной железы на 100 тыс. населения в России в 2003-2013 гг.

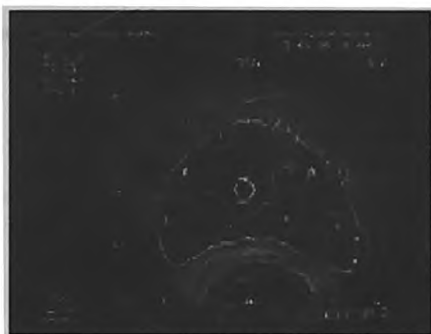


Рисунок 2. LDR брахитерапия

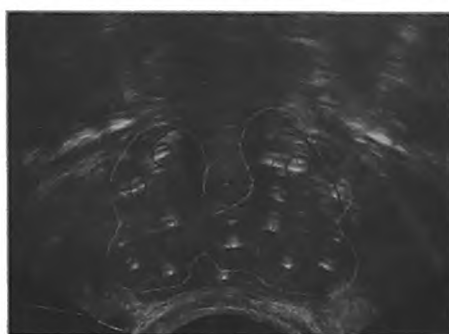


Рисунок 3. HDR брахитерапия

при изучении радиобиологических параметров РПЖ. В частности, было показано, что опухолевые клетки РПЖ имеют низкое значение отношения альфа/бета (1,2-4), а это, в свою очередь, характеризуется высокой чувствительностью к высоким разовым дозам облучения [9,10,11,12].

HDR – брахитерапия (HDR – БТ) при РПЖ получила более позднее развитие, чем LDR-БТ [13,14,15]. В отличие от постоянной имплантации источников (LDR-БТ) при HDR-БТ используется единственный источник с высокой мощностью дозы, который кратковременно размещается в предстательной железе и создает пространственное распределение дозы благодаря шаговому перемещению внутри органа. При HDR-БТ исключено влияние на распределение дозы изменения объема простаты во время облучения, что имеет место при LDR-БТ (рис. 2 и 3).

Кроме того, HDR-БТ имеет значительное преимущество над LDR – БТ с позиции фармакоэкономики, так как при ее проведении возможно использование одного источника для лечения большого количества больных. Очевидны преимущества этого метода и с точки зрения радиационной безопасности: пациент не опасен для окружающих и персонал, участвующий в процедуре, не имеет близкого контакта с радиоактивным источником.

В Свердловском онкологическом диспансере (СООД) лечение пациентов с раком предстательной железы с использованием HDR-брахитерапии применяется с 2009 г.

Цель нашей работы заключалась в оценке эффективности и безопасности HDR-БТ в самостоятельном плане и в составе комбинированного и комплексного лечения у пациентов с локальным и местно-распространенным раком предстательной железы.

Задачи:

1. Проанализировать 2,3 и 5 летнюю выживаемость больных без биохимического рецидива, частоту местных рецидивов и прогрессии заболевания.

2. Оценить раннюю и отдаленную токсичность лечения, и сроки госпитализации больных.

Материалы и методы

С сентября 2009 по август 2015 год мы провели 388 сеансов HDR-БТ у 204 пациентов локальным и местно-распространенным раком предстательной железы в возрасте от 45 до 79 лет, средний возраст составил 65 лет, медиана – 66 лет.

Диагноз устанавливался на основании следующих методов исследования: пальцевое ректальное исследование (ПРИ), уровень общего простат-специфического антигена в крови (ПСА), трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ), биопсия простаты с морфологическим подтверждением диагноза аденокарциномы предстательной железы, рентгенография органов грудной клетки, УЗИ брюшной полости и почек, компьютерная томография (КТ) и/или магнитно-резонансная томография (МРТ) таза, остеосцинтиграфия. Стадия заболевания осуществлялось в соответствии с системой TNM Staging System (2009).

Суммарный индекс Gleason составил в среднем 6 баллов (от 3 до 9 баллов), медиана – 6 баллов. Исходный уровень ПСА у больных перед началом HDR - брахитерапии составил от 0,36 нг/мл до 55 нг/мл, среднее значение - 12,7 нг/мл, медиана - 9,9 нг/мл. Объем предстательной железы составил от 19 до 81 см³, средний объем - 42 см³. Оценка симптомов нарушения мочеиспускания проводилась на основании International Prostate Score System (IPSS), средний суммарный балл IPSS составил 12 баллов (от 0 до 32), медиана – 11 баллов.

Классификация больных по степени риска рецидива и прогрессии заболевания проводилась на основании протокола California Endocurietherapy (CET) Cancer Center (табл. 1).

