

БРАХИТЕРАПИЯ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ДАЛЬНЕВОСТОЧНОМ ФЕДЕРАЛЬНОМ ОКРУГЕ

Е.А. Ванина¹, А.А. Молоков², В.Л. Коваленко³, С.С. Целуйко¹,
М.Н. Поликутина², Е.Д. Фоминых², И.А. Орлов², Э.И. Ахтямов⁴, Д.В. Чугаев⁵

¹ Амурская государственная медицинская академия Минздрава России,
Благовещенск

² Краевой клинический центр онкологии, Хабаровск

³ Институт повышения квалификации специалистов
здравоохранения Минздрава Хабаровского края, Хабаровск

⁴ Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения, Москва

⁵ Министерство здравоохранения Российской Федерации, Москва

Одним из современных органосохраняющих методов лучевого лечения является брахитерапия. В статье проводится методика проведения брахитерапии рака предстательной железы. Приведенные обоснования преимуществ брахитерапии с высокой мощностью дозы позволяют сделать вывод, что данный метод лучевого лечения имеет преимущества по сравнению с дистанционными методами облучения и является конкурентным, сохраняющим органы, в сравнении с хирургическими методами лечения.

Ключевые слова: *брахитерапия, рак предстательной железы, индивидуальная радиочувствительность, полифокальная трансперинеальная биопсия*

Рак предстательной железы (РПЖ) занимает четвертое место (6,6 %) в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями (оба пола), а в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями мужского населения России – второе место (14,3 %) после заболеваний трахеи, бронхов, легкого (17,8 %). Структура заболеваемости злокачественными новообразованиями мужского населения России в 2014 г. приведена на рис. 1. По приросту РПЖ лидирует с огромным отрывом и находится на первом месте – 143,88 %, среднегодовой темп роста за последние 10 лет составляет 8,03 % [1].

На рис. 2. приведен показатель заболеваемости РПЖ (на 100 тыс. мужского населения) в сравнении: Российская федерация (РФ), Дальневосточный федеральный округ

(ДФО), Хабаровский край (ХК). Как видно, отмечается ежегодный рост данного показателя. При анализе “грубого” показателя заболеваемости РПЖ в Хабаровском крае также отмечается резкий рост заболеваемости за последние три года (рис. 3). Необходимо также отметить рост доли заболевших РПЖ в Хабаровском крае в структуре заболевших как в ДФО, так и в РФ (рис. 4, 5) [1].

Таким образом, РПЖ представляет собой большую медико-социальную проблему, для эффективного решения которой необходим поиск новых подходов в лечении и диагностике заболевания.

Традиционно радикальная простатэктомия считается “золотым” стандартом в лечении РПЖ, однако в последние годы успехи в лечении РПЖ с помощью воздействия ионизи-

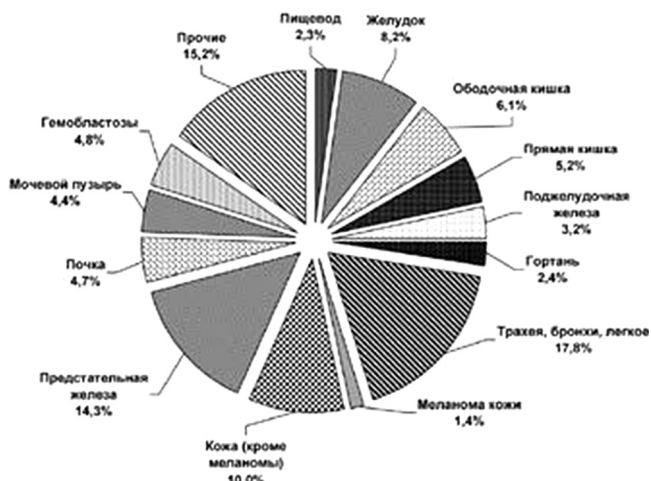


Рис. 1. Структура заболеваемости злокачественными новообразованиями мужского населения России в 2014 г.

рующего излучения заметно пошатнули авторитет “золотого” стандарта. Так, в исследовании [2] проведено сравнение результатов лечения 2991 больного в Cleveland Clinic и Memorial Sloan Kettering Hospital, которым были назначены радикальная простатэктомия, дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) в дозе <72 Гр, ДЛТ в дозе >72 Гр, брахитерапия и комбинация брахитерапии и ДЛТ. Пациенты, которым была назначена радикальная простатэктомия, были моложе, заболевание у них протекало более благоприятно; 21 % больных был назначен 6-месячный курс неoadъювантной гормональной терапии (преимущество тем, кто получал лучевое лечение).

