

Киприянов Е.А., Карнаух П.А., Давыдова О.Н., Важенин А.В.

## Брахитерапия I-125 в лечении пациентов с предстательной железой

ГБУЗ «Челябинский областной клинический онкологический диспансер», ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Челябинск

Kipriyanov, E. A., P. A. Karnaukh, Davydov, O. N., Vazhenin A. V.

### Brachytherapy I-125 in the treatment of patients with prostate cancer

#### Резюме

Проанализированы ближайшие и отдаленные результаты лечения больных раком предстательной железы, получивших комплексное лечение – неoadъювантную гормонотерапию в сочетании брахитерапией I-125. Ближайших результатов лечения оценены по уровню общего ПСА, объему предстательной железы, количеству остаточной мочи, изменение по международной шкале IPSS. Динамика вышеперечисленных показателей сопоставима в обеих группах, что отражается на регрессии первичного очага, а также качестве жизни пациентов. Одногодичная безрецидивная выживаемость в группе пациентов получивших комплексное лечение составляет 71,4 %, в группе пациентов которым проведена только внутритканевая лучевая терапия 92,3 %; Общая выживаемость, а также онкоспецифическая выживаемость в обеих группах составляет 100%.

**Ключевые слова:** рак предстательной железы, неoadъювантная гормонотерапия, брахитерапия I-125

#### Summary

Bricherasio. Analyzed the immediate and remote results of treatment of patients with prostate cancer who received combined treatment – neoadjuvant hormone therapy in combination with brachytherapy I-125. Immediate results of treatment were estimated by the level of total PSA, prostate volume, residual urine, change in the international scale IPSS. The dynamics of the above indicators comparable in both groups, which is reflected in the regression of the primary lesion, as well as the quality of life of patients. One-year disease-free survival in the group of patients who received comprehensive treatment amounts to 71.4 %, in the group of patients who underwent only interstitial radiation therapy to 92.3 %; Overall survival, as well as ecospecifier survival in both groups is 100%.

**Key words:** prostate cancer, neoadjuvant hormone therapy, brachytherapy I-125

#### Введение

Заболеваемость раком предстательной железы в Российской Федерации в 2012г. составила 29,35 на 100 тыс. населения. Среди злокачественных новообразований мужского населения рак предстательной железы в 2009г. составил 10,7%. На протяжении последних лет отмечается рост удельного веса больных с I-II стадией опухолевого процесса – с 32,7% в 1999г. до 44,8% в 2009г. [1,2,4,6,8,9].

Активное внедрение системы скрининга мужского населения закономерно приводит к повышению частоты выявления рака предстательной железы на ранних стадиях, что, в свою очередь, повышает необходимость применения различных методов лечения локализованного РПЖ, одним из которых является брахитерапия I-125.

В США брахитерапия является методом лечения в 25% случаев впервые диагностированного рака простаты [3,5,17].

Строгий отбор пациентов с обязательным учетом риска рецидива [3,6,10,11,12] позволяет достичь хороших результатов.

У пациентов с низким риском рецидива (Индекс Глисона <6, ПСА < 10 нг/мл, T1c/T2b) низкодозная брахитерапия позволяет достичь высоких показателей биохимического контроля. Так, Stock and Stone [1,4,6,10] отметили достижение 5-летней безрецидивной выживаемости у 98% пациентов данной группы. В проспективном исследовании Khaksar с соавт. [2,4,6,12] продемонстрировали 96% частоту безрецидивной выживаемости в течение 5 лет. Кроме того, при оценке результатов интерстициальной низкодозной брахитерапии у 1449 пациентов, Potters с соавт. [8,13,14,15,16] выявили 12-летнюю безрецидивную выживаемость у 89% пациентов.

Возможность сохранения высокого качества жизни и минимальная выраженность симптомов, обусловленных проведением брахитерапии, добавляют преимуществ этому виду лечения [3, 7, 9,17].

Тем не менее, технические навыки врача при проведении данного вида лучевой терапии особенно важны, обуславливая разницу в 8-летней безрецидивной выживаемости до 17% [5,7,11].

