

Прогнозирование развития осложнений после проведения внутритканевой лучевой терапии при комплексном лечении рака предстательной железы

А.А. Костин, А.В. Семин, А.Д. Каприн, А.Д. Цыбульский
ФГУ РНЦРР, Москва

Контакты: Андрей Дмитриевич Каприн kaprin@mail.ru

При исследовании осложнений, возникающих у больных после проведения брахитерапии, был выделен ряд факторов, достоверно влияющих на развитие осложнений со стороны нижних мочевых путей. К таким факторам можно отнести объем предстательной железы, низкую пиковую скорость мочеиспускания, предоперационное число симптомов со стороны нижних мочевых путей. Совместное действие этих факторов повышает риск развития осложнений.

Ключевые слова: брахитерапия, предстательная железа, внутритканевая лучевая терапия

Prediction of complications due to intratissue radiotherapy in multimodality treatment for prostate cancer

A.A. Kostin, A.V. Semin, A.D. Kaprin, A.D. Tsybulsky

Russian X-ray Radiology Research Center, Russian Agency for Medical Technologies, Moscow

The study of postbrachytherapy complications identified a number of factors that significantly influenced the development of lower urinary tract (LUT) complications. These factors may include prostate volume and preoperative degree of LUT symptoms. The combined effect of these factors increases a risk for the complications.

Key words: brachytherapy, prostate, intratissue radiotherapy

Введение

Брахитерапия рака предстательной железы (РПЖ) сегодня становится все более популярной методикой лечения данного заболевания. Эскалация дозы явилась существенным фактором, определившим успех применения радиотерапевтического метода в лечении РПЖ. Это послужило толчком к дальнейшему усовершенствованию и распространению данного метода, особенно в последние 15 лет, благодаря чему на сегодняшний день он стал доминирующим вариантом лечения. В США применение этой методики является таким же широко распространенным, как и осуществление радикальной простатэктомии [1].

Брахитерапия применяется в виде постоянной имплантации источников низкой мощности (LDR) или временного внедрения высокомоментных (HDR) источников. Данный метод лечения используют у пациентов со злокачественными образованиями предстательной железы (ПЖ) группы низкого и редко — промежуточного риска. Показаниями для проведения брахитерапии служат начальный, т. е. существующий на момент установления диагноза, уровень простатспецифического антигена (ПСА) <10 нг/мл, индекс по шкале Глисона <7, клиническая стадия заболевания T2a–b и объем ПЖ <50 см³ [2]. Кроме того,

в последнее время широкое распространение получили комбинированные методики, в основе которых лежит сочетание внутритканевой и дистанционной лучевой терапии (ЛТ). Это позволяет повысить радикальность лечения в тех случаях, когда пациент относится к группе промежуточного или высокого риска, а именно: при стадии заболевания >T2a–b, уровне ПСА >10 и индексе по шкале Глисона >7.

Отдаленные результаты лечения пациентов методом LDR-брахитерапии стали доступны сравнительно недавно. На основании этих данных брахитерапию можно считать достоверно эффективным методом лечения локализованного РПЖ, сопровождающимся низким числом развития поздних осложнений [3–5]. Однако не следует относить брахитерапию к абсолютно безопасным методам. При исследовании литературного материала нам удалось выявить широкий спектр осложнений, возникновение которых связано с этой процедурой. С учетом локализации осложнений их можно разделить на 2 основные группы. Это осложнения, связанные с поражением кишечника, и симптомы со стороны нижних мочевых путей (СНМП) [6, 7]. В отдельную группу выделено снижение эректильной функции. Снижение сексуальной функции наблюдается с той же частотой, что

и при использовании других вариантов лечения, хотя о происхождении данной проблемы известно мало [7–9]. Нарушения, связанные с поражением кишечника, как правило, невыраженные и у большинства пациентов полностью отсутствуют. Основной интерес представляют СНМП, причину появления, прогнозирование и методы коррекции которых мы попытались исследовать в своей работе.