Выживаемость без биохимического прогрессирования определяли, как содержание ПСА>0,2 после радикальной простатэктомии или как три последовательных подъема во всех остальных случаях. Самые высокие показатели 5-летней выживаемости без прогрессирования были зарегистрированы в следующих группах: радикальная простатэктомия – 81 %, ДЛТ<72 Гр – 51 %, ДЛТ>72 Гр – 81 %, брахитерапия – 83 %, брахитерапия + ДЛТ – 77 %. Предикторами выживаемости без прогрессирования служили содержание ПСА до лечения, оценка по шкале Глисона и продолжительность лечения (годы), но не стадия Т или назначение гормональной терапии. Таким образом, результаты лучевых методов лечения сравнимы и даже лучше хирургических.

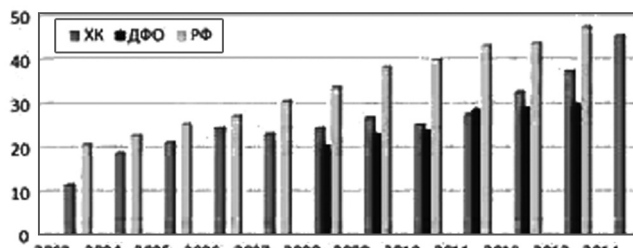


Рис. 2. Показатель заболеваемости РПЖ на 100 тыс. мужского населения

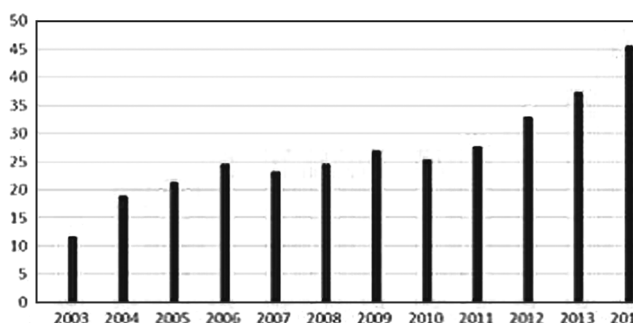


Рис. 3. “Грубый” показатель заболеваемости РПЖ в Хабаровском крае в 2003–2014 гг. на 100 тыс. мужского населения

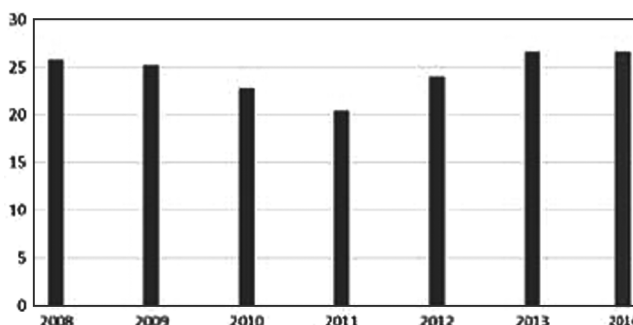


Рис. 4. Доля заболевших РПЖ в Хабаровском крае в структуре ДФО

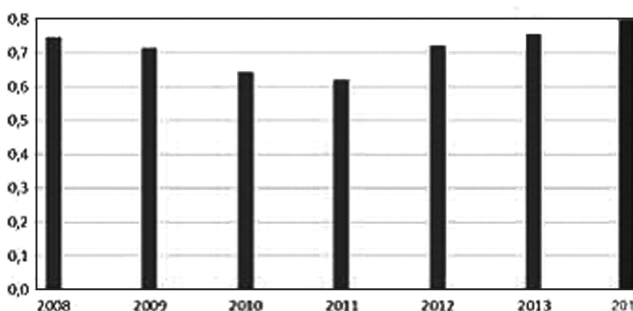


Рис. 5. Доля заболевших РПЖ в Хабаровском крае в структуре РФ

Индивидуальная радиочувствительность при РПЖ

Одна из трудностей при лечении РПЖ возникает из-за того, что многие ранние стадии заболевания, обнаруживаемые тестом простат специфического антигена (ПСА), никогда не становятся метастатическими [3]. Тест ПСА основан на том, что эпителиальные клетки неправильно пролиферируют при РПЖ. Следовательно, можно ожидать, что увеличение числа таких клеток будет приводить к повышенному содержанию ПСА в крови. У большинства мужчин с нормальной железой уровень ПСА в крови составляет 4 нг/мл или меньше. Кроме того, перед тем как опухолевая клетка станет метастатической, в ней должны повредиться многие системы управления, а это может происходить довольно длительное время.

