

Анализ осложнений внутритканевой лучевой терапии с использованием постоянных источников у больных раком предстательной железы

А.В. Петровский, Б.В. Бухаркин, В.Н. Шолохов, Д.А. Рошин, В.Б. Матвеев, М.И. Нечушкин
ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Контакты: Александр Валерьевич Петровский alexpetrovsky@hotmail.com

Брахитерапия — стандартный метод лечения локализованного рака предстательной железы (РПЖ). Нами проведен анализ осложнений внутритканевой лучевой терапии с использованием постоянных источников у 149 пациентов. Частота ранних лучевых уретритов III степени составила 7,4%, ректитов — 3,4%. Поздние лучевые уретриты зафиксированы в 3,4% случаев, ректиты — в 0,7%. Половая функция через 12 мес сохранена у 86,6% пациентов. По результатам исследования статистически значимых факторов, влияющих на частоту осложнений, не установлено. Выявлена тенденция к более частым лучевым реакциям у пациентов с объемом предстательной железы > 50 см³, предоперационной оценкой IPSS (International prostate symptoms score) > 15, скоростью мочеиспускания < 15 мл/мин, дозой облучения уретры > 210 Гр и прямой кишки > 180 Гр. Таким образом, брахитерапия представляется достаточно безопасным методом лечения РПЖ.

Ключевые слова: рак предстательной железы, брахитерапия, осложнения

Analysis of complications due to intratissue radiotherapy using constant sources in patients with prostate cancer

A.V. Petrovsky, B.V. Bukharkin, V.N. Sholokhov, D.A. Roshchin, V.B. Matveyev, M.I. Nechushkin
N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Brachytherapy is a standard treatment for localized advanced prostate cancer (PC). Complications due to interstitial radiotherapy using permanent sources were analyzed in 149 patients. The incidence of early grade 3 radiation urethritis was 7.4% and that of rectitis was 3.4%. Late radiation urethritis and rectitis were recorded in 3.4 and 0.7%, respectively. Sexual function 12 months later was preserved in 86.6% of the patients. Studies established no statistically significant factors that influenced the frequency of complications. The patients with a prostate volume of > 50 cm³, a preoperative international prostate symptom score of > 15, a urine flow rate of < 15 ml/min, and urethral and rectal radiation doses of > 210 and > 180 Gy, respectively, tended to have more common radiation reactions. Thus, brachytherapy is a reasonably safe treatment for PC.

Key words: prostate cancer, brachytherapy, complications

Рак предстательной железы (РПЖ) — одно из наиболее часто встречающихся у мужчин онкологических заболеваний [1]. Благодаря широкому использованию теста на уровень простатспецифического антигена (ПСА) в сыворотке крови в последние годы растет число случаев выявления РПЖ на ранней стадии. В настоящий момент онкологи располагают достаточно широким спектром лечебных воздействий, позволяющих излечить данное заболевание. Согласно многочисленным публикациям радикальная простатэктомия, дистанционная конформная лучевая терапия (ЛТ) в дозе 76–78 Гр и внутритканевая ЛТ с использованием постоянных источников характеризуются одинаковыми результатами лечения с точки зрения общей и безрецидивной (включая биохимическую) 15-летней выживаемости у пациентов с благоприятным и промежуточным прогнозом [2–5]. Таким образом, выбор в пользу того или иного варианта лечения осуществляется исходя из личных предпочтений пациента и спектра возможных осложнений.

Брахитерапия с использованием постоянных источников зарекомендовала себя не только как радикальный метод лечения РПЖ, но и как вариант, способный сохранить высокое качество жизни и трудоспособность пациентов. Тем не менее описанные в литературе осложнения могут носить серьезный, иногда необратимый характер, включая формирование моче-вых и кишечных свищей, в связи с чем необходимо внимательное отношение как к выбору пациентов для данного вида терапии, так и к возможным техническим сложностям во время самой процедуры лечения.

Цель исследования — анализ осложнений и факторов, на них влияющих, у больных РПЖ, перенесших брахитерапию с использованием постоянных источников.

