

Обґрунтування впровадження внутрішньо-тканинної променевої терапії раку передміхурової залози в практичну діяльність всеукраїнського центру радіохірургії

Удатова Т. В., Сафронова О. В., Кметюк Я. В., Курило Г. О., Підлубна Т. Г.

В статті наведено обґрунтування доцільності впровадження методики внутрішньотканинної брахітерапії через трансперінеальний доступ джерелом високої потужності дози під контролем трансректального ультразвукового дослідження в режимі реального часу при лікуванні раку передміхурової залози методом поєднано – променевої терапії, оцінені переваги та недоліки застосування цієї методики перед іншими методами лікування (оперативне лікування, дистанційна променева терапія за радикальною програмою).

Ключові слова: внутрішньотканинна променева терапія, брахітерапія, рак передміхурової залози, променева терапія, поєднано променевий метод лікування.

Актуальність проблеми. За даними бюлетеня Національного канцер-реєстру за 2011–2012 рр., рак передміхурової залози (РПЗ) у структурі онкологічних захворювань чоловічого населення України посів третє місце [8]. У структурі смертності ця нозологія серед чоловіків у більшості країн знаходиться на третьому місці, поступаючись лише раку легень та злоякісним новоутворенням травного тракту. За даними експертів Всесвітньої організації охорони здоров'я та Європейської асоціації урологів (EAU), останніми роками сформувалася негативна тенденція до зростання захворюваності на РПЗ (у середньому на 3 % на рік) і збільшення кількості хворих із II–III стадіями [7, 1].

Зазначимо, що покращення скринінгових методів дало можливість у популяції суттєво підвищити рівень виявлення місцево локалізованих форм раку передміхурової залози. Тому лікувальні заходи повинні бути спрямовані не тільки на досягнення максимального протипухлинного ефекту, а й максимальне забезпечення адекватної якості життя [4, 5].

В онкологічній практиці існують три основних методи лікування РПЗ – хірургічний, гормональний і променевий. Радикальна простатектомія є основним методом лікування локалізованого РПЗ, але вона пов'язана з великим ризиком виникнення інтраопераційних ускладнень через складний коморбідний фон пацієнтів похилого віку та післяопераційних проблем [2]. За даними різних авторів [9, 16], після виконання

радикальної простатектомії частота виникнення імпотенції коливається в межах 60–80 %, нетримання сечі – 15–20 %, стриктури уретри – 7–9 %.

Ізольовано гормонотерапія в 60–80 % випадків не може надати достатнього локального контролю у пацієнтів у зв'язку з гетерогенністю пухлинної клітинної популяції [9]. Після позитивного початкового ефекту починається ріст андроген незалежних пухлинних клітин. За даними різних авторів [1, 18], частота виникнення побічних ефектів гормонотерапії коливається в межах 70–90 % (імпотенція – 70–80 %, приливи – 50–60 %, гінекомастія – 40–50 %).

У променевому лікуванні можна виділити два основні методи: контактний та дистанційний.

При дистанційній променевій терапії за радикальною програмою при лікуванні РПЗ в зону опромінення залучають передміхурову залозу, сід'яні міхурці та лімфатичні вузли малого тазу. Відмітимо, що злоякісні пухлини передміхурової залози характеризуються високою променевою резистентністю, що вимагає підвищення достатньо великої сумарної осередкової дози (СОД) для досягнення адекватного лікувального ефекту. Толерантність нормальних тканин є основним фактором, який обмежує підвищення тумороцидної дози опромінення [5]. За даними різних авторів [9, 14], частота виникнення імпотенції коливається в межах 30–48 %, а нетримання сечі – 0,4–4 %.

Брахітерапія (внутрішньо-тканинна променева терапія) набуває все більшого поши-

рення в країнах Західної Європи й Північній Америці та широко застосовується як альтернатива радикальній простатектомії [3, 10]. За даними [12, 15, 19] у період з 1996 по 2005 р. частота використання внутрішньо-тканинного методу збільшилась в 7 разів (з 5 до 36 %), водночас як застосування радикальної простатектомії зменшилося в 2 рази (з 65 до 33 % відповідно). При цьому відсоток лікування дистанційним методом променевої терапії залишився незмінним (30 та 31 % відповідно).