**Цель:** оценить показатели ближайших и отдаленных результатов лечения больных раком предстательной железы, получавших лечение комплексным методом - неoadъювантной гормонотерапией и внутритканевой лучевой терапией с результатами лечения после проведенной брахитерапии I-125.

## Материалы и методы

С 2009 года в ГБУЗ «Челябинский окружной клинический онкологический диспансер» используется методика внутритканевой лучевой терапии (брахитерапия I-125). Проведен анализ лечения больных раком предстательной железы за период с 2009 по 2013 гг. Всего выполнено 187 операций, проанализированы результаты 117 случаев. В первую группу входили пациенты с умеренным риском прогрессирования заболевания, получившие комплексное лечение - неoadъювантная гормональная терапия+брахитерапия I-125 (n=36). Во вторую группу входили пациенты с низким риском прогрессирования заболевания, которым проведена только брахитерапия I-125 (n=81). Обе группы пациентов были сопоставимы в соответствии с международной классификацией «TNM», по возрасту, сопутствующей патологии, дифференцировки опухоли.

Средний возраст пациентов в первой группе составил 61,4±2,4 года, во второй группе 63,2±3,2 года. Диагноз у всех пациентов морфологически верифицирован. Большинство опухолей представлены умереннодифференцированной формой аденокарциномы предстательной железы.

Неoadъювантная гормонотерапия заключалась в назначении аналогов ЛГРГ на срок от трех до шести месяцев.

Брахитерапию I-125 проводили под УЗ-контролем. Для данной методики использовался ультразвуковой сканер BK Pro-Focus, синхронизированный с программным обеспечением PSID 4.1. В состав операционной бригады входили: два врача онкоуролога, радиолог, медицинский физик, анестезиолог, операционная сестра, сестра-анестезист. Предварительную разметку проводили непосредственно перед имплантацией. Суммарная очаговая доза на предстательную железу составляла не менее 145Гр (у двух пациентов суммарная очаговая доза составила 115 и 125Гр - в силу анатомических особенностей строения костей таза, данные пациенты получили сочетанную лучевую терапию, включающую дистанционную лучевую терапию на предстательную железу до СОД= 146-149Гр). Продолжительность операции составляла 60-120 минут. Уретральный катетер удалялся через сутки после проведенной имплантации источников I-125. Для уменьшения симптомов инфравезикальной обструкции всем пациентам назначались альфа-адреноблокаторы. Через сутки осуществлялось контрольное дозиметрическое исследование (показатели не превышали допустимых норм).

## Результаты и обсуждение

Интраоперационных осложнений не было отмечено. В первые сутки у десяти пациентов была клиника макрогематурии (что составляет 8,54%), в последующем купирована стандартной консервативной гемостатической терапией. Все пациенты выписаны из стационара на вторые, третьи сутки после имплантации.

Ближайшие результаты лечения оценивались: по уровню общего простатспецифического антигена, объему предстательной железы, количеству остаточной мочи, оценке качества мочеиспускания по международной шкале IPSS.

К моменту начала лечения уровень общего ПСА в первой группе было: значение 0-4 нг/мл - 17 пациентов, 4-10 нг/мл - 12 пациентов, 10-20 нг/мл - 7 человек. Во второй группе: 0-4 нг/мл - 5 пациента, 4-10 нг/мл - 30 человек, 10-20 нг/мл - 45 человек.

Через три месяца после окончания лечения уровень общего ПСА в первой группе: 0-4 нг/мл - 24 человек, 4-10 нг/мл - 5 человек, 10-20 нг/мл - 2 человек; во второй группе 0-4 нг/мл - 49 человека, 4-10 нг/мл - 17 человек, 10-20 нг/мл - 3 человека.

Через шесть месяцев в первой группе: 0-4 нг/мл - 24 человек, 4-10 нг/мл - 3 человек, 10-20 нг/мл - 3 человек. Во второй группе: 0-4 нг/мл - 60 человека, 4-10 нг/мл - 3 пациентов, 10-20 нг/мл - 2 человек.