Материалы и методы

Мы провели анализ лечения 149 больных РПЖ, проведенного в РОНЦ в период с июля 2004 по декабрь 2009 г. Средний возраст пациентов составил

64,8 года (40–77 лет). У 40 (26,8 %) пациентов, по данным обследования, опухолевый узел не определялся (стадия T1c) и биопсия выполнялась в связи с повышенным уровнем ПСА. У 106 (71,2 %) больных размер опухоли в предстательной железе (ПЖ) соответствовал стадии T2. У 3 (2,0 %) мужчин опухоль выходила за пределы ПЖ (стадия T3a). Средний уровень ПСА до начала лечения составлял 9,9 (0,4–24,6) нг/мл. Неoadьювантная гормональная терапия (ГТ) была проведена 42 (28,2 %) пациентам, что позволило снизить уровень ПСА в этой группе с 12,2 (4,4–24,6) до 1,5 (0,04–5,1) нг/мл. Все пациенты имели гистологически подтвержденную аденокарциному ПЖ. Сумма баллов по шкале Глисона (индекс Глисона) у 5 (3,4 %) пациентов равнялась 4, у 32 (21,7 %) — 5, у 97 (65,1 %) — 6 и у 10 (6,7 %) — 7 баллам. У 5 (3,4 %) пациентов индекс Глисона составил < 5, однако по техническим причинам их морфологические препараты не смогли быть предоставлены в отделение патоморфологии РОНЦ для пересмотра. Таким образом, к группе благоприятного прогноза могут быть отнесены 105 (70,5 %) пациентов, промежуточного — 32 (21,5 %), а 12 (8,0 %) — к группе плохого прогноза. Средний объем ПЖ перед имплантацией составил 34,9 (12,0–72,3) см³, причем в группе пациентов, получавших неoadьювантную ГТ, объем ПЖ уменьшился в среднем на 27,3 % (с 44,1 до 31,7 см³). Неoadьювантная терапия проводилась антиандрогенами 13 (8,7 %) пациентам, агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона — 9 (6,0 %) и в режиме максимальной андрогенной блокады — 20 (13,4 %) больным. Длительность лечения составила от 2 до 23 мес и была назначена либо районными онкоурологами (33 пациента), либо в РОНЦ с целью уменьшения объема ПЖ (9 больных). ГТ была проведена 24 (57,1 %) пациентам группы благоприятного прогноза, 11 (26,2 %) больным группы промежуточного прогноза и 7 (16,7 %) — группы плохого прогноза. Всем пациентам для оценки качества мочеиспускания выдавался опросник IPSS (International prostate symptoms score). По результатам анализа IPSS оценка < 7 была констатирована у 76 (51,0 %) больных, 7–15 — у 63 (42,3 %) и > 15 — у 10 (6,7 %) пациентов. Урофлоуметрия была проведена 98 пациентам, при этом максимальная скорость потока мочи (V_{max}) у 40 (40,8 %) больных составила < 15 мл/с, в то время как у остальных 58 (59,2 %) она была такой же или превышала этот показатель.

Всем пациентам имплантация источников проводилась под ультразвуковым контролем (оси *x* и *y*) и с помощью электронно-оптических преобразователей (ось *z*). В качестве анестезиологического пособия 109 (73,2 %) пациентов получили спинальную анестезию. Комбинированный интубационный и внутривенный наркоз проведен в 40 (26,8 %) случаях. Выбор анестезии был обусловлен соматическим статусом па-

циента, технической невозможностью введения препаратов в спинальное пространство либо отказом пациентов от данной процедуры. В качестве источника ионизирующего излучения использовался йод-125 (IBT Bebig, Германия) со средней активностью на день введения 0,398 (0,185–0,589) мКи. Планирование осуществлялось интраоперационно с использованием программного обеспечения PSID (Германия). В онлайн-режиме контролировалось положение каждого источника с возможностью при необходимости изменения положений последующих. После имплантации пациенты переводились в специальную защищенную палату, где находились до момента выписки из стационара. Все больные прослежены в сроки от 12 до 80 мес. Медиана наблюдения составила 24 мес.