Материалы и методы

В исследование включены 270 пациентов, которым была выполнена брахитерапия по поводу локализованного РПЖ в период с 2003 по 2009 г. Медиана наблюдения составила 2,8 года. Брахитерапию проводили как самостоятельный метод лечения до достижения суммарной очаговой дозы (СОД) 140 Гр ($n=207$; 76,7%), так и в качестве I этапа в рамках сочетанной ЛТ (СЛТ) до достижения СОД 110 Гр ($n=63$; 23,3%). Оценку осуществляли через 2 нед и далее спустя 1, 3, 6, 12 мес после проведения внутритканевой ЛТ. Для уменьшения объема ПЖ и улучшения уродинамических показателей больные обеих групп получали неоадьювантную антиандрогенотерапию в режиме максимальной андрогенной блокады в течение 3 мес до начала выполнения брахитерапии. Для оценки выраженности симптомов использовали международную шкалу подсчета симптомов со стороны ПЖ (IPSS), в качестве объективных показателей применяли данные уродинамического исследования и определения объема ПЖ. Наиболее объективным параметром в уродинамическом исследовании являлась пиковая скорость мочеиспускания. Этот показатель, по данным большинства авторов, служил единственным независимым фактором прогноза развития острой задержки мочи (ОЗМ). Оценка уродинамических показателей и определение объема ПЖ осуществлялись нами перед началом проведения 3-месячной медикаментозной терапии и непосредственно перед выполнением манипуляции.

Результаты

Наиболее многочисленную группу осложнений составили ирритативные симптомы, такие как поллакиурия и императивные позывы к мочеиспусканию, боль, дискомфорт и жжение при мочеиспускании. Они присутствовали у $53,7 \pm 4,7\%$ больных в группе СЛТ и у $68,6 \pm 2,3\%$ – во 2-й группе в раннем постимплантационном периоде. Через 1 мес при общем росте выраженности симптомов в группе СЛТ последние были достоверно ниже: $63,7 \pm 1,2\%$ против $95,7 \pm 2,6\%$ в группе брахитерапии ($p<0,05$). Разница показателей в обеих группах обусловлена различной дозировкой, а также меньшим числом игл и источников, использованных при имплантации. Причины возникновения этих симптомов не нашли должного понимания. Механические повреждения или доза, приходящаяся на уретру, часто считаются первостепенными причинами

развития СНМП. Обычной практикой является имплантация источников как можно дальше от уретры, что создает так называемую периферическую загрузку, при которой иглы и зерна располагаются по периферии ПЖ. В большинстве случаев иглы не размещают в вертикальной плоскости проекции уретры во избежание травмирования мочеиспускательного канала. Эта техника является альтернативой гомогенной имплантации, при которой зерна в ПЖ распределены более или менее равномерно, в результате чего доза в области уретры повышается и не исключена возможность повреждения мочеиспускательного канала посредством его травмирования при внедрении интратастата. Техника периферической загрузки использовалась нами во всех случаях, за исключением тех, когда в центральной части имелся дефект, возникший после перенесенной трансуретральной резекции ПЖ.

Нарастание симптомов наблюдалось в период от нескольких дней до нескольких недель после осуществления имплантации и достигало пика через 4,5 мес, после чего наступало незначительное его снижение. Более существенное снижение, наступившее через 12 мес, отмечено в группе проведения брахитерапии в монорежиме ($39,7 \pm 3,4\%$, $p<0,05$). Вероятно, это обусловлено тем, что источники к тому времени полностью потеряли свою активность. В группе СЛТ второй пик развития СНМП наступил в процессе осуществления II этапа – дистанционной ЛТ. Достоверных различий в продолжительности протекания СНМП в группе СЛТ не выявлено. Интересной находкой можно считать тот факт, что наличие высокого преимплантационного числа симптомов (IPSS >19) приводило к меньшему их обострению, чем в случае отсутствия начальных симптомов. При этом продолжительность протекания данных симптомов во времени увеличилась до 1,5 раза.

В нашем исследовании обструктивные симптомы встречались у $27 \pm 2,3\%$ пациентов в группе СЛТ и у $23 \pm 3,1\%$ — в группе монорежима и выражались в снижении пиковой скорости мочеиспускания и увеличении объема остаточной мочи. Подобные симптомы имели место в раннем постимплантационном периоде и были связаны с отеком ПЖ, возникшим в результате ее травмирования в процессе введения интратастатов. У $94,6 \pm 4,7\%$ больных с развившимися обструктивными симптомами объем ПЖ до начала проведения антиандрогенотерапии превышал 45 см³. На основании указанного выше нами был сделан вывод о том, что объем ПЖ является фактором прогноза возникновения нарушения мочеиспускания после проведения внутритканевой ЛТ. Также необходимо отметить, что не все эти пациенты имели обструктивные симптомы. Следовательно, объем ПЖ не может считаться абсолютным фактором прогноза развития осложнений.

Для коррекции обструктивных симптомов осуществляли медикаментозную терапию α -блокаторами ($n=100\%$), временную (38%) или постоянную – в течение 2 нед (12%) – катетеризацию; 2 (2,5%) больным по причине большого (>400 мл) объема остаточной мочи был установлен цистостомический дренаж.