Брахітерапія раку передміхурової залози поділяється на дві методики залежно від часу проведення процедури та потужності джерела.

1. Перманентна (низькодозна) брахітерапія: LDR (Lower Dose Rate) – імплантація в передміхурову залозу зерен із джерелом низької потужності дози (наприклад, ^{125}I чи ^{103}Pd) на постійній основі.

2. Тимчасова (високодозна) брахітерапія: HDR (Higt Dose Rate) – уведення в передміхурову залозу джерел високої потужності дози (наприклад, ^{192}Ir) на 15–20 хвилин.

У ряді країн Європи (Німеччина, Франція) та у США LDR-брахітерапія є методом вибору тактики лікування у пацієнтів із низьким ризиком виникнення рецидиву [13].

Брахітерапія з високою потужністю дози під контролем трансректального ультразвукового дослідження (ТРУЗД) у режимі реального часу (image-guided prostate brachytherapy) застосовується як самостійний метод лікування у пацієнтів з низьким ризиком виникнення рецидиву, а також у комбінації з дистанційною променевою терапією у пацієнтів із середнім і високим ризиком виникнення рецидиву [6, 11, 17].

У зв'язку із впровадженням новітніх методів променевого лікування в практичну діяльність перспективним є детальне вивчення

можливості застосування внутрішньо-тканинної брахітерапії при лікуванні РПЗ.

Мета дослідження. Вивчити та обґрунтувати доцільність впровадження методики внутрішньо-тканинної брахітерапії при лікуванні раку передміхурової залози у КЛ «Феофанія» ДУС.

Матеріали та методи. Фахівці Клінічної лікарні «Феофанія» (лікар з променевої терапії, лікар-уролог, лікар ультразвукової діагностики, інженер-радіофізик) проходили стажування у відділенні променевої терапії в Університетській клініці федеральної землі Шлезвіг-Гольштейн м. Кіль (Німеччина) із брахітерапії раку передміхурової залози.

Результати та їх обговорення. В Університетській клініці федеральної землі Шлезвіг – Гольштейн м. Кіль (Німеччина) широко застосовують поєднано променевий метод при лікуванні раку передміхурової залози – HDR-брахітерапія у поєднанні з дистанційною променевою терапією. ДПТ проводиться на апараті лінійний прискорювач Siemens (Німеччина) з використанням вохметодики до досягнення СОД 40 Гр на передміхурову залозу та 46,0–50,0 Гр лімфатичні вузли малого тазу. Контактна променева терапія проводиться на апараті GammaMedPlus джерелом високої потужності ^{192}Ir під загальною або епідуральною анестезією в режимі реального часу під контролем ТРУЗД до досягнення СОД 16,0 Гр за 2 фракції (разовою осередковою дозою 8,0 Гр).

На підставі проведеного аналізу доступної вітчизняної та зарубіжної літератури нами було узагальнено знання про застосування методу внутрішньо-тканинної променевої терапії при лікуванні пацієнтів, хворих на рак передміхурової залози, при цьому виділені переваги та недоліки.

Таблиця 1

Порівняння тривалості лікування РПЗ при застосуванні різних методів

Метод лікування	Тривалість лікування
Радикальна простатектомія	Госпіталізація 7–10 днів
Дистанційна променева терапія	Амбулаторно – 7–9 тижнів (≈ 76 Гр)
Поєднано променевий метод (ДПТ + брахітерапія)	ДПТ – амбулаторно 6 тижнів, брахітерапія – амбулаторно 2 тижні (опромінення 1 раз на тиждень) чи госпіталізація на 1–2 дні протягом 2-х тижнів

Ускладнення при застосуванні різних методів лікування РПЗ

Ускладнення Вид лікування	Радикальна простатектомія	Дистанційна променева терапія	Поєднано променевий метод (ДПТ + брахітерапія)
Крововтрата (мл)	800–1400	–	Незначна ≈ 100 мл
Імпотенція	60–80 %	30–48 %	У 85 % пацієнтів молодше 70 років та 50 % – старше 70 років потенція зберігається
Нетримання сечі	15–20 %	0,4–4 %	Дизуричні явища протягом 4–6 місяців після лікування спостерігаються практично в усіх пацієнтів
Цистит	< 1 %	4–7 %	1–4 %
Стриктуря уретри	7–9 %	≈ 2,5 %	5–6 %
Діарея	–	3,6–12 %	5–8 %
Ректит	–	5,6–10 %	4,6–8 %
Пошкодження прямої кишки	< 1 %	< 1 %	< 2 %
Летальність	0,2–2 %	< 0,01 %	< 1 %
Флеботромбози	1–8 %	–	< 1 %
ТЕЛА	1%	–	< 1 %