Результаты

Среднее время имплантации составило 83,3 (40–180) мин и определялось прежде всего объемом ПЖ и количеством имплантированных источников. Важно отметить, что время первых 20 имплантаций (103,2 мин) статистически значимо превышало время остальных имплантаций (74,6 мин) ($p = 0,043$). Доля ПЖ, получившей 100 % предписанной дозы — 145 Гр (PV100), составила в среднем 97,6 (94,1–100) %. В среднем 90 % объема ПЖ (PD90) получило дозу 169,2 (155,6–213) Гр. При этом всего 4 пациента имели PV100 < 95 % и PD90 < 160, что объяснялось техническими сложностями при имплантации.

Средняя доза, полученная 1 % объема уретры (UD1), составила 203,6 (182,5–241,0) Гр, а 10 % объема уретры (UD10) получили в среднем 194,5 (169,6–218,1) Гр. Соответствующие показатели на стенку прямой кишки составили: RD1 — 167,1 (138,5–211,1) Гр, а RD10 — 143,2 (116,9–176) Гр. Такой важный параметр с точки зрения риска возникновения лучевых ректитов, как площадь стенки прямой кишки, получившей 100 % дозы (RV100), составил в среднем 0,5 (0,03–1,43) см².

В послеоперационном периоде все больные в течение 5 дней после имплантации получали антибактериальную терапию, а в течение 30–300 дней — альфа-адреноблокаторы.

Процедура имплантации является малоинвазивной и сопровождается небольшим числом осложнений. Тем не менее возможны кровотечения из ткани ПЖ, мочевого пузыря, уретры, дислокация источников во время их установки либо в мочевого пузыря, либо в параректальную клетчатку. Также возможны инфекционные осложнения, реакции, связанные с иммобилизацией больных (тромбоз, тромбоэмболии).

В исследуемой группе больных из серьезных осложнений можно отметить только тромбоэмболию мелких ветвей легочной артерии, произошедшую на следующие сутки после имплантации у 1 пациента.

Проведение тромболитической терапии у этого больного позволило справиться с данной патологией.

У 2 пациентов, получавших антикоагулянтную терапию в связи с сопутствующей сердечной патологией, в течение нескольких часов после вмешательства наблюдалось незначительное по объему (менее 100 мл) кровотечение из промежности, травмированной при имплантации. Назначение гемостатических препаратов (этамзилат, аминокaproновая кислота и др.) способствовало купированию данных осложнений. Макрогематурия в результате травматизации иглами мочевого пузыря или уретры возникла у 10 больных (6,7%). У 2 пациентов это привело к более длительному стоянию мочевого катетера (2 и 3 сут соответственно), у остальных 8 пациентов кровотечение в результате использования гемостатических препаратов остановилось за меньший период и уретральный катетер, как обычно, был удален пациентам на следующее утро после имплантации. Ни одного случая тампонады мочевого пузыря зафиксировано не было. Диспозиция источников была зафиксирована у 2 пациентов. При флуороскопическом контроле было выявлено их расположение в мочевом пузыре. При цистоскопии данные источники (по одной нити у каждого пациента) были извлечены из мочевого пузыря. Пациентам была произведена дополнительная имплантация источников в ПЖ. Инфекционных осложнений у пациентов зафиксировано не было.

В целом количество осложнений, связанных с имплантацией, можно считать невысоким, причем лишь 3 (2,0%) больным в связи с ними потребовалось более длительное пребывание в стационаре.

Оценка лучевых реакций и осложнений произведена у всех 149 пациентов. Для оценки нежелательных последствий ЛТ использовалась классификация, предложенная RTOG/EORTC, так как брахитерапия представляет собой модификацию ЛТ. Лучевые реакции были разделены на ранние (возникающие в первые 6 мес после имплантации) и поздние (возникающие через 12 мес и более после имплантации)

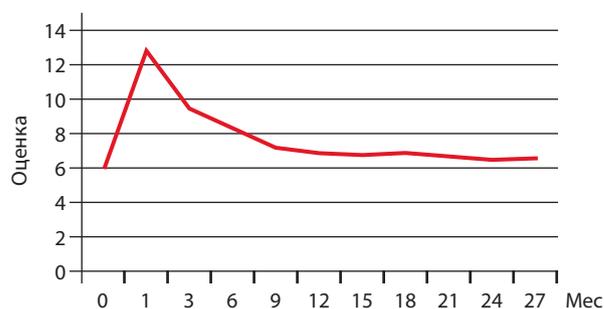
К основным лучевым реакциям при внутритканевой ЛТ больных РПЖ относится повреждение стенки прямой кишки и уретры.