Через девять месяцев: в первой группе - 0-4 нг/мл - 9 человек, 4-10 нг/мл - 1 человек, 10-20 нг/мл - 1 человек. Во второй группе: 0-4 нг/мл - 16 человек 4-10 нг/мл - 0 человек, 10-20 нг/мл - 1 человек.

Через двенадцать месяцев в первой группе: 0-4 нг/мл - 20 человек, 4-10 нг/мл - 6 человек, 10-20 нг/мл не было. Во второй группе 0-4 нг/мл - 50 человек, свыше 4 нг/мл пациентов не было.

Объем предстательной железы до лечения в первой группе был: до 20 куб. см - 11 пациентов, 20-40 куб. см - 22 пациентов, до 60 куб. см - 3 человека. Во второй группе до 20 куб. см - 18 пациентов, с объемом простаты 20-40 куб. см - 56 пациент, до 60 куб. см - 4 человека.

Через три месяца после окончания лечения в группе с проведенной гормонотерапией: объем простаты до 20 куб. см - 4 пациент, с объемом простаты 20-40 куб. см - 18 пациентов, до 60 куб. см - 9 человек. Во второй группе до 20 куб. см - 13 пациентов, с объемом простаты 20-40 куб. см - 45 пациентов, до 60 куб. см - 11 человек.

Через шесть месяцев в первой группе до 20 куб. см - 4 пациентов не было, пациентов с объемом простаты 20-40 куб. см - 18, до 60 куб. см - 7 человека. Во второй группе: до 20 куб. см - 11 пациентов, с объемом простаты 20-40 куб. см - 47 пациентов, до 60 куб. см - 7 человек.

Через девять месяцев (в первой группе) до 20 куб. см - 14 пациента, с объемом простаты 20-40 куб. см - 17 пациентов, до 60 куб. см - 5 человек. Во второй группе: до 20 куб. см - 14 пациентов с объемом простаты 20-40 куб. см - 37 пациентов, до 60 куб. см - 7 пациента.

Через двенадцать месяцев до 20 куб. см - 5 пациента с объемом простаты 20-40 куб. см - 12 пациента, до 60 куб. см - 7 человек. Во второй группе через двенадцать

месяцев были следующие показатели до 20 куб. см - 12 пациента, с объемом простаты 20-40 куб. см - 32 пациентов, до 60 куб. см - 6 пациентов.

До лечения в исследуемых группах остаточной мочи у пациентов не было (или объем остаточной мочи был клинически незначимый).

В первой группе через три месяца объем остаточной мочи до 20 мл был у 20 пациентов, 20-50 мл - 5 пациент, до 100 мл у 6 пациентов. Во второй группе остаточной мочи до 20 мл был у 28 пациентов, 20-50 мл - 16 пациентов, до 100 мл у 24 пациентов.

Через шесть месяцев (в первой группе) остаточной мочи до 20 мл было у 15 пациентов 20-50 мл - 9 пациента, до 100 мл у 5 пациента. Во второй группе 20мл было у 28 пациентов, 20-50 мл - 16 пациентов, до 100 мл у 24 пациентов.

Через девять месяцев в первой группе показатели были следующими: до 20 мл - 15 пациентов, 20-50 мл - 9 пациента, до 100 мл 1 пациент; во второй группе мочи: до 20 мл был у 29 пациентов, 20-50 мл - 14 пациента, до 100 мл у 12 пациентов.

Через двенадцать месяцев в первой группе остаточной мочи: до 20 мл было у 18 пациентов, 20-50 мл - 6 пациентов, до 100 мл у 1 пациентов. Во второй группе количество остаточной мочи: до 20 мл был у 37 пациентов, 20-50 мл - 7 пациент, до 100 мл у 6 пациента.

До проведенного лечения количество баллов по шкале IPSS в первой группе 0-7 баллов - 16 пациентов, 8-19 баллов 18 человек, 20-35 баллов - 2 пациент, во второй группе 0-7 баллов- 47 пациента, 8-19 баллов 26 человек, 20-35 баллов- 26 человек.