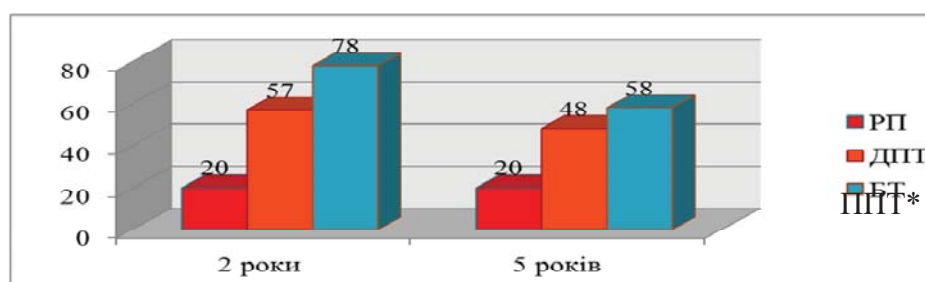


Рис. 1. Доля пацієнтів зі збереженням сексуальної активності після різних методів лікування РПЗ

*Примітка: РП – радикальна простатектомія, ДПТ – дистанційна променева терапія, ППТ – поєднано променева терапія (дистанційна променева терапія та брахітерапія)

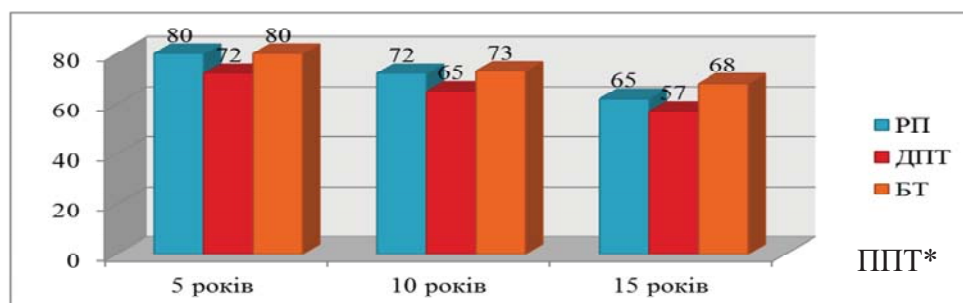


Рис. 2. Виживаність пацієнтів після різних методів лікування РПЗ

*Примітка: РП – радикальна простатектомія, ДПТ – дистанційна променева терапія, ППТ – поєднано променева терапія (дистанційна променева терапія та брахітерапія)

Зазначимо, що такий дисбаланс у відсотку 5-, 10- та 15-річної виживаності при застосуванні різних методів лікування РПЗ пов'язаний з тим, що ДПТ застосовується як метод лікування при місцево поширених, генералізованих формах РПЗ і метастатичному РПЗ, в той час, як РП та ППТ застосовуються як метод лікування при локалізованих формах.

Переваги поєднано променевого методу (ДПТ та HDR-брахітерапії) порівняно з ДПТ за радикальною програмою:

1. Суттєве зниження дозового навантаження на критичні органи малого тазу (сечовий міхур, кишківник, пряма кишка).

2. Скорочення строків тривалості лікування.

Переваги поєднано променевого методу (ДПТ та HDR-брахітерапії) порівняно з LDR-брахітерапією:

1. Можливість корекції розподілу дози опромінення після імплантації голок-троакарів у передміхурову залозу (зворотне планування).

2. Проведення on-line дозиметрії (вимірювання дози у вогнищі та критичних органах).

3. Відсутність джерела опромінення в організмі пацієнта після проведення брахітерапії.

Список використаних джерел

1. Альбицкий И. А. Современные методики лучевой терапии рака предстательной железы / И. А. Альбицкий // Вестник Российского научно-го центра рентгенорадиологии Минздрава России. – 2012. – Т. 4. – № 12. – С. 8.