Наиболее значимыми являются симптомы ОЗМ, требующие осуществления временной или постоянной катетеризации. Частота встречаемости данного осложнения, по разным данным, составляет от 5 до 28%. ОЗМ наблюдалась нами у $7,3 \pm 1,6\%$ больных, достоверных отличий в группах не выявлено. Для коррекции ОЗМ пациентам проводили постоянную – в течение 1 нед ($n=4$; 20%) – или длительную ($n=3$; 15%) катетеризацию катетером с серебряным покрытием; больным, у которых самостоятельное мочеиспускание восстановлено не было ($n=15$; 75%), выполняли троакатную цистостомию. В данном случае корреляция между ОЗМ и объемом ПЖ до начала осуществления антиандрогенотерапии выглядит достаточно убедительно ($p<0,001$). В то же время не получено достоверных данных о частоте развития ОЗМ и объеме ПЖ после проведения специфической медикаментозной терапии. Низкая максимальная скорость мочеиспускания (<13 мл/с) до имплантации зафиксирована у 87,3% пациентов с развившимися обструктивными симптомами и у 93,9% – с возникшей после проведения брахитерапии ОЗМ ($p<0,05$). Дооперационный уровень IPSS не выявил достоверной корреляции с развитием обструктивных симптомов. Это обусловлено тем, что на суммарный бал IPSS большее влияние оказывают ирритативные симптомы. Также необходимо отметить, что у больных, имеющих весь спектр описанных факторов (высокий

бал IPSS, низкая пиковая скорость мочеиспускания, большой объем ПЖ), риск возникновения ОЗМ достоверно увеличивался на 63% ($p<0,05$). Достоверных различий по числу развития обструктивных осложнений в группах не зарегистрировано.

Заключение

Нами рассмотрена только часть факторов, такие аспекты, как техника осуществления имплантации, число источников и их активность, в данной работе проанализированы не были. Проведение многофакторного анализа будет способствовать расширению понимания проблемы возникновения осложнений после брахитерапии. Перед планированием лечения, помимо традиционных факторов, таких как стадия заболевания, дифференцировка опухоли, уровень ПСА, пациентам необходимо проводить комплексное обследование для выявления возможных факторов прогноза развития осложнений. Обследование должно включать обязательное заполнение больными анкеты IPSS, исследование у них объема ПЖ, уродинамических показателей. При этом часть показателей, в частности объем ПЖ, должна оцениваться и приниматься в расчет до начала проведения гормональной терапии РПЖ. Несмотря на то что не все факторы изолированно влияют на возникновение осложнений, совместное их действие достоверно приводит к повышению как количества, так и степени последних. Развитие крайних вариантов осложнений, таких как ОЗМ, требует применения инвазивных методов коррекции, что значительно ухудшает качество жизни пациентов. Своевременная и рациональная оценка всех факторов в комплексе позволяет выбрать оптимальный метод лечения и свести к минимуму риск возникновения возможных осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hudson R. Brachytherapy treatments increasing among Medicare population. Health Policy Brief of the American Urologic Association, Inc, 1999;9:1.
2. Ash D., Flynn A., Battermann J. et al. ESTRO/EAU/EORTC recommendations on permanent seed implantation for localized prostate cancer. *Radiother Oncol* 2000;57:315–21.
3. Blasko J.C., Grimm P.D., Sylvester J.E. Palladium-103 brachytherapy for prostate carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:839–50.
4. Grimm P.D., Blasko J.C., Sylvester J.E. 10-year biochemical (PSA) control of prostate cancer with Iodine-125 brachytherapy. *Int J Radiat Biol Phys* 2001;51:31–40.
5. Ragde H., Korb L., Elgaml A. 12-year follow-up after transperineal brachytherapy of localized prostate cancer. *J Urol Suppl* 2000;163:336–7.
6. Ash D., Bottomley D., Al-Qaisieh B. et al. A prospective analysis of long-term quality of life after permanent I-125 brachytherapy for localized prostate cancer. *Radiother Oncol* 2007;84:135–9.
7. Bottomley D., Ash D., Al-Qaisieh B. et al. Side effects of permanent I-125 prostate seed implants in 667 patients treated in Leeds. *Radiother Oncol* 2007;82:46–9.
8. Brandeis J.M., Litwin M.S., Burnison C.M., Reiter R.E. Quality of life outcomes after brachytherapy for early stage prostate cancer. *J Urol* 2000;163:851–7.
9. Caffo O., Fellin G., Bolner A. et al. Prospective evaluation of quality of life after interstitial brachytherapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66:31–7.