Через три месяца в первой группе 0-7 баллов - 8 пациента, 8-19 баллов - 18 человек, 20-35 баллов - 5 человека. Во второй группе 0-7 баллов - 13 пациентов, 8-19 - 48 человек, 20-35 баллов - 8 человек.

Через шесть месяцев в первой группе 0-7 баллов - 14 пациентов, 8-19 баллов - 14 человека, 20-35 баллов - 2 пациент. Во второй группе 0-7 баллов - 35 пациентов, 8-19 баллов - 20 человек, 20-35 баллов - 10 пациента.

Через девять месяцев в первой группе 0-7 баллов - 12 пациентов, 8-19 баллов - 14 человека, 20-35 баллов - пациентов не было. Во второй группе 0-7 баллов - 27 пациентов, 8-19 баллов 2 человек, 20-35 баллов - 7 пациента.

Через двенадцать месяцев в первой группе 0-7 баллов - 12 пациентов, 8-19 баллов - 13 человек, 20-35 пациентов не было. Во второй группе 0-7 баллов - 30 пациентов, 8-19 баллов - 14 человека, 20-35 баллов 5 пациентов.

Оценка отдаленных результатов лечения производилась путем расчета безрецидивной, онкоспецифической, общей выживаемости, по группам.

Анализ результатов в группе больных раком предстательной железы с проведенным комплексным методом лечения показал, что безрецидивная (ПСА-рецидив) одногодичная выживаемость составляет - 71,4%, трехлетняя выживаемость 66,67%. Общая выживаемость: через двенадцать месяцев 100%; через 26 месяцев- 96,67%, онкоспецифическая выживаемость 100%. В группе па-

циентов, которым проведена брахитерапия I-125 безрецидивная выживаемость составляет- 94,88%, трехлетняя - 92,32%. общая выживаемость 98,72%, онкоспецифическая выживаемость 100%, трехлетняя - 98,72% ( $p < 0.05$ ).

Проведение неoadъювантной гормонотерапии перед внутритканевой лучевой терапией существенно не отражается на изменении проанализированных нами показателей. Уровень общего ПСА в обеих группах (у наибольшего количества пациентов) уменьшаться уже через три месяца после проведенной имплантации, в последующем в течение двенадцати месяцев данный показатель не превышает значения 4 нг/мл, в обеих группах ( $p < 0.05$ ). Количество пациентов, у которых наблюдается некоторое увеличение объема предстательной железы, возрастает к третьему месяцу после окончания имплантации и остается таким вплоть до конца шестого месяца, однако через девять и двенадцать месяцев наблюдается тенденция к уменьшению объема простаты, что связано с регрессией первичного очага. Данный показатель сопоставим в обеих группах. Через три месяца у всех пациентов, несмотря на применение альфа1-адреноблокаторов, имеется остаточная моча, что свидетельствует о снижении качества жизни согласно шкале IPSS. Также эти показатели коррелируют с увеличением объема предстательной железы, однако наблюдается положительная динамика в изменении данных показателей уже через три месяца, по шестистию двенадцати месяцев, у большинства пациентов количество остаточной мочи не превышает 20-30 мл, а количество баллов по международной шкале IPSS 7, что положительно сказывается на качестве жизни ( $p < 0.05$ ).

