

Профузные кровотечения из прямой кишки и мочевого пузыря как осложнения лучевой терапии рака предстательной железы

М.С. Бардычев, В.В. Пасов, А.К. Курпешева, О.В. Терехов, Ж.М. Ниязова, Д.М. Бардычев

ГУ Медицинский радиологический научный центр РАМН, Обнинск

PROFUSE BLEEDINGS FROM THE RECTUM AND BLADDER AS COMPLICATIONS OF RADIOTHERAPY FOR PROSTATE CANCER

M.S. Bardychev, V.V. Pasov, A.K. Kurpesheva, O.V. Terekhov, Zh.M. Niyazova, D.M. Berdychev

Medical Radiology Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Obninsk

Among more than 300 patients with end-stage radiation-induced bladder and rectal lesions treated at different institutions of Russia, the authors observed 38 patients with severe profuse hemorrhage after megavoltage radiotherapy for localized forms of prostate cancer. The pathogenetic mechanisms of a radiation lesion and profuse bleeding from the bladder and rectum are substantiated. Effective treatments in such patients are given.

Рост заболеваемости раком предстательной железы (РПЖ) побудил к поиску более эффективных методов лечения. В частности, в последние 5–10 лет во многих учреждениях стала применяться высокодозная мегавольтная лучевая терапия с суммарной поглощенной дозой (СОД) 70 Гр и выше [1, 2]. Несмотря на выполнение всех требований концепции гарантии качества лучевой терапии, применение столь больших доз радиации приводило к развитию местных лучевых повреждений прилежащих к простате отделов мочевого пузыря и прямой кишки — лучевых циститов и лучевых ректитов [3].

В настоящем исследовании нами представлен анализ течения и лечения лучевых повреждений больных, у которых лучевая терапия локализованных форм РПЖ осложнилась тяжелыми профузными кровотечениями из прямой кишки и мочевого пузыря.

В последние 5 лет под нашим наблюдением находилось на лечении более 300 больных с лучевыми ректитом и циститом, из которых 38 больным (мужчинам в возрасте 56–80 лет), страдавшим РПЖ, наряду с другими методами лечения (гормонотерапия, хирургические вмешательства) проводилась высокодозная лучевая терапия с последующим развитием профузных

кровотечений из мочевого пузыря или прямой кишки. Больные поступали из различных регионов России. У 19 пациентов отмечались одновременно лучевые повреждения мочевого пузыря и прямой кишки, ведущим симптомом которых являлась обильная кровопотеря в виде макрогематурии или профузного кровотечения из прямой кишки с выраженной вторичной анемией: у 4 (10,5%) пациентов уровень гемоглобина составлял 28–49 г/л, у 18 (47,4%) — в пределах 50–90 г/л и у 16 (42,1%) больных — 91–100 г/л.

Лучевая терапия применялась как один из компонентов проводившегося лечения (см. таблицу 1) у 31 (81,6%) больного, а у 7 (18,4%) — как единственный метод лечения (у одного больного в сочетании с гипертермией).

Всем больным диагноз ставили на основании морфологического исследования ткани предстательной железы: у 35 (92,1%) пациентов выявлена аденокарцинома различной степени дифференцировки, у 3 (7,9%) — переходно-клеточный рак.

При оценке распространения злокачественной опухоли стадия T1N0M0 выявлена у 3 больных, T2N0M0 — у 7, T2N1Mx — у 5, T3NxMx — у 19, T4N1Mx — у 4.

Методы лечения РПЖ

Методика лечения	Всего	Лучевой геморрагический цистит	Лучевой геморрагический ректит
Гамма-терапия	7	2	5
Трансуретральная резекция + орхэктомия + гамма-терапия	22	12	10
Аденомэктомия + лучевая терапия	5	2	3
Тазовая лимфаденэктомия + лучевая терапия	4	3	1
Всего	38	19	19

Гамма-терапия в классическом варианте (2 Гр 5 раз в неделю) в СОД 60–70 Гр (ВДФ – 99–115, номинальная стандартная доза – НСД – 1766–1989) проводилась 12 (31,6%) больным, у 26 (68,4%) СОД составила 72–78 Гр (ВДФ=118–128, НСД=2000–2200), в том числе — динамическое фракционирование (1 Гр + 1,5 Гр с 5-часовым интервалом между фракциями) — 7 больным (18,4%) в СОД 60 Гр (ВДФ=111, НСД=1920).

Допустимые толерантные дозы для мочевого пузыря составляют 60 Гр, что соответствует 1766 ед. НСД, а для кишечника допустимая НСД равна 1582 ед. [3]. Таким образом, возникновение лучевых повреждений у данного контингента больных объясняется превышением допустимых толерантных доз.