Таблица 1. Группы риска больных локальным и местно-распространенным раком предстательной железы согласно протоколу Калифорнийского центра Эндокюритерапии.

Группа риска	T-стадия	PSA	Шкала Glisson	Правило
Низкий	T1-T2a	<=10	<=6	Все параметры
Средний	T2bc	>10<=20	7	Один и более
Высокий	T3	>20	8-10	Один и более

Таблица 2. Характеристика пациентов в зависимости от стадии заболевания и распределения по группам риска рецидива и прогрессии .

Стадия заболевания:	Количество пациентов (%)
I стадия	110 (53,9%)
II стадия	58 (28,4%)
III стадия	36 (17,7%)
Группа риска:	
Низкий	80 (39,2%)
Средний	72 (35,3%)
Высокий	52 (25,5%)

Таблица 3. Способ лечения больных РПЖ в зависимости от группы риска

Способ лечения		Группа риска			
		Низкий	Средний	Высокий	Всего
HDR-брахи- терапия монорежиме	с гормонотерапией	10	4	1	15
	без гормонотерапии	54	34	1	89
	Всего	64	38	2	104
Сочетанная терапия	с гормонотерапией	1	12	42	55
	без гормонотерапии	15	22	8	45
	Всего	16	34	50	100

Для проведения HDR-БТ мы использовали аппаратно-программный комплекс Oncentra Prostate, с помощью которого проводится дозиметрическое планирование и установка аппликаторов под прямой визуализацией (ТРУЗИ). Реализация облучения проводилась на аппарате "GammaMed plus" с источником Иридий-192. При самостоятельной HDR-брахитерапии использовался следующий режим ее проведения: от 11-13 Гр x 3 фракции до 13,5-15 Гр x 2 фракции.

При необходимости HDR - брахитерапия сочеталась с наружным 3D - конформным облучением (или VMAT) на линейном ускорителе Elekta Presice, Elekta Synergy S, с планирующей системой XiO, Monaco. HDR-брахитерапия при проведении сочетанной лучевой терапии варьировала от 9,5-10,5 Гр x 2 фр. до 15 Гр x 1 фр. Дистанционная лучевая терапия проводилась в режимах 2 -2,5 Гр за фракцию до суммарной дозы 44 – 50 Гр.

Суммарная доза всех этапов лучевой терапии была эквивалентна 105-110 Гр ($\alpha/\beta=1,5$)

Порядок проведения сочетанной лучевой терапии включал как первичное проведение HDR брахитерапии с последующим проведением дистанционной лучевой терапии, так и в обратной последовательности.

Время между наружным этапом лучевой терапии и брахитерапией или между фракциями HDR-брахитерапии, составляло от 2 до 6 недель, в среднем 2,5 недели.

Биохимический рецидив заболевания устанавливался в соответствии с определением консенсуса RTOG-ASTRO: рост ПСА на 2 нг/мл над уровнем надир (плато ПСА после первоначального снижения на фоне терапии). Безрецидивная выживаемость (без биохимического рецидива) рассчитывалась методом Каплана-Мейера. Местный продолженный рост опухоли и/или прогрессия заболевания устанавливались на основании клинических и лучевых методов исследования (ПРИ, ТРУЗИ, УЗИ КТ, МРТ, остеинциграфия, регтенография).

Ранняя и отдаленная токсичность лечения оценивалась на основе критериев CTC AE (версия 4.0) [16].

Период наблюдения за больными составил от 3 до 60 месяцев (медиана наблюдения - 24 месяца).

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью программ Statistica, 6,0 for Windows.

Результаты и обсуждение

Распределение больных в зависимости от стадии заболевания (TNM, 2009) и группы риска представлена в таблице 2.

Как видно из таблицы распределение пациентов по группам риска было следующим: группа низкого риска - 80 пациентов (39,2%), среднего - 72 пациента (35,3%) и высокого риска - 52 пациента (25,5%). Более, чем у половины пациентов была установлена I стадия заболевания – у 110 пациентов (53,9%), II стадия – у 58 пациентов (28,4%) и III стадия – у 36 пациентов (17,7%).

Выбор способа лечения больных осуществлялся в соответствии с группой риска (табл.3).

Из таблицы видно, что HDR в самостоятельном плане проведена у 104 (51%) пациентов, преимущественно в группах низкого и среднего риска. Сочетанная лучевая терапия (HDR - брахитерапия с дистанционной лучевой терапией) – проведена у 100 (49%) больных: 7,8%, 16,6% и 24,6% больных в группах низкого, среднего и высокого риска, соответственно. Гормонотерапию получали 70 (34%) из 204 пациентов: 5,2%, 7,8% и 21% больных в группах больных и низкого, среднего и высокого риска, соответственно.