В течение первого месяца после имплантации лучевой уретрит I–II степени был зарегистрирован у 110 пациентов (73,8%). Через 3 мес жалобы на ухудшенное мочеиспускание предъявляли 38 больных (25,5%). Более 6 мес проявления уретрита беспокоили 6 мужчин (4,0%). Через 12 мес у всех этих пациентов мочеиспускание восстановилось до постимплантационного уровня. Уретрит III степени был выявлен у 11 больных (7,4%). У 5 из них (3,4%) симптомы продолжались более 3 мес и у 1 (0,7%) — более 6 мес. У всех пациентов с длительным течением выраженного уретрита была выявлена сопутствующая инфекция мочевых пу-

тей. Длительное назначение альфа-адреноблокаторов, неспецифической противовоспалительной терапии и антибиотиков с учетом индивидуальной чувствительности позволило у большинства (90,1%) пациентов купировать симптомы. Острая задержка мочи, потребовавшая катетеризации мочевого пузыря более чем на 2 сут, возникла у 2 больных, однако проведение схожих консервативных мероприятий позволило восстановить естественное произвольное мочеиспускание. Ни одного случая, потребовавшего формирования цистостомы, не зафиксировано. Также не наблюдали проявления лучевого уретрита IV степени.

Анализ динамики IPSS показал его рост в течение первого месяца с последующим снижением и возвращением к дооперационному уровню через 1 год у большинства пациентов (см. рисунок).

Уровень IPSS у пациентов после имплантации



Динамика IPSS у пациентов после имплантации источников в ПЖ

При однофакторном анализе оценивали влияние объема ПЖ, предоперационной ГТ, показателя IPSS, скорости мочеиспускания, количества имплантированных источников, UD1 и UD10. Ни один из показателей не оказал статистически значимого влияния на частоту и тяжесть развития симптомов нарушения мочеиспускания, однако объем ПЖ, оценка IPSS и UD10 имели тенденцию к влиянию (см. таблицу). При многофакторном анализе (с использованием модели Кокса) ни один из факторов не оказался статистически значимым. В нашей группе больных не удалось построить модель, прогнозирующую появление выраженных симптомов ухудшения мочеиспускания более чем в 70% случаев.

Поздние лучевые уретриты I–II степени зарегистрированы у 4 (2,7%) больных, у 1 (0,7%) пациента — уретрит III степени.

Острые лучевые ректиты I–II степени возникли у 5 (3,4%) пациентов в течение 1 мес после имплантации, однако у всех симптомы нивелировались через 3–6 мес на фоне неспецифической противовоспалительной терапии. У 1 пациента через 18 мес после имплантации появились клинические признаки позднего лучевого ректита I степени, потребовавшие проведения симптоматического лечения, которое привело к сглажи-

Анализ факторов, влияющих на возникновение лучевых реакций у больных после имплантации источников йода-125 в ПЖ

Исследуемый фактор	Лучевой уретрит		Лучевой ректит	
	Однофакторный анализ <i>p</i>	Многофакторный анализ <i>p</i>	Однофакторный анализ <i>p</i>	Многофакторный анализ <i>p</i>
Объем ПЖ	0,091	Нз	0,321	Нз
Возраст пациентов	0,223	Нз	0,438	Нз
ГТ	0,172	Нз	—	—
Оценка IPSS	0,061	Нз	—	—
Скорость мочеиспускания	0,075	Нз	—	—
Количество источников	0,121	Нз	0,218	Нз
PV100	0,852	Нз	0,716	Нз
UD1	0,082	Нз	—	—
UD10	0,059	Нз	—	—
RD1	—	—	0,093	Нз
RD10	—	—	0,087	Нз
RV cc	—	—	0,076	Нз

Примечание. Нз — незначимо; PV100 — доля ПЖ, получившей 100% запланированной дозы 145 Гр; UD1 — доза на 1% объема уретры; UD10 — доза на 10% объема уретры; RD1 — доза на 1% объема прямой кишки; RD10 — доза на 10% объема прямой кишки; RVcc — площадь стенки прямой кишки, получившей 100% дозы.