Клиническое течение у всех больных было во многом сходным и проявлялось в первую очередь частыми позывами на мочеиспускание и дефекацию с обильной кровопотерей как при лучевых повреждениях прямой кишки, так и (особенно) при лучевом повреждении мочевого пузыря. Гематурия часто осложнялась тампонадой мочевого пузыря, что требовало соответствующих urgentных терапевтических мероприятий, установки трехпросветного катетера и постоянного отмывания сгустков крови, восстановления кровопотери (отдается предпочтение переливанию компонентов крови — плазмы крови одноименной группы, свежеприготовленной эритроцитарной массы и т.п.).

Особо следует подчеркнуть, что, несмотря на тяжелые геморрагии, снижение свертываемости крови отмечено лишь у 8 (21,0%) больных, а у других 30 (79,0%) пациентов показатели коагуляции соответствовали норме (МНО 2,0–2,5). Указанная закономерность позволяет заключить, что геморрагии при лучевых повреждениях мочевого пузыря и прямой кишки являются проявлением местной патологии коагуляционного процесса. Причиной кровотечений является не только нарушение процессов свертываемости крови, но и то, что вследствие радиационно-индуцированного фиброза на микро- и макроскопическом уровне эрозированное отверстие стенки кровеносного сосуда в области лучевого повреждения фиксировано в сетях этого фиброза, оно постоянно зияет и, следовательно, постоянно кровоточит [4, 5]. Вот почему в лечении больных с профузными кровотечениями основное внимание отводится местным терапевтическим мероприятиям — инстилляциям медикаментозных средств в мочевой пузырь и их введение в виде микроклизм при лучевых повреждениях прямой кишки. Учитывая, что ведущим симптомом лучевого повреждения мочевого пузыря и прямой кишки являются различной выраженности (I–IV степени) симптомы лучевого цистита или лучевого ректита, приоритет всегда отдается активному местному противовоспалительному гемостатическому лечению.

Больным лучевым язвенно-некротическим циститом при отсутствии тампонады проводили непрерывное (24–48 ч) орошение полости мочевого пузыря 0,02–0,05% раствором хлоргексидина. В последующем, по мере стабилизации осуществляли последовательные инстилляции 10% димексида однократно в день в течение 5–7 сут (димексид — препарат с выраженным противовоспалительным, противоотечным и фибринолитическим действием, способный, как органический растворитель, глубоко проникать в ткани, транспортируя растворенные в нем медикаменты). В последующем с интервалом 3–5 ч после инстилляции димексида инстиллировали препарат супероксиддисмутазы («Рексод», «Содерм», фирма НПО «Трис», РФ) из расчета 4 мг на 10–15 мл физиологического раствора 1 раз в сутки в течение 15–20 дней. При выраженном септическом процессе в мочевом пузыре лечение дополнялось инстилляциями 0,04% раствора гепона в течение 7–15 дней (гепон — препарат с мощным местным противовоспалительным и противовирусным действием).

Больным с профузным геморрагическим ректитом лечение проводили по той же схеме с введением препаратов в виде микроклизм в объеме 30–50 мл. Кроме того, периодически в прямую кишку вводили раствор аминокaproновой кислоты, 0,5% раствор перекиси водорода, колифоам-эмульсию. При беспокоящих болях в прямую кишку вводили 0,5% раствор новокаина 20–30 мл, ректальные свечи с адрениалином и спазмолитиками.

Одновременно с интенсивным местным лечением проводили общее лечение с применением гемостатиков (диценол, витамины К и С, др.), стимулировали гемопоэз (витамин В₁₂, эритрогистимуляторы, препараты железа). Отмечен положительный терапевтический эффект от многократных внутривенных инфузий плазмы крови одноименной группы, а также (по показаниям) переливания свежей цельной крови или эритроцитарной массы, препарата Фейба Тим 4 Иммуно («Baxter») и др. Положительный эффект отмечен у всех больных после 2–3-недельного местного применения кондиционированной среды культур стволовых клеток.

Оценивая эффективность результатов проводимого лечения, необходимо отметить, что из 19 больных с профузным кровотечением из мочевого пузыря 4 (21,0%) пациентам потребовались дополнительные вмешательства: у 3 больных кровотечение было остановлено после трансуретральной электрокоагуляции, а 1 больному потребовалась открытая коагуляция кровоточащей зоны стенки мочевого пузыря посредством вскрытия его полости с наложением эпистомостомы.