Мы оценили 2-летнюю безрецидивную выживаемость после HDR – БТ (в монорежиме и в составе комбинированного и/или комплексного лечения), частоту местных рецидивов и прогрессии заболевания у 95 пациентов, 3-летнюю - у 61 пациента и 5-летнюю - у 41 пациента (табл. 4).

Таблица 4. 2, 3 и 5-летняя безрецидивная выживаемость пациентов после HDR – БТ (в моно режиме и в составе комбинированного и/или комплексного лечения).

Время наблюдения	2 года	3 года	5 лет
Безрецидивная выживаемость, %	100%	88,9%	82,9%

Таблица 5. Частота возникновения лучевых реакций после проведения дистанционной лучевой терапии.

Лучевые реакции/ степень токсичности на основе критериев СТС АЕ	I степень	II степень
лучевой проктит, п (%)	78 (78%)	3 (3%)
лучевой цистит, п (%)	67 (67%)	4 (4%)

Таблица 6. Частота возникновения ранних лучевых реакций после HDR-БТ.

Лучевые реакции/ степень реакции	I степень	II степень	III степень
Гематурия, количество больных (%)	84 (41,2%)	61 (29,9%)	0 (0%)
Нарушения мочеиспускания, количество больных (%)	14 (7%)	8 (4%)	5 (2,5%)

Из таблицы видно, что биохимический рецидив выявлен у 7 из 204 пациентов в сроки от 2 до 5 лет. Показатели 2,3 и 5 летней безрецидивной выживаемости в пролеченной когорте больных составили 100%, 88,9% и 82,9%, соответственно. У 1 пациента установлен местный продолженный рост опухоли (0,4%); морфологическая верификация рецидива не осуществлялась по причине наличия противопоказаний к проведению радикального лечения 2-й линии. Диссеминация опухолевого процесса в виде метастазирования в кости выявлена у 1 пациента (0,4%), изначально входившего в группу высокого риска.

При проведении дистанционной лучевой терапии (100 пациентов ранние лучевые реакции в виде цистита I степени отмечены у 78 (78%) пациентов, II степени - у 3 (3%) пациентов. Лучевые проктиты I степени развились у 67 (67%) пациентов, II степени - у 4 (4%) пациентов (табл. 5).

При проведении HDR - брахитерапии у 204 больных ранние лучевые реакции I степени наблюдались у 106 (52,4%) больных II степени - у 92 (45,1%) и III степени - у 5 (2,5%) пациентов. Гематурия I степени отмечалась в 41,2% случаев (84 пациента), II степени - в 29,9% случаев (60 пациентов). Нарушения мочеиспускания I степени наблюдались в 7% случаев (14 пациентов), II степени - в 4% случаев (8 пациентов). Нарушения мочеиспускания III степени (острая задержка мочеиспускания) развились у 4 (2,5%) больных, что потребовало наложения троакарной эпицистостомы (табл. 6).

У 1 пациента (0,4%) наложение эпицистостомы потребовалось в связи с ятрогенной перфорацией уретры, возникшей в результате промывания мочевого пузыря по поводу макрогематурии и подозрении на гематампонаду после проведенного сеанса лечения. У 1 пациента (0,4%) после проведения брахитерапии был выявлен разрыв слизистой прямой кишки, заживший самостоятельно на фоне консервативного лечения.

Отдаленная токсичность HDR - брахитерапии наблюдалась у 4,5% пациентов, в основном в виде циститов 1-2 степени. У 3 (1,5%) пациентов через 2 года после проведенного лечения сформировалась стриктура уретры, потребовавшая хирургического вмешательства.

Длительность госпитализации при HDR – брахитерапии в виде монотерапии составила 3 дня, при сочетанной лучевой терапии от 39 до 42 дней. Случаев повторных госпитализаций после проведения HDR-брахитерапии отмечено не было.

Таким образом, в нашей работе после проведения HDR-брахитерапии, как в монорежиме, так в составе комбинированного и/или комплексного лечения у пациентов с локальным и местно-распространенным РГДЖ показатели 2, 3 и 5-летней безрецидивной выживаемости составили 100%, 88,9% и 82,9%, соответственно. Побочные эффекты HDR – брахитерапии у большинства больных носили легкий или умеренный характер. Побочные эффекты III степени токсичности развились у 4 (2,5%) больных в раннем периоде наблюдения, и у 3 (1,5%) больных в отдаленные сроки.