2. Зеленова О. В. Обзор экономических затрат на различные методы лечения больных раком предстательной железы и качества жизни на основе зарубежного опыта / О. В. Зеленова, И. Г. Русаков, Л. В. Болотина [и др.] // Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2010. – Т. 3. – № 4. – С. 35–40.

3. Каприн А. Д. Комбинированная лучевая терапия, как альтернатива хирургическому лечению при местно распространенном раке предстательной железы / А. Д. Каприн, Е. В. Хмельевский, А. В. Семин // Вестн. Росс. науч. центра рентгенорадиологии Федерального агентства по

4. Відсутність радіаційного впливу на інших людей.

5. Зведення до мінімуму виникнення зон передозування опромінення (гарячі точки) чи недостатньої дози опромінення (холодні осередки) в межах простати.

Відмітимо, що були виокремлені певні недоліки використання поєднано променевого методу (ДПТ та HDR-брахітерапії):

1. Залучення великої кількості медичного персоналу – лікаря з променевої терапії, лікаря-уролога, лікаря ультразвукової діагностики, інженера-радіофізика, лікаря-анестезіолога, медичної сестри, рентгенлаборанта, фельдшера-анестезіолога, молодшої медичної сестри.

2. Технічна складність проведення процедури.

Висновок. У результаті проведеного аналізу зазначено, що брахітерапія є таким же високотехнологічним, безпечним, ефективним методом курації хворих на рак передміхурової залози, як оперативне лікування чи дистанційна променева терапія. Але, враховуючи низький ступінь побічних ефектів і збереження сексуальної функції, поєднано променевий метод (ДПТ із високодозною брахітерапією) повинен застосовуватися для лікування хворих локалізованими формами рака простати набагато частіше.

високотехнологічної мед. допомоги. – 2008. – Т. 1. – № 8. – С. 54–57.

4. Каприн А. Д. Качество жизни больных местно распространенным раком рака предстательной железы как критерий эффективности проводимого лечения / А. Д. Каприн, А. А. Костин, А. Д. Цыбульский // Вопросы онкологии. – 2009. – Т. 55. – № 3. – С. 285–290.

5. Метелев В. В. История становления и развития лучевой терапии больных раком предстательной железы: ее место среди других методов лечения (обзор литературы) / В. В. Метелев // Лучевая диагностика и терапия. – 2010. – Т. 2. – № 1. – С. 21–27.

6. Павлов А. Ю. Комбинация высокоэффективной брахитерапии и дистанционной лучевой терапии в лечении рака предстательной железы группы высокого риска прогрессирования /

А. Ю. Павлов, А. Д. Цыбульский, И. А. Альбицкий [и др.] // Технологии живых систем. – 2013. – Т. 10. – № 1. – С. 62–65.

7. Пилипенко І. М. Нові підходи до ведення хворих на рак передміхурової залози на принципах доказової медицини // І. М. Пилипенко, М. І. Пилипенко. – Український радіологічний журнал. – 2013. – Т. 21. – № 2. – С. 131–138.

8. Федоренко З. П. Рак в Україні, 2011–2012. Захворюваність, смертність, виживаність, показники діяльності онкологічної служби // Бюл. Нац. канцер-реєстру України // З. П. Федоренко, Л. О. Гулак, Ю. Й. Михайлович [та ін.]. – 2013. – № 14. – 124 с.

9. Giannakopoulos X. Quality of life, survey in patients with advanced prostate cancer / X. Giannakopoulos, K. Charalabopoulos, A. Charalabopoulos et al. // Experimental Oncology. – 2005. – Vol. 27. – P. 7–13.

10. Hoskin P. J. High dose rate brachytherapy in combination with external beam radiotherapy in the radical treatment of prostate cancer: initial results of randomised phase three trial / P. J. Hoskin, K. Motohashi, P. Bownes et al. // Radiotherapy and Oncology. – 2007. – Vol. 84. – № 2. – P. 114–120.

11. Hsu I. C. Combined modality treatment with high-dose-rate brachytherapy boost for locally advanced prostate cancer / I. C. Hsu, A. R. Cabrera, V. Weinberg et al. // Brachytherapy. – 2005. – Vol. 4. – № 3. – P. 2–6.