Пяти (26,3%) больным с профузным ректальным кровотечением дополнительно потребовалось применение местно гемостатических губок (спонгостан, тахокомб с фибриновым клеем и др.).

Продолжительность стационарного лечения больных с профузными кровотечениями после применения лучевой терапии РПЖ составляла 1,5–3 мес (в среднем 52 дня). Все больные были выписаны в удовлетворительном состоянии.

Таким образом, тяжелые формы лучевого повреждения мочевого пузыря или прямой кишки, осложнившиеся профузным кровотечением, следует расценивать как следствие превышения толерантности облучаемых сегментов этих органов. Целенаправленное местное и общее лечение с учетом патогенетических механизмов лучевого повреждения позволяет добиться положительных результатов и у таких сложных для реабилитации больных.

Литература

1. Lebesque J., Koper P., Slot A. et al. Acute and late GI and GU toxicity after prostate irradiation to doses of 68 Gy and 78 Gy: results of a randomized trial. *Int J Radiat Biol Phys* 2003; 57: 152.
2. Sydes M.R., Stephens R.I., Moore A.R. et al. Implementing the UK Medical Research Council (MRC) RTOG trial:

methods and practicalities of a randomized controlled trial of conformal radiotherapy in men with localized prostate cancer. *Radiother Oncol* 2004; 72: 199–211.
3. Аспекты клинической дозиметрии, 2000.
4. Бардычев М.С., Терехов О.В. Лучевые циститы и их лечение с применением

гепона — иммуномодулятора с противовоспалительной активностью. *Фарматека* 2004; 12: 65–8.
5. Kaneda T., Akita S., Usami Y. et al. Clinical radio-protective anti-inflammatory effects by superoxide dismutase. *J Jpn Soc Cancer Ther* 1984, 19: 811–9.

Эффективность повторных курсов системной лучевой терапии ($^{89}\text{SrCl}_2$) при метастатическом раке предстательной железы

Е.Н. Киселев, Л.И. Корытова, М.И. Карелин

ФГУ Центральный научно-исследовательский рентгенорадиологический институт МЗ и СР РФ, Санкт-Петербург

EFFICIENCY OF REFRESHER COURSES OF SYSTEMIC ($^{89}\text{SrCl}_2$) RADIOTHERAPY FOR METASTATIC PROSTATE CANCER

Ye.N. Kiselev, L.I. Korytova, M.I. Karelin

Central Research Institute of Radiology, Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation, Saint Petersburg

For patients with metastatic prostate cancer, palliative treatment is largely based on relief of skeletal pain. To evaluate a palliative effect and to reveal the positive and negative effects of a refresher course of systemic radiotherapy with strontium-89 chloride ($^{89}\text{SrCl}_2$), the authors assessed the results of comprehensive examination and the parameters of life quality in patients with metastatic prostate cancer who had taken 2–3 courses of systemic ($^{89}\text{SrCl}_2$) radiotherapy.

Материал и методы

Работа основана на результатах комплексного клинического, лабораторного и лучевого обследования 172 больных, получавших лечение в клинике ФГУ ЦНИРРИ МЗ и СР РФ в период с 1999 г. по 2003 г. по поводу рака предстательной железы (РПЖ) IV стадии.

Все пациенты были разделены на две группы. В основную группу вошли 58 человек, получивших комбинированное лечение с включением 2 курсов системной лучевой терапии (СЛТ), и 14 пациентов, получивших 3 курса СЛТ хлоридом стронция-89 («Медрадиофармпрепарат», Россия) или препаратом метастрон («Amersham International», Великобритания). Контрольная группа состояла из 100 человек после однократной СЛТ $^{89}\text{SrCl}_2$.

Средний возраст больных составлял 64 года (47–84 года), первичный диагноз — РПЖ T2N0–XМ1.

Все пациенты подвергались общему клиническому обследованию до лечения, через 3, 6 и 9 мес после него. Обследование включало сбор анамнеза, исследование объективного статуса, а также общепринятые лабораторные и инструментальные исследования. Для оценки болевого синдрома и определения степени ограничения подвижности у пациентов применялись рекомендованные ВОЗ шкалы — вербальных оценок (ШВО), регистрации болей (ШРБ), общей активности пациента (ШОАП).

При статистической обработке рассчитывали средние арифметические величины, среднеквадратичную ошибку среднего арифметического, асимметрию и эксцесс. Распределение считали близким к нормальному, если среднее арифметическое выборки было близким к своему значению и медиане, а абсолютные значения эксцесса и асимметрии по модулю не превыша-