Таким образом, определение типа РПЖ – метастатический или нет – является актуальной проблемой, поскольку из-за неопределенности в предсказании является ли ранняя стадия рака “опасной” (метастатической), многие больные подвергаются в настоящее время необязательным воздействиям. По этой причине проводятся исследования, направленные на выявление предикторов, которые помогли бы онкологам делать определённые выводы по поводу необходимости применения таких воздействий.

Краевой клинический центр онкологии (Хабаровск) совместно с Амурской государственной медицинской академией (Благовещенск) начали ряд исследований, целью которых является следующее:

- ✓ сравнение радиобиологического воздействия лучевой терапии (ЛТ) в зависимости от способа ее подведения: ДЛТ, брахитерапия и сочетанная лучевая терапия (СЛТ);
- ✓ в зависимости от дозы за фракцию: традиционное фракционирование, гипофракционирование; определение индивидуальной чувствительности к ЛТ.

С 15 апреля 2010 г. по 31 декабря 2015 г. в Краевом клиническом центре онкологии выполнили 218 сеансов брахитерапии 128 пациентам РПЖ. Лечение проводили на гамма-терапевтическом аппарате MultiSource® HDR компании BEBIG (Германия) с источником ^{60}Co , а с ноября 2015 г. – на отечественном гамма-терапевтическом комплексе для брахитерапии “Нуклетрим” (рис. 6), серийно выпускаемым российской компанией ООО “Технологии радиотерапии”.



Рис. 6. Гамма-терапевтический комплекс для брахитерапии “Нуклетрим” (Россия)

Функциональные возможности аппарата “Нуклетрим” полностью идентичны аппарату MultiSource® HDR и не требуют адаптации, позволяют использовать весь спектр аппликаторов производства Eckert & Ziegler BEBIG. Кроме этого, по сравнению с ранее используемым оборудованием, появилась возможность использовать более 20 каналов (до 40), что позволяет более гомогенно подводить дозу облучения при РПЖ больших объемов. Программное обеспечение комплекса “Нуклетрим” имеет русскоязычный интерфейс, что является безусловным плюсом для российского пользователя.

Сеанс брахитерапии проводили под спинномозговой анестезией, поэтому существовала возможность выполнения полифокальной трансперинеальной биопсии без дополнительной травматизации пациента. Целей проведения полифокальной биопсии несколько:

- ✓ получение информации об объемном распределении РПЖ (на основании полученной информации возможно увеличение объема дозного распределения с целью повышения эффективности лечения);
- ✓ определение индивидуальной чувствительности к ЛТ (на основании полученных данных по степени лучевого лечебного патоморфоза возможно определить необходимую дозу ЛТ для достижения наилучшего лечебного эффекта при минимальных осложнениях).

На рис. 7 приведен пример выполнения полифокальной трансперинеальной биопсии под контролем УЗИ.