ванию клинической картины в течение 7 мес. Других случаев поздних лучевых реакций со стороны прямой кишки не зарегистрировано. Факторов, значимо влияющих на частоту возникновения лучевых ректитов, также выявлено не было (см. таблицу).

Сохранение половой функции перед имплантацией отмечено у 67 пациентов. Повторная оценка проводилась через 3 мес, 59 (88,1%) мужчин отметили наличие эрекции, однако в связи с отсутствием партнера или психологическими обстоятельствами 22 (32,8%) из них половой жизнью не жили. Спустя 12 мес эрекция сохранялась у 58 (86,6%) больных, большинство из которых за этот период имели хотя бы один коитус, при этом 21 (31,3%) мужчина отметил некоторое снижение потенции. В исследуемой группе 33 (22,1%) пациента были моложе 60 лет, у 22 из них до имплантации половая функция была сохранена. В течение всего периода наблюдения все 22 имели эрекцию, а у 1 пациента она восстановилась. Вероятнее всего, психологический эффект от проведенного лечения оказал влияние у этого эмоционально лабильного мужчины. Короткий курс неoadьювантной ГТ не оказал существенного влияния на половую функцию в анализируемой группе.

Обсуждение

Исследования, посвященные анализу осложнений брахитерапии РПЖ, проведенные в начале 1990-х годов, сообщали о большом количестве лучевых реакций со стороны как мочевыделительной системы, так и нижних отделов желудочно-кишечного тракта [6]. Разработанный в середине 1990-х годов метод периферической модифицированной имплантации [7] позволил значительно снизить их частоту. Тем не менее в литературе регулярно встречаются сообщения о тяжелых, иногда инвалидизирующих осложнениях данного вида лечения [8]. Результаты нашей работы подтверждают, что тщательное обследование и правильный подбор пациентов (согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов), а также оптимизация планирования облучения могут снизить до минимума нежелательные последствия внутритканевой ЛТ РПЖ и полностью избежать лучевых реакций IV степени, т. е. формирования фистул. Наиболее важными факторами, влияющими на риск возникновения осложнений, являются: объем ПЖ (> 50 см³), предоперационная оценка IPSS (> 15) и скорость мочеиспускания (< 15 мл/мин), лучевые нагрузки на критические органы (уретра, прямая кишка), что соответствует данным литературы [9].

Заключение

Брахитерапия РПЖ представляется достаточно безопасным методом лечения локализованного РПЖ, приводящим к незначительному числу осложнений

и сохраняющим высокое качество жизни пациентов. Большое количество наблюдений, вероятно, позволит точнее оценить факторы, влияющие на возникновение лучевых реакций и снизить число осложнений.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ. Вестн РОНЦ им Н.Н. Блохина РАМН 2009;20(3) (прил. 1).
2. Choe K.S., Liauw S.L. Radiotherapeutic strategies in the management of low-risk prostate cancer. The Scientific World Journal 2010;10:1854–69.
3. Ciezki J.P., Klein E.A. Brachytherapy or surgery? A composite review. Oncology (Williston Park) 2009;23: 960–4.
4. Pieters B.R., de Back D.Z., Koning C.C., Zwinderman A.H. Comparison of three radiotherapy modalities on biochemical control and overall survival for the treatment of prostate cancer: a systematic review. Radiotherapy and Oncology 2009;93:168–73.
5. Klein E.A., Ciezki J., Kupelian P.A., Mahadevan A. Outcomes for intermediate risk prostate cancer: are there advantages for surgery, external radiation, or brachytherapy? Urol Oncol 2009; 27: 67–71.
6. 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.
7. 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.
8. Marcus D.M., Jani A.B., Godette K., Rossi P.J. A review of low-dose-rate prostate brachytherapy techniques and outcome. J Nat Med Assoc 2010; 102:500–10.
9. Phan J., Swanson D.A., Levy L.B. et al. Late complications after prostate brachytherapy for localized prostate cancer: incidence and management. Cancer 2009; 115:1827–39.