12. Khoo V. S. Radiotherapeutic techniques for prostate cancer, dose escalation and brachytherapy / V. S. Khoo // Clinical oncology: a journal of the Royal College of Radiologists. – 2005. – Vol. 17. – № 6. – P. 560–571.

13. Kollmeier M. A. A comparison of the impact of isotope ¹²⁵I vs. ¹⁰³Pd on toxicity and biochemical outcome after interstitial brachytherapy and external beam radiation therapy for clinically localized prostate cancer / A. M. Kollmeier, X. Pei, E. Alguret et al. // Brachytherapy. – 2012. – № 11. – P. 271–276.

14. Kupelian P. A. Radical prostatectomy, external beam radiotherapy <72 Gy, external beam radiotherapy ≥72 Gy, permanent seed implantation, or combined seeds/external beam radiotherapy for stage T1-T2 prostate cancer / P. A. Kupelian, L. Potters, D. Khuntia et al. // International Journal of Radiation Oncology/Biology/Physics. – 2004. – V. 58. – № 1. – P. 25–33.

15. Martin T. 3-D conformal HDR brachytherapy as monotherapy for localized prostate cancer. A pilot study / T. Martin, D. Baltas, R. Kurek et al. // Journal Strahlentherapie und Onkologie. – 2004. – Vol. 180. – № 4. – P. 225–232.

16. Potters L. Monotherapy for stage T1-T2 prostate cancer: Radical prostatectomy, external beam radiotherapy, or permanent seed implantation / L. Potters, E. A. Klein, M. W. Kattan et al. // Radiotherapy and Oncology. – 2004. – Vol. 71. – P. 29–33.

17. Sathya J. R. Randomized trial comparing Iridium implant plus external-beam radiation therapy with external-beam radiation therapy alone in node-negative locally advanced cancer of the prostate / J. R. Sathya, I. R. Davis, J. A. Julian et al. // Journal of Clinical Oncology. – 2005. – Vol. 23. – № 6. – P. 1192–1199.

18. Vargas C. High-dose radiation employ in external beam radiotherapy and high-dose rate brachytherapy with and without neoadjuvant androgen deprivation for prostate cancer patients with intermediate- and high-risk features / C. Vargas, A. Martínez, R. Galalae et al. // Prostate Cancer and Prostatic Diseases. – 2006. – № 10. – P. 245–253.

19. Zelefsky M. J. Combined brachytherapy with external beam radiotherapy for localized prostate cancer: reduced morbidity with an intraoperative brachytherapy planning technique and supplemental intensity-modulated radiation therapy / M. J. Zelefsky, M. A. Nedelka, Z. L. Arican et al. // Brachytherapy. – 2008. – № 7. – P. 1–6.

Обоснование внедрения внутритканевой лучевой терапии при раке предстательной железы в практическую деятельность всеукраинского центра радиохирургии

Удатова Т. В., Сафронова Е. В., Кметюк Я. В., Курило Г. О., Подлубная Т. Г.

***Резюме.** В статье приведено обоснование целесообразности внедрения методики внутритканевой брахитерапии трансперинеальным доступом источником высокой мощности дозы под контролем трансректального ультразвукового исследования в режиме реального времени при лечении рака предстательной железы методом сочетанно лучевой терапии,*

оценены преимущества и недостатки применения этой методики перед другими методами лечения (оперативное лечение, дистанционная лучевая терапия по радикальной программе).

Ключевые слова: рак предстательной железы, внутритканевая лучевая терапия, брахитерапия, лучевая терапия.

Justification of brachytherapy prostate cancer in daily work of ukrainian center radiosurgery

Udatova T., Safronova O., Kmetyuk Y., Kurylo G., Pidlubna T.

Summary. *The article describes the rationale using of the high dose rate transperineal interstitial brachytherapy controlled transrectal ultrasound in real time in the combined – radiotherapy treatment patients of prostate cancer, evaluated the advantages and disadvantages of this method over other methods of treatment (radical prostatectomy, definitive external beam radiotherapy).*

Keywords: *prostate cancer, brachytherapy, interstitial brachytherapy, radiation therapy.*