## Заключение

Применение брахитерапии в сочетании с неoadъювантной гормонотерапией не влияет на непосредственные, ближайшие результаты лечения, не влияет на показатели уродинамики, и качество жизни. Анализ отдаленных результатов лечения показал, что неoadъювантная гормонотерапия не улучшает показатели безрецидивной выживаемости, при этом показатели общей и онкоспецифической сопоставимы.■

*Киприянов Евгений Александрович - кандидат медицинских наук, г. Челябинск, Карнаух Петр Алексеевич - доктор медицинских наук, профессор. Давыдова Ольга Николаевна - врач - радиотерапевт, Важенкин Андрей Владимирович - главный врач ГБУЗ ЧОКОД, Заслуженный врач РФ, Член корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор. ГБУЗ «Челябинский окружной клинический онкологический диспансер», ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет», кафедра онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии, г. Челябинск; Автор, ответственный за переписку - Киприянов Евгений Александрович, г. Челябинск, ул. академика коралева 37-18, kirpjanov@list.ru*

## Литература:

1. Злокачественные новообразования в России в 2009 году (заболеваемость и смертность). Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М.: ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий», 2011. – 260 с.
2. Зырянов А.В., Баженов А.А., Машковцев А.В. Брахиитерapia в лечении больных локализованным раком предстательной железы с доброкачественной гиперплазией предстательной железы // Уральский медицинский журнал. - 2009. - № 11(65). - С. 35-36.
3. Карнаух П.А. Тенденции эпидемиологии рака предстательной железы в Челябинской области / А.В. Важенин, П.А. Карнаух // Онкоурология. - 2008. - № 3. - С. 67-68.
4. Карнаух П.А. Эпидемиология рака предстательной железы в Челябинской области / А.В. Важенин, П.А. Карнаух // Паллиативная медицина и реабилитация. - 2008. - № 2. - С. 26-28.
5. Карнаух П.А. Способ оценки эффективности лечения рака предстательной железы / А.В. Важенин, П.А. Карнаух // Сибирский онкологический журнал. - 2008. - № 3. - С. 21-24.
6. Карнаух П.А. Повышение эффективности лечения больных раком предстательной железы / Е.А. Киприянов, А.В. Важенин, П.А. Карнаух // Сибирский онкологический журнал. - 2009. - № 1. - С. 45-47.
7. Соколова О.В. Методология лабораторного определения простатспецифического антигена для ранней диагностики и скрининга рака предстательной железы в рамках региональной программы «Урологическое здоровье мужчины» / Соколова О.В., Орлова Е.Э., Леонов О.В., Копыльцов Е.И., Манько О.И., Дедова И.В., Сальник С.П. // Омский научный вестник. Ресурсы Земли. Человек. - 2013. - № 2 (124), приложение. - С. 82-87.
8. Состояние онкологической помощи населению России в 2009 году. Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М.: ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий», 2011. – 196 с.
9. Etnar A.M., Chadwick E., Nobes J.P., et al. Long-term toxicity and quality of life up to 10 years after low-dose rate brachytherapy for prostate cancer. // BJU Int. 2011 Aug 19. doi: 10.1111/j.1464-410X.2011.10460.x [Epub ahead of print]
10. Khaksar S.J., Laing R.W., Henderson A. et al. Biochemical (prostatespecific antigen) relapse-free survival and toxicity after 125I low-dose-rate prostate brachytherapy. BJU Int. 2006; 98 (6): p.1210–1215.
11. Kollmeier M.A., Zelefsky M.J. Brachytherapy for clinically localized prostate cancer: optimal patient selection.// Arch. Esp. Urol. 2011 Oct; 64 (8): p.847-57.
12. Luigi Mearini and Massimo Porena Pros and Cons of Focal Therapy for Localised Prostate Cancer // Prostate Cancer Volume 2011 (2011), Article ID 584784, 8 pages.
13. Peinemann F, Grouven U, Hemkens L.G. et al. Low-dose rate brachytherapy for men with localized prostate cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Jul 6;(7):CD008871.
14. Potters L, Morgenstern C, Calugaru E, Fearn P, Jassal A, Presser J, Mullen E. 12-year outcomes following permanent prostate brachytherapy in patients with clinically localized prostate cancer. // J. Urol. Vol. 173, 1562–1566, May 2005
15. Prada P.J., Juan G., González-Suárez H. et al Prostate-specific antigen relapse-free survival and side-effects in 734 patients with up to 10 years of follow-up with localized prostate cancer treated by permanent iodine implants.// BJU Int. 2010 Jul; 106(1):p.32-36. .