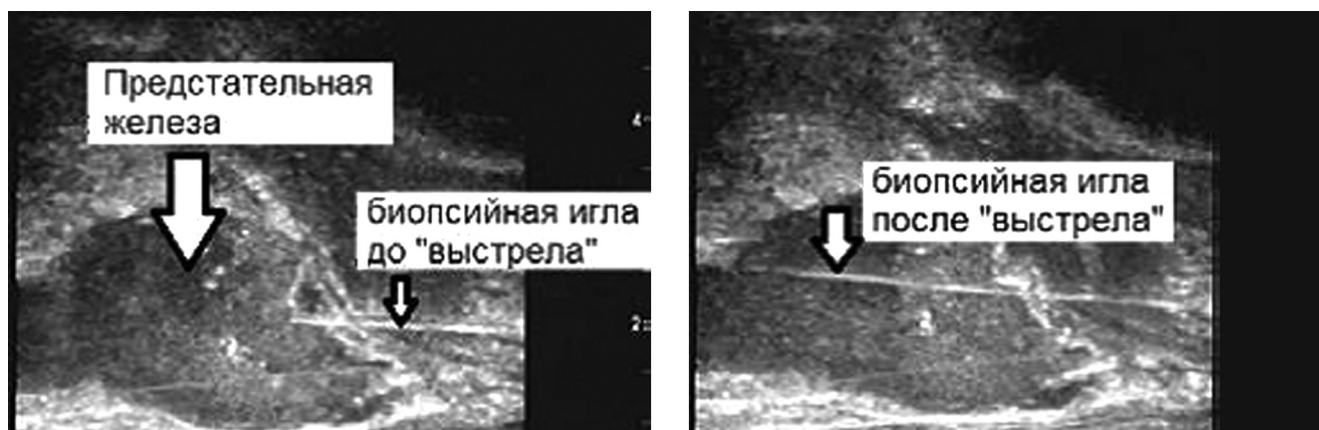


Рис. 7. Выполнение полифокальной трансперинеальной биопсии предстательной железы под контролем УЗИ

На данный момент получены некоторые данные биопсий предстательной железы с оптического микроскопа. Планируется проведение исследования на электронном микроскопе.

Преимущество брахитерапии с высокой мощности дозы

Согласно формализму линейно-квадратичной модели [4] биологически эквивалентная доза определяется как:

$$D_1/D_2 = (d_2 + \alpha/\beta)/(d_1 + \alpha/\beta), \quad (1)$$

где D_1 – суммарная доза при разовой дозе d_1 , Гр, D_2 – суммарная эквивалентная доза при разовой дозе d_2 , Гр, α – характеризует начальный наклон кривой выживаемости и соответствует одномишленной и одноударной гибели клеток, β – характеризует сублетальные повреждения клеток.

Функцию выживших после облучения клеток ввели Chadwick, Leenhouts и Kellere, Rossi (1971–1973) [5]:

$$C(d) = \exp(-\alpha d - \beta d^2), \quad (2)$$

где $C(d)$ – фракция выживших клеток после облучения дозой d .

Отношение α/β имеет размерность Гр и численно равно дозе, при которой линейная функция αd равна квадратичной βd^2 . Радиобиологами в экспериментах на культурах тканей животных и лучевыми терапевтами при ретроспективном анализе клинических данных было установлено, что отношение α/β характеризует реакцию тканей на облучение и имеет определенное значение для каждого типа тканей включенных

в объем облучения. Для РПЖ значение α/β , по данным исследований [6], очень низкое и варьируется от 0,4 до 6,0 Гр. Если принять $\alpha/\beta = 1,1$ Гр, то очевидно радиобиологическое преимущество при лечении высокими дозами, так, при суммарной дозе $D_1 = 20$ Гр за две фракции ($d_1 = 10$ Гр за фракцию) биологически эквивалентная доза для классического фракционирования ($d_2 = 2$ Гр за фракцию):

$$BED_{1,1} = 20 / ((2+1,1)/(10+1,1)) = 71,43 \text{ Гр},$$

а при 28 Гр за две фракции:

$$BED_{1,1} = 28 / ((2+1,1)/(14+1,1)) = 133,33 \text{ Гр}.$$

Очевидно, что никакие дистанционные методы подведения ЛТ не дадут такой биологически эквивалентной дозы.

Результаты лечения

Выполнено 218 сеансов 128 пациентам. Возраст пациентов от 44 до 78 лет. Распределение по возрасту: до 50 лет – 1 (0,8 %), 50–59 лет – 32 (25 %), 60–69 лет – 74 (57,8 %), 70 и более лет – 21 человек (16,4 %). Период наблюдения: от 6 до 60 мес. Медиана наблюдения 33 мес. Для оценки группы риска, а также вероятности прогрессирования заболевания после радикального лучевого лечения наиболее часто используемой в клинической практике является классификация D'Amico с соавт. [6], которая важна для планирования тактики лечения и оценки результатов проведенного лечения. Согласно данной классификации, пациентов, получивших брахитерапию, можно распределить следующим образом:

- ✓ Группа пациентов низкого риска 29 чел. (23,4 %).