Выводы

HDR – брахитерапия, как в самостоятельном плане, так и в составе комбинированного и/или комплексного лечения у пациентов с локальным и местно-распространенным РГДЖ является эффективным и безопасным методом лечения, позволяющим за короткий срок госпитализации подводить высокую дозу радиации с высокой степенью конформности.■

Махнев В.В. – к.м.н., врач I радиотерапевтического отделения ГБУЗ СО СООД, г. Екатеринбург; *Замятин А.В.* – к.м.н., врач отделения урологии ГБУЗ СО СООД, г. Екатеринбург; *Беницион Д.П.* – к.м.н., заведующий I радиотерапевтическим отделением ГБУЗ СО СООД, г. Екатеринбург; *Магер В.О.* – к.м.н., заведующий отделением урологии ГБУЗ СО СООД, г. Екатеринбург; *Баянкин С.Е.* – заведующий физико-дозиметрическим отделением ГБУЗ СО СООД, г. Екатеринбург; *Ильин К.А.* – к.м.н., врач отделения урологии ГБУЗ СО СООД, г. Екатеринбург; *Заввацкий С.Е.* – врач отделения урологии ГБУЗ СО СООД, г. Екатеринбург; Автор, ответственный за переписку – *Махнев Владислав Валерьевич*, тел. 8-908-913-85-33. Адрес для переписки: 620036, г. Екатеринбург, ул. Соболева 29, тел.: +7 (908)9138533, email: vmakhnev@mail.ru

Литература:

1. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al., eds.: SEER Cancer Statistics Review, 1975-2008. Bethesda, Md: National Cancer Institute, 2011. Last accessed February 6, 2015.
2. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность) // Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – Москва, 2015.
3. American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2012. Atlanta, Ga: American Cancer Society, 2012. Last accessed February 13, 2015.
4. (Farhang Rabbanilowast, Luis Herran Yunis. Comprehensive Standardized Report of Complications of Retropubic and Laparoscopic Radical Prostatectomy: European Urology. Vol 57, Issue 3, March 2010, p. 371-386.
5. Shabbir M. H. Alibhai, Marc Leach. 30-Day Mortality and Major Complications after Radical Prostatectomy: Influence of Age and Comorbidity. JNCI Journal of the National Cancer Institute. Oct 2005. p.1525-1532.
6. Stromberg, J., Martinez, A., Gonzalez, J. et al. Ultrasound-guided high - dose rate conformal brachytherapy boost in prostate cancer: Treatment description and preliminary results of a phase I/II clinical trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1995; 33: 161-171.
7. Kovacs, G., Galalae, R., Wirth, B. et al. Improvement of interstitial brachytherapy for localized prostate neoplasms with a new implantation technique. Strahlenther Onkol. 1995; 171: 685-688.
8. Martinez, A., Gonzalez, J., Stromberg, J. et al. Conformal prostate brachytherapy: Initial experience of a phase I/II dose-escalating trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1995; 33:1019-1027.
9. Brenner, D.J. and Hall, E.J. Fractionation and protraction for radiotherapy of prostate carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1999; 43: 1095-1101.
10. Brenner, D.J., Martinez, A.A., Edmundson, G.K. et al. Direct evidence that prostate tumors show high sensitivity to fractionation (low alpha/beta ratio), similar to late-responding normal tissue. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2002; 52:6-13.
11. Fowler, J.F. The radiobiology of prostate cancer including new aspects of fractionated radiotherapy. Acta Oncol. 2005; 44: 265-276.
12. Dasu A, Toma-Dasu I. Prostate alpha/beta revisited – an analysis of clinical results from 14 168 patients. ActaOncol 2012 Nov;51(8):963-74.
13. Martinez, A.A., Pataki, I., Edmundson, G. et al. Phase II prospective study of the use of conformal high-dose-rate brachytherapy as monotherapy for the treatment of favorable stage prostate cancer: A feasibility report. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2001; 49:61-69.
14. Rodriguez, R.R., Demanes, D.J., and Altieri, G.A. High dose rate brachytherapy in the treatment of prostate cancer. Hematol Oncol Clin North Am. 1999; 13: 503-523.
15. Yoshioka, Y., Nose, T., Yoshida, K. et al. High-dose-rate interstitial brachytherapy as a monotherapy for localized prostate cancer: Treatment description and preliminary results of a phase I/II clinical trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2000; 48: 675-681.
16. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 4.0. Published: May 28, 2009 (v4.03: June 14, 2010). U.S. Department of Health and Human Services NIH.