- ✓ Группа пациентов промежуточного риска 31 чел. (24,2 %).
- ✓ Группа пациентов высокого риска 65 чел. (50,8 %).
- ✓ ЛТ после радикальной простатэктомии – 2 чел. (1,6 %).

Распределение по клиническим стадиям выглядит следующим образом: I стадия – 2 чел. (1,6 %), II стадия – 82 чел. (64,0 %), III стадия – 42 чел. (32,8 %), IV стадия – 2 чел. (1,6 %).

Распределение по сумме баллов по Глиссону: 2 – 8 чел. (6,3 %), 3 – 12 чел. (9,4 %), 4 – 30 чел. (23,4 %), 5 – 14 чел. (10,9 %), 6 – 23 чел. (18 %), 7 – 14 чел. (10,9 %), 8 – 4 чел. (3,1 %), 9 – 1 чел. (0,8 %), 10 – 1 чел. (0,8 %), не определен – 21 чел. (21,4 %).

Первичный максимальный ПСА варьировал от 3,5 до 171 нг/мл. Зафиксированы три случая осложнений после проведения брахитерапии: два случая тампонады мочевого пузыря (купированы при обильном промывании мочевого пузыря), один случай длительной катетеризации мочевого пузыря (в течение 4 сут. после сеанса).

При медиане наблюдения 33 мес, в группе низкого риска после проведенного лечения зафиксировано два случая биохимического рецидива – 6,9 %. В группе промежуточного риска два случая биохимического рецидива – 6,4 %. В группе высокого риска 13 случаев биохимического рецидива – 20 %. Таким образом, без рецидивная выживаемость за период наблюдения в группе низкого риска составила 93,1 %, в группе среднего риска – 93,6 % и в группе высокого риска – 80 %. Локальный контроль, при этом составляет 100 %, т.е. все выявленные случаи биохимических рецидивов обусловлены наличием метастазов.

Выводы

При проведении брахитерапии РПЖ использовались различные дозы как при монотерапии, так и в сочетании с ДЛТ. Критерием ограничения подведенной дозы служила биологически эквивалентная доза BED_{1,1} = 110–135 Гр. После проведенных 222 сеансов брахитерапии отмечали отсутствие значительных лучевых осложнений G2-3. Пациенты перенесли брахитерапию значительно легче, чем ДЛТ в дозах выше 74 Гр, из чего можно сделать вывод, что брахитерапия с высокой мощностью дозы имеет преимущество в сравнении с другими лучевыми методами и является современным органосохраняющим методом лечения рака предстательной железы.

Список литературы

1. Злокачественные новообразования в России в 2014 году. Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. – М. 2016. С. 4, 99.
2. Kupelian P.A., Potters L., Khuntia D. et. al. 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 // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2004. Vol. 58. P. 25–33.
3. Сомпайрак Л. Что такое рак? – М.: Техносфера. 2006. 112 с.
4. Basic Clinical Radiobiology 3 rd Edition by G. Gordon Steel. 2002. 136 pp.
5. Thames D., Hendry H., Fractionation in radiotherapy, London. 1987.
6. Oliveira S.M. et. al. What do we know about the α/β for prostate cancer? // Med. Phys. 2012. Vol. 39. № 6, P. 3189–3198.

PROSTATE CANCER BRACHYTHERAPY IN FEDERAL REGION

E.A. Vanina¹, A.A. Molokov², V.L. Kovalenko³, S.S. Tseluyko¹, M.N. Polikutina², E.D. Fominih², I.A. Orlov², E.I. Ahtyamov⁴, D.V. Chugaev⁵

¹ Amur State Medical Academy, Blagoveshchenak, Russia

² Regional Clinical Oncology Center, Khabarovsk, Russia

³ Institute of Advanced Training of Health Professionals, Khabarovsk, Russia

⁴ Federal Service for Supervision in Sphere of Health, Moscow, Russia

⁵ Health Ministry of Russia, Moscow, Russia

One of the modern methods of preserving organs during radiation treatment is brachytherapy. The studies of brachytherapy with high dose rate lead to the conclusion that this method of radiation treatment for prostate cancer has a favorable advantage in comparison with remote sensing methods, and is a competitive, preserving organs in comparison with surgical methods of treatment.

Key words: *brachytherapy for prostate cancer, individual radiosensitivity, polyfocal transperineal biopsy*

E-mail: kaf19@ipkszh.khv.ru